

Измерение глюкозы по месту лечения: вопросы качества и безопасности

Сообщение 1. Классификация и аналитические характеристики методов измерения глюкозы



А.В. Тимофеев

Институт молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Измерение уровня глюкозы в крови – главный инструмент диагностики, мониторинга и коррекции лечения всех форм гипергликемии и гипогликемии. Это один из самых распространенных медицинских анализов. Существует множество способов измерения глюкозы, предназначенных для применения в разных условиях и имеющих разные аналитические и клинические характеристики. По методологии

эти способы классифицируются как химические, ферментативные и физические. По месту, условиям и приборному обеспечению их можно разделить на 3 группы: лабораторные измерения, измерения по месту лечения и самостоятельные измерения пациентами. В статье подробно обсуждаются обе классификации и аналитические характеристики способов измерения глюкозы.

Ключевые слова:

измерения глюкозы, методы, классификация, аналитические характеристики, точность, правильность, сахарный диабет, глюкометр, исследование по месту лечения

Point-of-care blood glucose testing: reliability and safety 1. Classification and analytical performance of glucose testing methods

A. V. Timofeev

Institute of Molecular Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Glucose testing is universally utilized in the diagnosis and management of hyperglycemic and hypoglycemic disorders, and is probably the most common medical test. A great variety of glucose testing methods is currently available, and each method has its specific utility and performance. Glucose testing methods can

be classified either by methodology (chemical, enzymatic, physical) or by conditions and means of application (laboratory testing, point-of-care testing, self-monitoring by patients). This article reviews the one and the other classification and focuses upon analytical performance of glucose testing systems.

Key words:

glucose testing, methods, classification, analytical performance, accuracy, trueness, diabetes mellitus, glucose meter, point-of-care testing

Измерение уровня глюкозы в крови – главный способ диагностики всех форм гипер- и гипогликемии и основной инструмент оценки эффективности и коррекции лечения этих метаболических нарушений. По самым скромным подсчетам, в России ежегодно производится около 1 млрд анализов на глюкозу, включая профессио-

нальные измерения в медицинских учреждениях и самостоятельные измерения больными сахарным диабетом (СД). Среди профессиональных измерений важнейшее место занимают так называемые *измерения по месту лечения* (ИМЛ). Они позволяют врачу практически мгновенно изменять лечение у пациентов с СД и другими нарушениями метаболизма глюкозы.

Измерение глюкозы принято считать заурядным и примитивным анализом. Действительно, методически этот анализ несложен, но на всех его этапах – от преаналитического до постаналитического – нередко случаются ошибки. Они ведут к неправильному диагнозу и лечению и иногда бывают весьма опасными. Особенно велика вероятность ошибок при ИМЛ-измерениях. Причина ошибок – поверхностные знания многих медицинских работников о рабочих характеристиках разных методов измерений глюкозы и о сопряженных с ними рисках. Эти аспекты измерений глюкозы обсуждаются в серии из 3 статей, публикацию которых мы начинаем с этого номера журнала.

На медицинском рынке появляются все новые и новые системы измерений глюкозы, и производители включают в рекламно-информационные материалы все больше и больше сведений о клинических и технических параметрах своих изделий. И поэтому еще одна наша цель состоит в том, чтобы помочь практическим врачам и организаторам здравоохранения ориентироваться в нарастающем потоке информации о средствах измерения глюкозы и выделять в нем то, что необходимо для решения их главной задачи – правильного лечения больных.

Классификация способов измерения глюкозы

Классификация по методологии

Методы измерения глюкозы можно разделить на органолептические, химические, биохимические (ферментативные) и физические.

Самый древний метод диагностики СД (по сладкому вкусу мочи) был, по сути дела, первым **органолептическим** методом определения глюкозы. Другой органолептический метод – визуальное выявление глюкозурии по налету кристаллов глюкозы, остающихся после высыхания мочи.

Химические методы основаны на реакциях глюкозы с каким-либо веществом, которое превращается в окрашенный продукт. Реакции идут в растворах, интенсивность окрашивания растворов оценивают визуально либо с помощью приборов – фотометров или колориметров. Химические методы делятся на 2 группы. Первая включает окислительно-восстановительные методы. Их суть заключается в том, что глюкоза и другие моносахариды служат восстановителями за счет наличия альдегидной группы. Первый *качественный* окислительно-восстановительный метод обнаружения глюкозы был разработан еще в 1849 г. Фелингом. В 1908 г. Бенедикт предложил *полуколичественный* метод выявления моносахаридов в моче. *Количественный* метод определения глюкозы в крови и других биологических жидкостях был создан в 1920 г. Фолином и Ву, а в 1923 г. Хагедорн и Йенсен разработали гораздо более точный количественный метод, который применялся в клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ) вплоть до середины 1960-х гг. Вторая группа химических методов базируется на реакциях конденсации глюкозы с ароматическими аминами. Сюда относится, например, знаменитый ортотолуидиновый метод, разработанный Дубовским в 1962 г. Его применяли в зарубежных КДЛ до середины

1970-х, а в СССР — до конца 1980-х гг. Все химические методы имеют ряд серьезных недостатков:

- низкая специфичность: реакции идут не только с глюкозой, но и с другими моно- и дисахаридами, имеющими альдегидную группу;
- низкие точность и воспроизводимость;
- очень большие объемы проб крови: от 100 мкл до 1 мл;
- большая продолжительность анализа: от 20 мин до нескольких часов;
- сложность и громоздкость анализа, жесткие условия реакций (например, нагревание до 100 °С);
- вредность для персонала (ортотолуидин является канцерогеном);
- с трудом поддаются автоматизации и стандартизации.

