ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 72610— 2026

ИССЛЕДОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ

Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов исследований

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2026

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ») и Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева» (ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 7 апреля 2026 г. № 316-ст

4 Настоящий стандарт разработан с учетом основных нормативных положений документа CLSI C24:2016 «Статистический контроль качества для количественных методик исследований. Принципы и определения» (CLSI C24:2016 «Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions», NEQ)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2026

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

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины, определения и сокращения 2
4 Требования безопасности 5
5 Краткое описание процесса планирования и реализации стратегии КК 5
6 Цели и методы статистического контроля качества 7
7 Оценка эффективности контроля качества 15
8 Планирование стратегии статистического контроля качества 18
9 Проведение измерений после выхода из неконтролируемого состояния 30
10 Оценка программы внутреннего контроля качества 31
Приложение А (справочное) Контрольные карты Леви-Дженнингса 33
Приложение Б (справочное) Контрольный чек-лист в системе контроля качества медицинской лаборатории для устранения несоответствий, связанных со смещениями и дрейфами 36
Приложение В (справочное) Практические примеры процесса контроля качества от формулирования требований к качеству до выбора стратегии контроля качества 38
Библиография 41

Введение

Статистический внутрилабораторный контроль качества применяют для мониторинга выполнения методик количественных измерений в лабораторной диагностике с целью выявления отклонений от стабильных базовых аналитических показателей. При отклонении фактических результатов от ожидаемых система контроля качества (КК) предупреждает персонал о событиях, которые могут повлиять на достоверность медицинских решений. Такие отклонения способны привести к ошибочной терапии, задержке лечения или даже нанести вред пациенту.

Успешное применение КК зависит от планирования стратегии на основе установленных аналитических характеристик методов, клинических требований к результатам, выбора соответствующих материалов контроля качества, приписывания им целевых значений, определения частоты проведения КК, выбора правил принятия решений на основании результатов проведенного КК.

Реализация стратегии предназначена для своевременного выявления ситуаций, когда выполняемая методика измерения может давать некорректные результаты.

Широкое распространение автоматизированных лабораторных систем с различными принципами измерения усложнило терминологию и методики разработки стратегий КК. Некоторые высокоавтоматизированные системы оснащены встроенными механизмами проверки, которые обнаруживают неполадки оборудования. Однако статистический КК с использованием контрольных материалов, имитирующих образцы биологического материала пациентов, остается незаменимым, так как охватывает все этапы проведения методики измерения, включая влияние реактивов, условий окружающей среды и человеческого фактора.

Руководитель лаборатории несет ответственность за программу КК. Необходимо четко определять требования к качеству исследований, так как их используют для валидации методов, выбора контрольных процедур, обеспечения соответствия результатов клиническим потребностям.

Статистический КК остается основой обеспечения качества лабораторных исследований. Его универсальность позволяет контролировать влияние множества переменных (реактивы, оборудование, персонал) на конечный результат.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИССЛЕДОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ

Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов исследований

Clinical laboratory testing.
Quality control procedures for quantitative measurements in clinical laboratory tests

Дата введения — 2026—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к проведению внутрилабораторного контроля качества для количественных методов исследований в клинических лабораторных исследованиях.

Настоящий стандарт определяет цели и подходы к планированию стратегии контроля качества, включая:

- выбор материалов контроля качества;
- анализ данных контроля качества;
- практические примеры для лабораторий.

Настоящий стандарт распространяется на все области лабораторной медицины, в рамках деятельности которых разрабатывают и применяют системы внутрилабораторного контроля качества.

Настоящий стандарт не распространяется на описание встроенных механизмов контроля измерительной системы, качественные/полуколичественные методы, узкоспециализированные стратегии контроля качества для конкретных устройств, альтернативные методы (например, контроль на основе данных пациента).