На смену химическим методам пришли **ферментативные методы** измерения глюкозы. Биохимическая основа всех этих методов одинакова: фермент катализирует превращение глюкозы (субстрата) в какой-то продукт. При этом от молекулы глюкозы отрываются электроны и передаются молекуле-акцептору. Количество электронов или молекул акцептора, принявших электроны, можно точно измерить. Достоинства ферментативных методов:

- высокая специфичность: фермент избирательно взаимодействует с глюкозой, но не с другими субстратами;
- высокие точность и воспроизводимость;
- малые объемы проб: от 0,2 до 20 мкл;
- высокая скорость: от 5 с до 5 мин;
- простота и нормальные условия проведения анализа (при температурах, не превышающих 37 °С);
- безопасность для персонала;
- легко автоматизируются и стандартизируются.

Ферментативные методы используются практически во всех современных лабораторных анализаторах глюкозы и во всех глюкометрах, поэтому мы разберем их подробно. Первый ферментативный метод измерения глюкозы в крови и других биологических жидкостях – **глюкозооксидазный** – был почти одновременно открыт в 1956 г. немецкими врачами Фрешем и Ренолдом [8] и американскими химиками Кестоном [13] и Теллером [20]. Принцип метода: к реакционной смеси, содержащей глюкозооксидазу, добавляют пробу, в которой надо измерить концентрацию глюкозы, и глюкозооксидаза превращает глюкозу в глюконолактон (рис. 1).

Кофактор, входящий в состав глюкозооксидазы, – флавинадениндинуклеотид (ФАД) является первичным акцептором. Он отбирает у глюкозы 2 атома водорода (выделены синим цветом) вместе с их электронами и переходит в восстановленную форму – ФАД-Н₂. Затем ФАД-Н₂ передает атомы водорода вторичному акцептору – кислороду, присутствующему в реакционной смеси; при этом образуется перекись водорода. Количество перекиси точно соответствует количеству глюкозы в пробе. Чтобы измерить количество перекиси, в реакционную смесь включают еще 2 компонента: фермент пероксидазу и хромогенный субстрат (например, 4-аминофеназон). Пероксидаза расщепляет перекись водорода на воду и кислород, который окисляет хромогенный субстрат в окрашенный продукт (рис. 2).

Далее оптическую плотность реакционной смеси измеряют на спектрофотометре в видимой части спектра. Такой

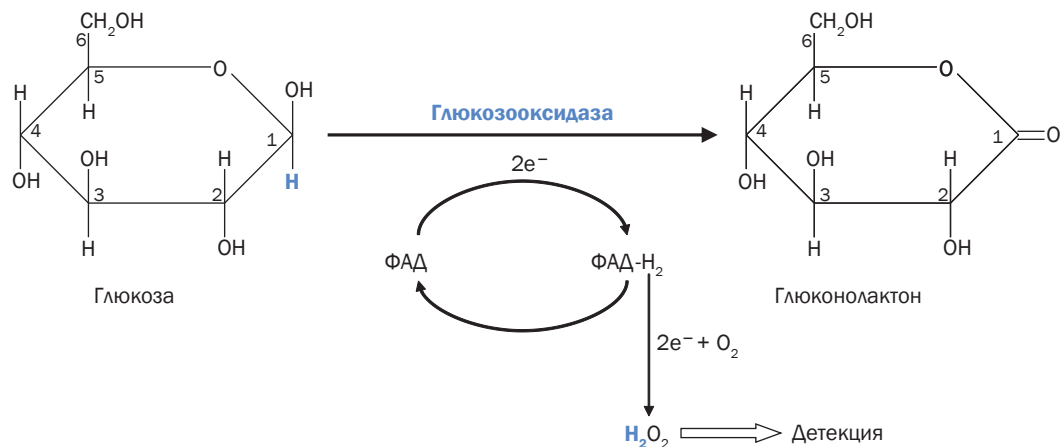


Рис. 1. Глюкозооксидазная реакция

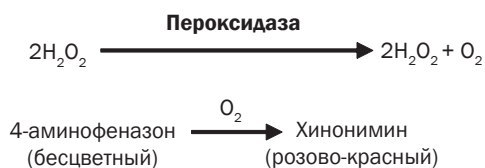


Рис. 2. Peroксидазная и хромогенная реакции

фотометрический способ детекции используют при автоматизированных и ручных лабораторных измерениях глюкозы и в некоторых глюкометрах. В последнее время в большинстве глюкозооксидазных лабораторных анализаторов и глюкометров применяется электрохимический способ детекции (см. ниже).

В 1961 г. Шмидт предложил **гексокиназный** метод измерения глюкозы [18]. Этот метод включает 2 последовательные реакции (рис. 3).

Первая, собственно гексокиназная, реакция – это превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат в присутствии аденозинтрифосфата. При второй реакции глюкозо-6-фосфат превращается в 6-фосфоглюконолактон. Кофактор глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы – никотинадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) работает как первичный акцептор. Он захватывает 2 атома водорода вместе с электронами у глюкозо-6-фосфата и переходит в восстановленную форму (НАДФ-H₂). Количество образующегося НАДФ-H₂ оценивают фотометрически, в коротковолновой части спектра. Для этого необходим источник ультрафиолетового излучения, поэтому гексокиназный метод

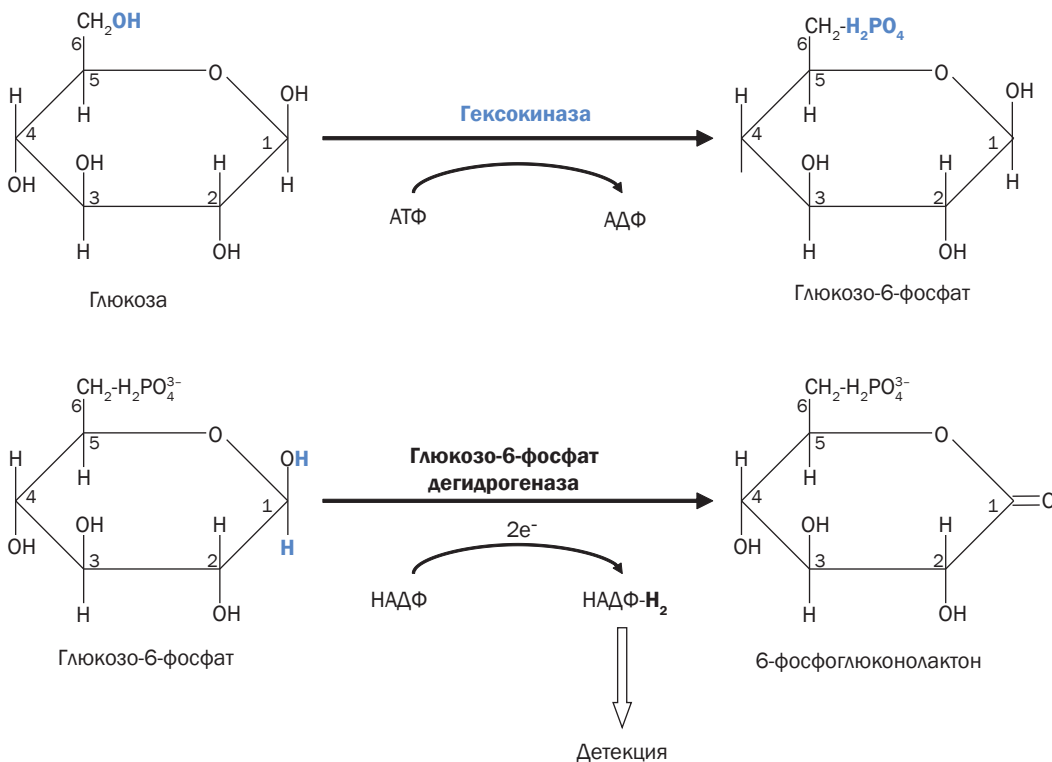


Рис. 3. Гексокиназный метод

подходит только для больших лабораторных автоанализаторов.

Глюкозодегидрогеназный метод появился в 1976 г. [12] Существует несколько типов глюкозодегидрогеназ с разными кофакторами; чаще всего используются ферменты с кофакторами пирролохинолинохиноном (ПХХ) или ФАД (рис. 4).

Глюкозодегидрогеназный метод сходен с глюкозооксидазным, но электроны от ФАД-Н₂ переносятся не на кислород, а на другой вторичный акцептор (его также называют медиатором), и перекись водорода не образуется. И поэтому для детекции конечных продуктов реакции применяют не фотометрический, а *электрохимический* способ.

Электрохимический (он же амперометрический или вольтамперометрический) способ детекции принципиально отличается от фотометрического. Во-первых, все процессы протекают в очень малом объеме внутри сложного электрохимического устройства – сенсора. Во-вторых, как уже говорилось, вторичным акцептором электронов служит не кислород, а какой-то сильный окислитель, например феррицианид калия. Разберем электрохимический способ детекции на примере сенсора, входящего в состав тест-полоски нового госпитального глюкометра компании LifeScan – OneTouch® Verio®Pro+ (рис. 5).