Настоящий стандарт предназначен для обеспечения надежности количественных методов исследований, но не заменяет оценку всех возможных источников ошибок.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 15189 Медицинские лаборатории. Требования к качеству и компетентности

ГОСТ Р ИСО 15190 Лаборатории медицинские. Требования безопасности

ГОСТ Р ИСО 17511 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам, контрольным материалам правильности и образцам биологического материала человека

ГОСТ Р ИСО 18113-1 Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Информация, предоставленная изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения

Издание официальное

(принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины, определения и сокращения

3.1 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ Р ИСО 15189, ГОСТ Р ИСО 17511, ГОСТ Р ИСО 18113-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1.1 **контроль качества;** КК: Часть системы обеспечения качества, направленная на выполнение требований к качеству.

Примечания

1 В здравоохранении — набор методик, основанных на измерении стабильного материала (контрольного материала, материала КК), аналогичного предполагаемым образцам биологического материала пациентов, для проверки эффективности методики измерений и выявления отклонений от установленной базовой аналитической эффективности.

2 КК включает исследования материалов контроля качества, регистрацию и анализ результатов (включая графическое представление), выявление источников ошибок, оценку и документирование корректирующих действий, предпринятых по результатам анализа.

3.1.2 **допустимая общая ошибка;** ДОО; *допускаемая суммарная погрешность:* Требования к аналитическому качеству, которые устанавливают суммарный предел для непрецизионности (случайной погрешности) и смещения (систематической погрешности), который допустим для результата единичного измерения или теста.

Примечание — При планировании КК предполагается, что отсутствует влияние конкретного образца, поскольку оно является тем компонентом общей эффективности метода, который не контролируется стратегией КК, использующей статистические методы.

3.1.3 **интервал измерений (рабочий интервал):** Множество значений величин одного рода, которые могут быть измерены данным средством измерений или измерительной системой с установленной инструментальной неопределенностью при определенных условиях.

Примечания

1 В некоторых областях используют термин «измерительный диапазон» или «диапазон измерений».

2 Нижнюю границу интервала измерений не следует путать с пределом обнаружения.

3.1.4 **истинное значение величины:** Значение величины, соответствующее ее определению.

Примечания

1 Существует несколько подходов к рассмотрению истинного значения.

2 В концепции погрешности при описании измерения истинное значение величины рассматривается как единственное и на практике непознаваемое. Концепция неопределенности признает, что в действительности по причине неполного описания величины существует не единственное истинное значение величины, а скорее, набор истинных значений, согласующихся с определением. Однако эта совокупность значений на практике остается неизвестной. Другие подходы вообще избегают понятия истинного значения величины и опираются на понятие метрологической совместимости результатов измерения для оценивания их достоверности.

3 В частном случае фундаментальной константы величина рассматривается как имеющая единственное истинное значение.

4 Если дефинициальная неопределенность, связанная с измеряемой величиной, считается пренебрежимо малой по сравнению с остальными составляющими неопределенности измерений, измеряемую величину допускается рассматривать как имеющую «по сути единственное» истинное значение.

3.1.5 **коэффициент вариации;** CV: Отношение стандартного отклонения (СКО) к среднему арифметическому значению, выраженное в процентах.

3.1.6 **мероприятие по контролю качества:** Проведение одного или нескольких измерений материала КК и оценка соответствия установленным правилам КК на основе полученных результатов измерений.

Примечание — Может также называться оценкой качества.

3.1.7 **неконтролируемое состояние:** Состояние, при котором процесс измерения или его составляющая протекают нестабильно.

Примечания

1 Для количественных методик исследований неконтролируемое состояние их реализации обычно характеризуется терминами дрейфа или отклонения от среднего значения, получаемого с применением методики измерения в стабильном (контролируемом) состоянии или увеличением случайной непрецизионности сверх установленного в стабильном состоянии применения методики измерения.

2 Альтернативные наименования: «состояние неконтролируемой ошибки», «состояние ошибки».