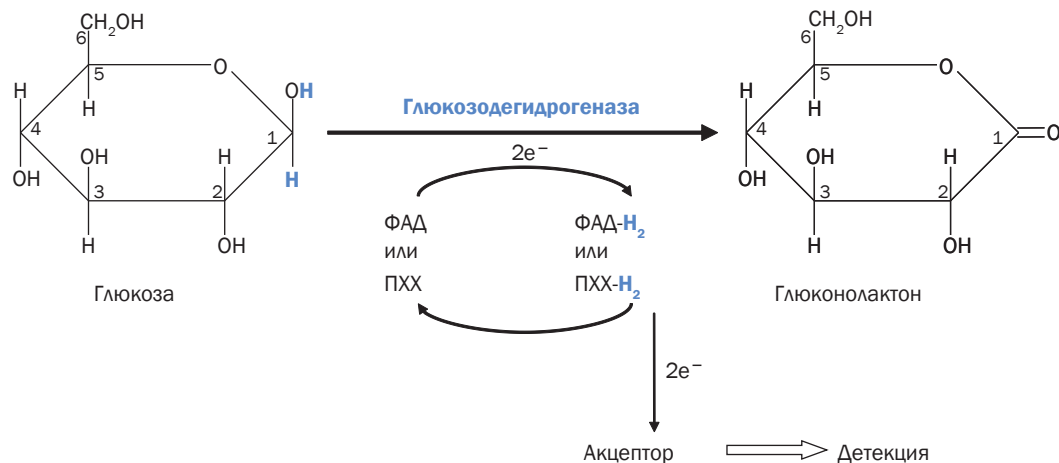


Рис. 4. Глюкозодегидрогеназный метод

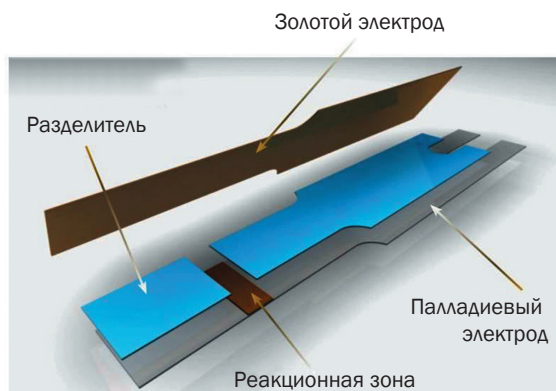


Рис. 5. Устройство тест-полоски госпитального глюкометра OneTouch VerioPro+ [14]

В реакционной зоне (она же является зоной нанесения пробы крови) содержится лиофилизированная смесь ФАД-зависимой глюкозодегидрогеназы и феррицианида на специальном носителе. Реакционная зона находится между двумя электродами. При нанесении пробы крови реагенты в реакционной зоне переходят в растворенное состояние, и глюкозодегидрогеназа превращает глюкозу в глюконолактон. При этом образуется ФАД-Н₂. Ион феррицианида отбирает электроны у ФАД-Н₂ и восстанавливается до ферроцианида. Затем на электроды подают напряжение, под действием разности потенциалов электроны отрываются от ферроцианида, и в реакционной зоне возникает электрический ток, детектируемый электродами (рис. 6).

Через контактные выступы ток передается в измерительное устройство (глюкометр). Сила тока прямо пропорциональна количеству глюкозы в пробе. Следует отметить, что в некоторых электрохимических сенсорах, так называемых сенсорах 3-го поколения, электроны от первичного акцептора передаются не на вторичный акцептор, а непосредственно на электроды [7].

По электрохимическому принципу работают многие современные глюкозодегидрогеназные и глюкозооксидазные лабораторные анализаторы и глюкометры, в том числе

и ИМЛ-глюкометры. Этот же принцип детекции применяется и в имплантируемых сенсорах глюкозы, которые входят в состав устройств для непрерывного мониторинга глюкозы и являются датчиками для носимых дозаторов инсулина.

Физические методы базируются на оценке физических свойств молекул глюкозы и ее растворов. Самым точным методом считается спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия). Не вдаваясь в очень сложные теоретические основы этого метода, скажем только, что он основан на регистрации изменений поведения ядер молекулы глюкозы в наведенном магнитном поле [3]. ЯМР-спектроскопию используют для качественного и количественного химического анализа глюкозы, прежде всего для оценки чистоты ее препаратов.

На следующем месте по точности стоит метод газовой хроматографии и масс-спектрометрии с разбавлением изотопа (ГХ/МС/РИ) [16]. Принцип ГХ/МС/РИ: пробу, в которой надо

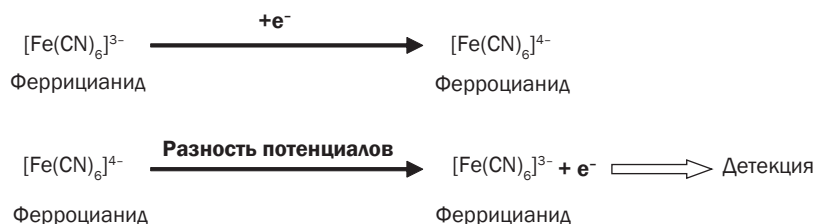


Рис. 6. Электрохимические реакции в тест-полоске OneTouch VerioPro+

измерить концентрацию глюкозы, смешивают с раствором ¹³C-глюкозы известной концентрации. Смесь вносят в газовый хроматограф, переводят в газообразное состояние при высоких температурах и разделяют в потоке нейтрального газа. Поток газа подается в детектор – масс-спектрометр. Поскольку массы молекул глюкозы и ¹³C-глюкозы различаются, они дают разные сигналы в масс-спектрометре. По соотношению величин этих сигналов (по разбавлению сигнала от ¹³C-глюкозы) судят о концентрации глюкозы в исследуемой пробе. Метод ГХ/МС/РИ весьма точен, но очень сложен, трудоемок и требует большого времени, поэтому в повседневной клинической практике его не применяют, а используют преимущественно для калибровки и оценки точности лабораторных анализаторов глюкозы.

Существуют и другие физические методы, которые пытаются применять для неинвазивных измерений глюкозы в крови и тканевой жидкости, в том числе радиоволновая, инфракрасная, импедансная и оптическая спектроскопия, обратный ионофорез, ультразвуковой метод. Однако все эти методы пока обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью [21].

Классификация по месту, условиям и средствам измерений

Подобная классификация официально отсутствует и в России, и в других странах. Тем не менее способы измерения глюкозы можно подразделить на 3 группы: лабораторные измерения, ИМЛ-измерения и измерения, самостоятельно выполняемые пациентами.

Лабораторные измерения

- выполняются в условиях КДЛ медицинскими работниками, имеющими специализацию в области лабораторной диагностики;
- для этих измерений применяют стационарное лабораторное оборудование, например автоматические и полуавтоматические анализаторы глюкозы;
- как правило, лабораторные измерения территориально удалены от пациента и чаще бывают плановыми, но могут быть и экстренными (например, в экспресс-КДЛ).

ИМЛ-измерения

Технический прогресс привел к появлению простых в эксплуатации и компактных приборов, которые позволяют проводить биохимические анализы, буквально не отходя от пациента. За рубежом для таких анализов используют термин «point-of-care testing» (синонимы — РОСТ, bedside

testing, near-patient testing, alternative site testing). В России наиболее популярен термин «исследования по месту лечения», предложенный В.В. Меньшиковым [2].

Общие требования к ИМЛ регламентируются в Международном стандарте ISO 22870 [10] и его русскоязычной версии – Национальном стандарте РФ ГОСТ Р ИСО 22870 [4]. Конкретные требования к ИМЛ-измерениям глюкозы изложены в руководстве «Point-of-care blood glucose testing in acute and chronic facilities» (РОСТ₁₂-А₃), опубликованном Институтом стандартизации клинических лабораторных исследований США [17]. Исходя из этих документов ИМЛ-измерения глюкозы можно определить так:

- выполняются в стационарных и амбулаторных медицинских учреждениях, а также при оказании медицинской помощи вне медицинского учреждения (например, бригадой скорой помощи);
- необходимы, когда требуется срочно получить результат измерения, а времени на отправку пробы в КДЛ нет;
- могут выполняться как специалистами в области лабораторной диагностики, так и медицинскими работниками другого профиля (например, врачом поликлиники или операционной сестрой), обученными обращению со средствами ИМЛ-измерений;
- системами для ИМЛ-измерений глюкозы могут быть портативные анализаторы глюкозы, госпитальные глюкометры (ИМЛ-глюкометры) и системы для непрерывного мониторинга глюкозы;
- контроль качества ИМЛ-измерений, как и лабораторных измерений, обеспечивается медицинским учреждением.

Примеры ситуаций, в которых требуются ИМЛ-измерения глюкозы, приведены во врезке.

Измерения, самостоятельно выполняемые пациентами

Это измерения, которые проводятся пациентами (прежде всего больными СД) или их близкими для самостоятельного контроля уровней глюкозы. Проводятся они с помощью индивидуальных глюкометров или систем для непрерывного мониторинга глюкозы и не относятся к ИМЛ-измерениям. Контроль качества этих измерений, по сути дела, остается за пациентами.

Функциональные характеристики методов и систем измерения глюкозы

Измерения глюкозы позволяют диагностировать гипер- и гипогликемию и принимать решения об их лечении.

Области применения ИМЛ-измерений глюкозы [РОСТ12-А3]

- Измерения глюкозы у больных СД с целью коррекции медикаментозной терапии (доз инсулина и пероральных сахаропонижающих средств) и диеты.
- Быстрая оценка уровней глюкозы у пациентов с симптомами гипогликемии или тяжелой гипергликемии.
- Быстрая оценка уровней глюкозы у пациентов в бессознательном состоянии с неустановленной патологией, особенно в приемном отделении.
- Интраоперационный и периоперационный мониторинг уровней глюкозы у хирургических больных.
- Мониторинг уровней глюкозы у рожениц с СД и их новорожденных.
- Мониторинг уровней глюкозы у всех новорожденных из группы риска.
- Мониторинг уровней глюкозы у пациентов на парентеральном питании и у пациентов, получающих лекарственные средства, которые могут вызвать гипергликемию.
- ИМЛ-измерения не применяются для постановки диагноза СД и для скрининга на СД. Однако выявление гипергликемии при ИМЛ-измерении дает основание заподозрить СД и назначить повторное измерение глюкозы на лабораторном анализаторе.

Отсюда вытекает основное требование к методам и системам для измерений глюкозы: они должны давать достоверные результаты, на которые можно уверенно опереться при выборе или коррекции лечения. Это качество систем измерений глюкозы определяется их рабочими (функциональными) характеристиками, в первую очередь их аналитическими параметрами, устойчивостью к интерферирующим факторам и клиническими параметрами.