3.1.8 **неопределенность (измерений):** Неотрицательный параметр, характеризующий разброс значений величины, приписываемых измеряемой величине на основании используемой информации.

Примечание — Неопределенность измерений включает составляющие, обусловленные систематическими эффектами (например, поправками, приписанными значениями эталонов, дефинициальной неопределенностью). Иногда поправки на оцененные систематические эффекты не вводят, рассматривая их как составляющие неопределенности измерений.

3.1.9 **непрецизионность:** Случайный разброс результатов повторных измерений одной и той же величины и/или значений, выраженный количественно с помощью статистических методов.

Примечание — Непрецизионность обычно выражают численно значением стандартного отклонения или коэффициента вариации.

3.1.10 **опорное значение величины (опорное значение):** Значение величины, используемое в качестве основы для сопоставления со значениями величин того же вида.

Примечания

1 Опорное значение величины может быть истинным значением измеряемой величины (в этом случае оно неизвестно) или принятым значением величины (в этом случае оно известно).

2 Опорное значение величины со связанной с ним неопределенностью измерений обычно приводят:

а) для материала (например, аттестованного стандартного образца);

б) устройства (например, стабилизированного лазера);

в) референтной методики измерения;

г) сличения эталонов.

3 Принятое опорное значение — это значение, которое служит в качестве согласованного для сравнения и получено как:

а) теоретическое или установленное значение, базирующееся на научных принципах;

б) приписанное или аттестованное значение, базирующееся на экспериментальных работах какой-либо национальной или международной организации;

в) согласованное или аттестованное значение, базирующееся на совместных экспериментальных работах под руководством научной или инженерной группы.

3.1.11 **стабильное состояние:** Состояние, при котором метрологические характеристики измерительной системы находятся в установленных границах.

3.1.12 **ошибочный результат:** Результат измерения, не соответствующий установленным требованиям к качеству — значению допустимой общей ошибки.

Примечания

1 Требование к качеству определяют как значение допустимой общей ошибки (ДОО). Если погрешность результата измерения для пациента превышает значение ДОО, результат считают ошибочным.

2 Синонимы: «неправильный результат», «неприемлемый результат».

3.1.13 **оценка с использованием правил контроля качества (оценка с использованием правил КК):** Процесс принятия решения путем применения установленного правила КК для оценки стабильности (контролируемого состояния) выполнения методики измерений на основе результатов контроля качества.

3.1.14 **план контроля качества (план КК):** Документ, устанавливающий конкретные подходы, ресурсы и последовательность определенных действий, направленных на обеспечение соответствия измерительной системы или выполняемой методики измерений установленным требованиям к качеству для ее целевого использования.

3.1.15 **погрешность (измерения)**: Разница между значением измеряемой величины и ее опорным значением.

Примечания

1 Термин «погрешность измерения» применяется в двух случаях:

а) когда имеется единственное опорное значение величины, как в случае калибровки по эталону, у которого измеренное значение величины имеет пренебрежимо малую неопределенность измерений, или когда дано принятое значение величины. В этом случае погрешность измерения известна;

б) если предполагается, что измеряемая величина представлена единственным истинным значением величины или совокупностью истинных значений в пренебрежимо малом диапазоне. В этом случае погрешность измерения неизвестна.

2 Погрешность измерения не следует отождествлять с производственной ошибкой или ошибкой, связанной с человеческим фактором.

3.1.16 **правило контроля качества (правило КК):** Критерий принятия решения, используемый для оценки стабильности (контролируемого состояния) выполняемой методики измерений на основе результатов контроля качества.

3.1.17 **прецизионность (измерений):** Близость между показаниями или измеренными значениями величины, полученными при повторных измерениях для одного и того же или аналогичных объектов при заданных условиях.

Примечания

1 Прецизионность измерений обычно выражается численно через показатели непрецизионности, такие как стандартное отклонение, дисперсия или коэффициент вариации при заданных условиях измерений.