Аналитические параметры

Главный аналитический параметр любой измерительной системы – **точность**. Формальное определение точности звучит так:

«Точность – это степень близости результата измерения какой-либо величины к истинному значению этой величины».

Точность зависит от многих факторов, в частности от свойств измерительной системы и условий измерения. Точность складывается из двух компонентов: **правильности и прецизионности**. Что такое правильность, понять легко: это степень близости *среднего значения результатов нескольких измерений* какой-либо величины к истинному значению этой величины. С прецизионностью дело обстоит не так просто. Мы привыкли использовать слово «прецизионный» как синоним «точного» (например, прецизионный механизм, прецизионный инструмент). Однако в метрологии и лабораторной медицине под прецизионностью понимают совсем другое, а именно степень близости друг к другу результатов нескольких измерений, выполненных с помощью одной и той же измерительной системы в одной и той же пробе. Чтобы пояснить смысл понятий правильности и прецизионности, сравним процесс измерения со стрельбой по мишени. Правильностью будет доля попаданий в «яблочко», прецизионностью – кучность пробоин (рис. 7).

Теперь перейдем к детальному разбору понятия правильности применительно к системам измерения глюкозы. Прежде всего дадим определение правильности исходя из нескольких нормативных документов, действующих в России и за рубежом [1, 4, 5, 9–11, 17].

Правильность системы измерения глюкозы – это степень близости среднего значения результатов нескольких

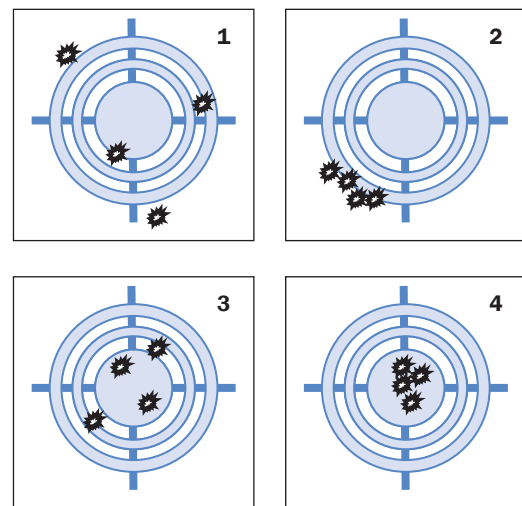


Рис. 7. Правильность и прецизионность на примере стрельбы по мишени: 1 – низкая правильность, низкая прецизионность; 2 – низкая правильность, высокая прецизионность; 3 – средняя правильность, средняя прецизионность; 4 – высокая правильность, высокая прецизионность

измерений концентрации глюкозы в одной пробе, выполненных с помощью этой системы, к опорному значению концентрации глюкозы в пробе. В этом определении слово «истинное» заменено на «опорное». Дело в том, что измерить истинное значение ни одной физической величины, в том числе и концентрации глюкозы, невозможно, поскольку не существует средств измерений, обладающих абсолютной точностью. И поэтому за истинное значение концентрации глюкозы принимают некоторое опорное (референтное) значение в каком-то эталонном образце. Теоретически эталоном для измерений глюкозы мог бы служить образец цельной крови с известной концентрацией глюкозы. Однако это невозможно по следующим причинам:

- даже при кратковременном хранении цельной крови концентрация глюкозы довольно быстро снижается за счет гликолиза в эритроцитах;
- цельную кровь нельзя замораживать для длительного хранения, поскольку при этом эритроциты разрушают-

ся, проба гемолизируется и становится непригодной для анализа;

- невозможно получить один эталонный образец крови в объеме, достаточном для оценки точности многих сотен тысяч систем для измерения глюкозы.

В связи с этим сегодня в качестве эталона во всех странах используют стандарт SRM917, изготавливаемый Национальным институтом стандартизации и технологии США (National Institute of Standards and Technology). Этот стандарт представляет собой флакон с 50 г безводной глюкозы с чистотой $99,7 \pm 0,3\%$. Чистота глюкозы в SRM917 установлена с помощью ЯМР-спектроскопии. SRM917 применяется для калибровки лабораторных анализаторов глюкозы. Анализаторы, откалиброванные по SRM917, считаются эталонными (референтными) и используются для калибровки и оценки точности других систем измерения глюкозы.

Главной мерой правильности любого метода измерения глюкозы служит его **систематическая погрешность** (англ. bias), иначе говоря, отклонение результатов измерений концентраций глюкозы от их референтных значений. Систематическая погрешность зависит только от самой системы измерения и не зависит от внешних условий. Так, систематическая погрешность индивидуальных глюкометров и ИМЛ-глюкометров зависит от правильности соотношения реагентов в реакционной зоне и от чувствительности электродов в тест-полосках. Систематическую погрешность оценивают разными методами, например методом Блэнда–Алтмана [6, 14]. Для этого проводят параллельные измерения концентрации глюкозы в одних и тех же пробах крови с помощью проверяемой системы и референтного анализатора, рассчитывают отклонения и представляют их в виде диаграммы. В качестве примера приведем результаты эксперимента по оценке правильности некоего глюкометра (рис. 8).