2 «Заданные условия» могут быть, например, условиями повторяемости измерений, условиями промежуточной прецизионности измерений или условиями воспроизводимости измерений.

3 Понятие «прецизионность измерений» используется для определения повторяемости измерений, промежуточной прецизионности измерений и воспроизводимости измерений.

4 Иногда «прецизионность измерений» ошибочно используют для обозначения точности измерений.

3.1.18 **результат контроля качества (результат КК):** Значение величины, полученное при измерении контрольного материала качества.

3.1.19 **систематическая погрешность измерения [систематическая ошибка (измерения)]:** Составляющая погрешности измерения, которая остается постоянной или закономерно изменяется при повторных измерениях.

Примечания

1 Систематическая ошибка и ее причины могут быть как известными, так и неизвестными.

2 Систематическая ошибка измерения равна разности между погрешностью измерения и случайной погрешностью измерения.

3.1.20 **среднее (среднее арифметическое):** Сумма значений случайных величин в случайной выборке, деленная на их число.

Примечание — Термин «среднее» обычно используют, когда имеют в виду параметр совокупности, а термин «среднее арифметическое» — когда имеют в виду результат вычислений по данным, полученным из выборок.

3.1.21 **стабильное состояние процесса:** Процесс, находящийся в статистически управляемом состоянии, при котором изменения его характеристик вызываются случайными причинами, а не внешними факторами.

Примечания

1 Для стабильного процесса характерно, что выборки, отобранные в любой момент времени, являются простыми случайными выборками из одной и той же генеральной совокупности.

2 Данное состояние не означает, что случайная изменчивость больше или меньше находится в пределах спецификации или за ее пределами, но эта изменчивость предсказуема с использованием статистических методов.

3 Воспроизводимость процесса в стабильном состоянии обычно улучшается за счет фундаментальных изменений, уменьшающих или устраняющих часть причин случайной изменчивости и/или корректирующих среднее значение в сторону предпочтительного уровня.

4 В некоторых процессах возможен постепенный дрейф среднего значения или увеличение стандартного отклонения (например, из-за износа инструмента или изменения концентрации раствора). Такие изменения вызваны систематическими, а не случайными причинами, и в этом случае выборки нельзя считать случайными из одной и той же совокупности.

3.1.22 **статистический контроль качества:** Применение статистических методов для мониторинга и контроля качества производственного процесса.

3.1.23 **стратегия контроля качества (стратегия КК):** Совокупность параметров, определяющих порядок проведения контроля качества, включая количество материалов КК, число результатов КК, применяемые правила КК и частоту проведения мероприятий КК.

Примечание — Может также называться «методика контроля качества».

3.1.24 **точность измерения:** Близость между измеренным значением величины и истинным значением измеряемой величины.

Примечания

1 «Точность измерений» не является величиной, и ей не может быть присвоено числовое значение величины. Считается, что измерение является более точным, если оно имеет меньшую погрешность измерения.

2 Термин «точность измерений» не следует использовать для обозначения правильности измерений, а термин «прецизионность измерений» — для обозначения «точности измерений», хотя последнее имеет связь с двумя этими понятиями.

3 Под «точностью измерений» иногда понимают близость между значениями величины, приписываемыми измеряемой величине.

3.1.25 **требование к качеству:** Перечень характеристик, необходимых для подтверждения соответствия продукта или услуги своему назначению.

Примечание — Для лабораторной методики измерения требование к качеству обычно выражают в виде ДОО. Если погрешность результата измерения у пациента превышает ДОО, результат считают не соответствующим требованию к качеству.

3.2 Сокращения

В настоящем стандарте применены следующие сокращения:

КУСУМ — кумулятивная сумма;

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения;

ВОК — внешняя оценка качества;

ЭВСС — экспоненциально взвешенное скользящее среднее;

ПК — проверка квалификации;

ИСКО — интервал стандартного отклонения;

ТТГ — тиреотропный гормон.

4 Требования безопасности

4.1 Требования безопасности лабораторий приведены в ГОСТ Р ИСО 15190.

4.2 Медицинские лаборатории должны пользоваться медицинскими изделиями, прошедшими государственную регистрацию в установленном порядке (см. [1], статья 38).

4.3 При планировании, организации и проведении исследований в медицинских лабораториях необходимо проводить комплекс мероприятий, направленных на обеспечение личной безопасности работников, общественной безопасности, защиту окружающей среды.

5 Краткое описание процесса планирования и реализации стратегии КК

Алгоритм процесса планирования и реализации стратегии КК приведен на рисунке 1.

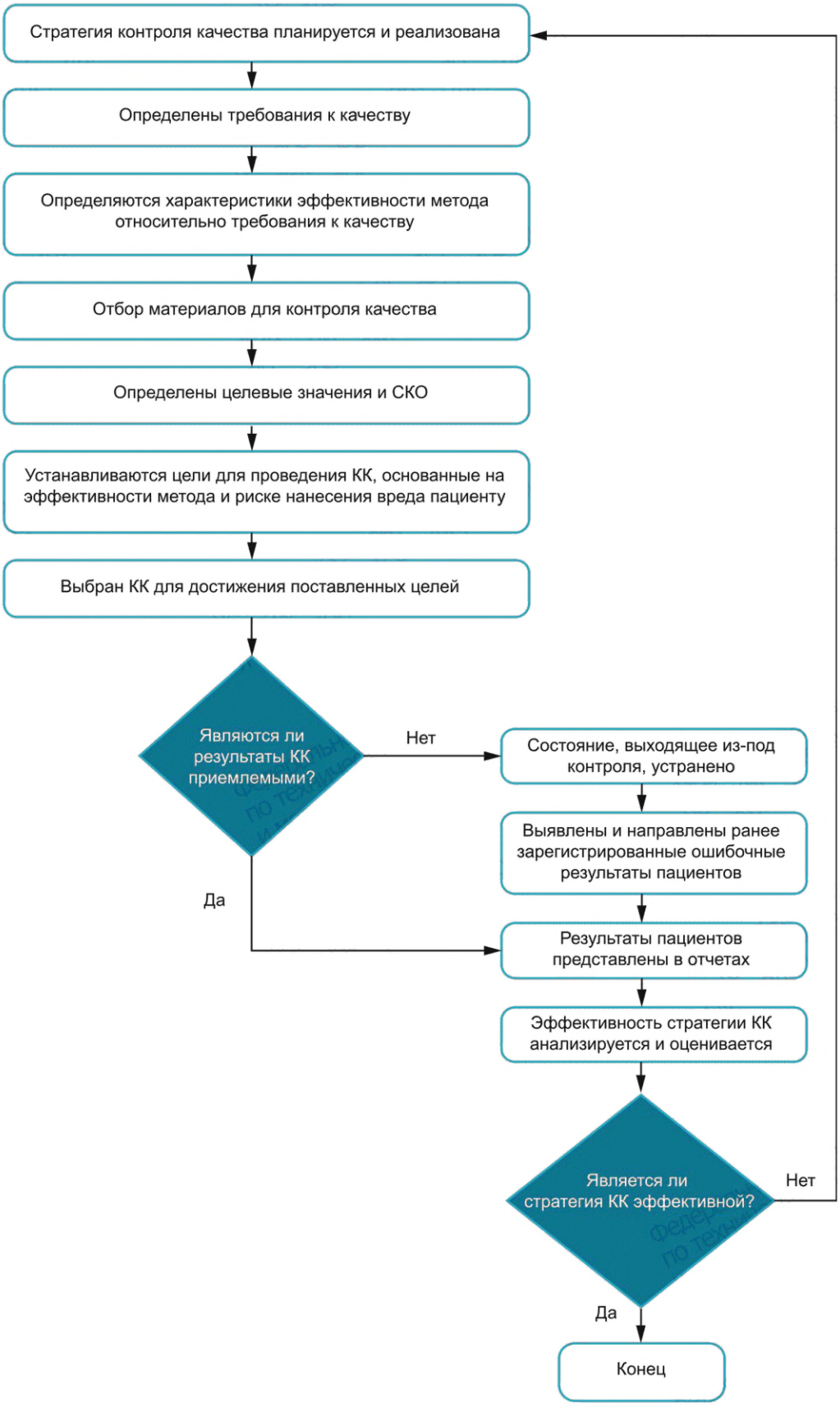

Стратегия контроля качества планируется и реализована
Определены требования к качеству
Определяются характеристики эффективности метода относительно требования к качеству
Отбор материалов для контроля качества
Определены целевые значения и СКО
Устанавливаются цели для проведения КК, основанные на эффективности метода и риске нанесения вреда пациенту
Выбран КК для достижения поставленных целей
Являются ли результаты КК приемлемыми?
Нет
Состояние, выходящее из-под контроля, устранено
Выявлены и направлены ранее зарегистрированные ошибочные результаты пациентов
Да
Результаты пациентов представлены в отчетах
Эффективность стратегии КК анализируется и оценивается
Является ли стратегия КК эффективной?
Нет
Да
Конец

Рисунок 1

6 Цели и методы статистического контроля качества

6.1 Цель статистического контроля качества

Цель статистического контроля качества в медицинской лаборатории — оперативное обнаружение изменений при выполнении методик измерений, которые могут привести к значительному увеличению риска получения и предоставления ошибочных результатов и, как следствие, повлиять на достоверность медицинских решений.

Необходимо учитывать следующие условия:

- статистический контроль качества выполнения лабораторных методик измерений должен быть запланирован с учетом интересов пациента. Критичность изменений в выполнении методики измерений и быстрота их обнаружения должны определяться на основе оценки риска для пациента;