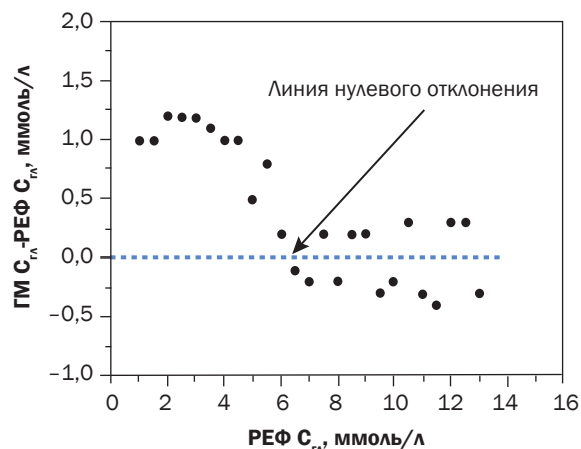


Рис. 8. Диаграмма Блэнда–Алтмана для оценки правильности индивидуального глюкометра
В 25 пробах крови одновременно измерили концентрации глюкозы с помощью глюкометра и референтного анализатора. И те и другие измерения проводили в повторях и рассчитывали средние значения для результатов глюкометра и для результатов анализатора. Для каждой пары средних вычислили разность и нанесли ее на диаграмму (точки). РЕФ $C_{г}$ – концентрация глюкозы, измеренная анализатором, ГМ $C_{г}$ – концентрация глюкозы, измеренная глюкометром. Линия нулевого отклонения отражает идеальную ситуацию (если все результаты глюкометра точно совпадают с результатами анализатора).

Из рисунка видно, что в диапазоне низких и нормальных концентраций глюкозы погрешность глюкометра очень велика. Например, для пробы с референтной концентрацией глюкозы 3 ммоль/л глюкометр выдал показание 4,2 ммоль/л, т.е. отклонение составило +1,2 ммоль/л. Такому глюкометру доверять категорически нельзя, потому что он не позволяет различать нормо- и гипогликемию.

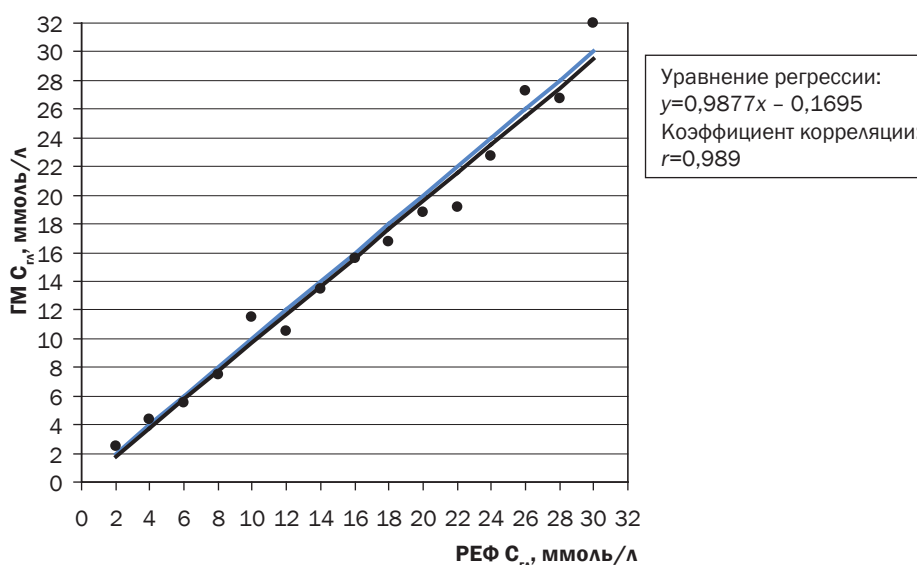


Рис. 9. Регрессионный анализ правильности ИМЛ-глюкометра

В 15 пробах крови одновременно измерили концентрацию глюкозы с помощью ИМЛ-глюкометра и референтного анализатора. Результаты глюкометра нанесли на график (точки). Математическим методом построили *линию регрессии* (черная), которая лучше всего описывает зависимость показаний глюкометра от показаний анализатора (относительно которой разброс точек минимален). Линия тождественности показана синим цветом.

РЕФ $C_{г}$ – концентрация глюкозы, измеренная анализатором, ГМ $C_{г}$ – концентрация глюкозы, измеренная глюкометром

Для оценки правильности систем измерения глюкозы используется также регрессионный анализ [19]. Он позволяет оценить не только систематическую погрешность, но и *линейность*, т.е. способность давать близкие погрешности во всем диапазоне концентраций глюкозы, предусмотренном для данной системы. Для регрессионного анализа проводят параллельные измерения концентрации глюкозы в одних и тех же пробах крови с помощью проверяемой системы и референтного анализатора. Затем строят график зависимости результатов системы (y) от результатов анализатора (x); при этом получают линию регрессии (рис. 9). Кроме того, на графике проводят линию тождественности, т.е. идеальную линию регрессии, которая получилась бы, если бы все результаты системы точно совпали с результатами анализатора (при $y=x$).