- риск для пациента определяют вероятностью принятия ошибочных медицинских решений, обусловленных неточными результатами лабораторных исследований. Чтобы оценить влияние изменения стабильности выполнения методики измерений на риск для пациента, необходимо определить совокупную погрешность результата измерений, которая может привести к клинически значимым ошибкам;
- статистический контроль качества предназначен для выявления значимых изменений в выполнении методики измерений, независимо от конкретной причины сбоя, вызвавшей изменение. Предполагается, что факторы, влияющие на погрешность результата измерений проб пациентов, аналогичным образом воздействуют и на контрольные материалы, используемые в системе КК;
- также используют статистическую обработку результатов измерений материалов КК для выявления возможностей улучшения процесса измерений, например, за счет снижения непрецизионности или систематических погрешностей.

6.2 Контроль качества и риски для пациентов

6.2.1 Основной целью плана контроля качества любой лаборатории является снижение риска причинения вреда пациенту из-за ошибочного результата. Несмотря на то, что статистическому подходу в КК уделено большое внимание в настоящем стандарте, его следует рассматривать как одну из составляющих общего плана управления качеством. Применяя методологию управления рисками для формирования стратегии КК, необходимо учитывать три критических аспекта, связанных с ошибками, которые могут повлиять на результаты пациента:

- вероятность сбоя (как часто может возникать ошибка);
- серьезность последствий (степень потенциального вреда для пациента, если ошибка останется невыявленной);
- эффективность выявления (насколько эффективно стратегия КК выявляет сбой, если он произойдет).

6.2.2 Роль лаборатории в причинении вреда пациенту связана с выдачей ошибочных результатов, непригодных для предполагаемого клинического использования.

КК позволяет сократить количество таких ошибочных результатов, возникающих из-за неконтролируемых условий измерения.

Вероятность причинения вреда пациенту и степень его тяжести зависят как от измеряемой величины, так и от индивидуальных особенностей пациента.