Линия регрессии в общем виде описывается уравнением:

$$y=bx+a,$$

где b – коэффициент наклона линии регрессии, a – коэффициент ее сдвига относительно линии тождественности. Для линии тождественности $b=1$, $a=0$. Таким образом, чем больше коэффициент наклона и меньше коэффициент сдвига у линии регрессии, тем выше линейность и правильность системы измерения глюкозы. В приведенном нами примере $b=0,9677$, т.е. очень близок к единице; $a=-0,1695$,

т.е. близок к нулю. Можно заключить, что проверяемый ИМЛ-глюкометр характеризуется высокой правильностью и линейностью.

Регрессионный анализ дает возможность вычислить еще один очень важный показатель правильности – *коэффициент корреляции (r)*. Он характеризует силу связи результатов, полученных с помощью системы измерения глюкозы, с референтными результатами. Не вдаваясь в математические детали, скажем, что r может принимать значения от -1 до $+1$. Знак r отражает направление связи (прямое или обратное), а его абсолютная величина – силу связи. Чем ближе значение r к $+1$, тем теснее связь. В отсутствие связи $r=0$. В нашем случае $r=0,989$, а это говорит о том, что результаты ИМЛ-глюкометра очень хорошо совпадают с референтными результатами во всем диапазоне концентраций глюкозы.

Мы уже знаем, что правильность – компонент точности. Таким образом, описанные методы оценки правильности систем измерения глюкозы являются и методами оценки их точности. Иначе говоря, систематическая погрешность, линейность и коэффициент корреляции одновременно служат показателями правильности и точности.

В следующей статье мы детально рассмотрим понятие прецизионности и охарактеризуем другие рабочие характеристики систем измерения глюкозы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тимофеев Алексей Валентинович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы диабетологических исследований Института молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: alvaltim@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения. – М.: ГОССТАНДАРТ России, 2002.
2. *Меньшиков В.В.* Лабораторный анализ в арсенале лечащего врача // Леч. врач. – 2004. – № 6. – С. 52–55.
3. *Нифантьев И.Э., Ивченко П.В.* Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Методическая разработка. МГУ им. М.В. Ломоносова. – М., 2006.
4. Федеральное агентство РФ по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 22870-2009. Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности. – М.: Стандартинформ, 2010.
5. Федеральное агентство РФ по техническому регулированию и метрологии. 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.
6. *Bland J.M., Altman D.G.* Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // Lancet. – 1986. – Vol. 1, N 8467. – P. 307–310.
7. *Ferri S., Kojima K., Sode K.* Review of glucose oxidases and glucose dehydrogenases: a bird's eye view of glucose sensing enzymes // J. Diabetes Sci. Technol. – 2011. – Vol. 5, N 5. – P. 1068–1076.
8. *Froesch E., Renold A.* Specific enzymatic determination of glucose in blood and urine using glucose oxidase // Diabetes. – 1956. – Vol. 5, N 1. – P. 1–6.
9. International Organization for Standardization. International Standard ISO 5725-1. First Edition. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions. International Organization for Standardization, 1994.
10. International Organization for Standardization. International Standard ISO 22870:2006. Point-of-care testing (POCT) – Requirements for quality and competence. International Organization for Standardization, 2004.
11. International Organization for Standardization. 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.

12. *Keller H., Wolf V.* Enzyme kinetic determination of glucose // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1976. – Vol. 14, N 1. – P. 27–30.

13. *Keston A.S.* Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose // *Abstr. Am. Chem. Soc. 129th Meeting.* – Dallas, Texas, 1956. – P. 31–32.

14. *Krouwer J.S.* Why Bland-Altman plots should use X , not $(Y+X)/2$ when X is a reference method // *Stat Med.* – 2008. – Vol. 27, N 5. – P. 778–780.

15. LifeScan Johnson & Johnson Co. OneTouch® Verio®Pro+ Blood Glucose Monitoring System: Evaluation of a system designed for multi-patient use by healthcare professionals. 2012 Document #95035 6/12 AW 099-919A.

16. *Magni F., Paroni R., Bonini P.A., Galli Kienle M.* Determination of serum glucose by isotope dilution mass spectrometry: candidate Definitive Method // *Clin. Chem.* – 1992. – Vol. 38. – P. 381–385.

17. *Sacks D.B., Bruns D.E., Horton J. et al.* Point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline – third edition. CLSI Document POCT12_A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013. – Vol. 33, N 2. – P. 1–49.

18. *Schmidt F.H.* Enzymatic determination of glucose and fructose simultaneously // *Klin. Wochenschr.* – 1961. – Vol. 39. – P. 1244–1247.

19. *Stockl D., Dewitte K., Thienpont L.M.* Validity of linear regression in method comparison studies: is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol. 44, N 11. – P. 2340–2346.

20. *Teller J.D.* Direct, quantitative, colorimetric determination of serum or plasma glucose // *Abstr. Am. Chem. Soc. 129th Meeting.* – Dallas, Texas, 1956. – 69 p.

21. *Tura A.* Noninvasive glycaemia monitoring: background, traditional findings, and novelties in the recent clinical trials // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care.* – 2008. – Vol. 11, N 5. – P. 607–612.