Чем выше риск ошибочного результата или серьезнее потенциальный вред, тем строже должна быть система КК, чтобы своевременно выявлять отклонения и минимизировать выдачу недостоверных данных.

Риск для пациента возрастает в случаях, когда стратегия КК не позволяет выявить неконтролируемые состояния, которые влияют на принятие медицинских решений. Факторы, повышающие риск для пациента:

- неэффективная стратегия КК (неспособность обнаружить неконтролируемые состояния);
- запаздывание выявления (неконтролируемое состояние повлияло на результаты до его обнаружения);
- в ответ на ложное срабатывание КК задерживается выдача результатов и нарушаются сроки принятия медицинских решений.

6.2.3 Стратегия КК должна быть адаптирована к уровню медицинского риска для минимизации потенциального вреда пациенту.

Хорошо разработанная стратегия КК должна обеспечивать надежное обнаружение изменений эффективности выполняемой методики измерений, влияющих на принятие клинических решений и способных нанести вред пациенту, исходя из предполагаемого медицинского использования результатов.

Ключевые требования к стратегии КК:

- своевременность обнаружения (изменения должны выявляться достаточно быстро, чтобы минимизировать число пациентов, чьи результаты затронуты) (см. 7.3);
- достаточная чувствительность (стратегия должна позволять обнаруживать отклонения до достижения предельно допустимых значений);
- сокращение ложных срабатываний.

6.3 Требования к качеству измерений

6.3.1 При выборе методик измерений необходимо учитывать, чтобы их характеристики аналитической эффективности соответствовали предполагаемому медицинскому назначению получаемых результатов.

6.3.2 ДОО является общепринятым критерием для установления требований к качеству измерений в медицине. ДОО определяет максимально допустимую погрешность, которая не влияет на достоверность клинических решений, и, таким образом, устанавливает перечень допустимых ошибок и их максимальные значения для данной методики измерения. Поскольку не существует универсальных критериев для определения клинически значимой погрешности, руководитель лаборатории устанавливает пределы ДОО исходя из медицинских целей применения результатов измерений с учетом особенностей популяции, исследования материалов которой выполняются лабораторией. ДОО должна быть установлена для каждой измеряемой величины.

6.3.3 ДОО устанавливают на основе медицинской значимости результатов измерений, и она не зависит от фактических аналитических характеристик методики измерения. Кроме того, ДОО может различаться для одной и той же методики измерений в разных лабораториях из-за различий в требованиях, предъявляемых к исследованиям образцов биологического материала пациентов.

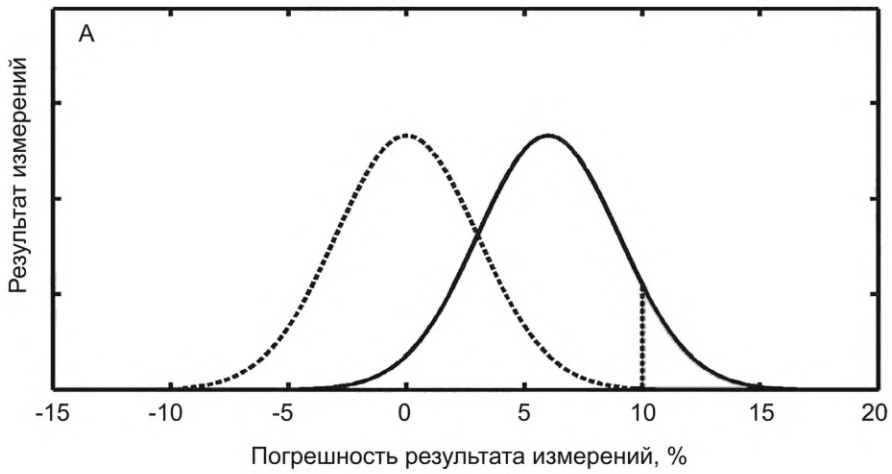
Для определения ДОО лаборатории в основном опираются на данные для каждой измеряемой величины, указанные в следующих источниках:

- клинические исследования;
- данные о биологической вариабельности;
- профессиональные рекомендации и руководства.

При стабильных аналитических характеристиках измерительной системы в стабильном режиме вероятность того, что погрешность измерения превысит ДОО, должна быть низкой. В таком случае статистические методы КК обеспечивают эффективный внутрилабораторный мониторинг аналитических характеристик выполняемой методики измерений.

Если обусловленная непрецизионностью погрешность результатов измерений в стабильном режиме близка к предельным значениям ДОО, то незначительное изменение аналитической эффективности выполняемой методики измерений (которое трудно обнаружить с помощью методов статистического КК) может привести к тому, что для погрешности измерений риск превышения значения ДОО станет неприемлемо высоким.

Пример — Если ДОО составляет 10 %, а CV (непрецизионность) методики измерения, выполняемой в стабильном состоянии, при отсутствии смещения равен 3 %, то вероятность получения результата с погрешностью, превышающей ДОО, составляет примерно 1 на 1165 измерений. Однако при возникновении смещения на 6 % (что эквивалентно удвоенной аналитической непрецизионности в стабильном состоянии) вероятность превышения ДОО для погрешности измерений возрастает примерно для 9 % измерений (см. рисунок 2).

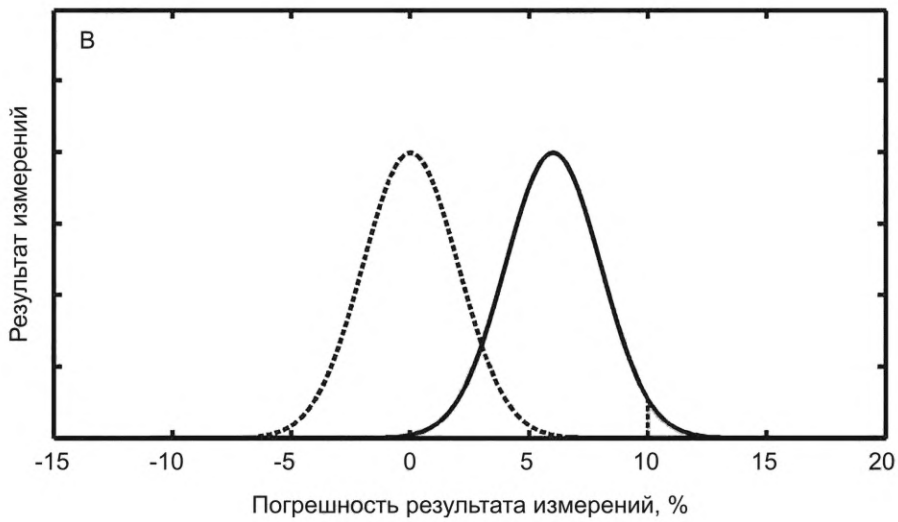


CV = 3 %, ДОО = 10 %

***Примечание** — Закрашенная область отражает долю результатов измерений с погрешностью, превышающей ДОО.*

Рисунок 2 — График зависимости влияния смещения на погрешность измерений при различных значениях CV при постоянном допустимом уровне ДОО

Если аналитическая непрецизионность методики измерений, выполняемой в устойчивом состоянии, характеризуется CV, равным 2 %, то при отсутствии смещения вероятность получения погрешности измерения, превышающей ДОО, составляет менее одного случая на 1,7 млн измерений (т. е. менее 0,00006 %). Однако появление неконтролируемого смещения на 6 % (что эквивалентно трем стандартным отклонениям в стабильном состоянии) увеличивает для примерно 2 % результатов измерений вероятность того, что значение погрешности превышает ДОО (см. рисунок 3).



CV = 2 %, ДОО = 10 %

***Примечание** — Закрашенная область показывает долю измерений с погрешностью, превышающей ДОО.*

Рисунок 3 — График зависимости влияния смещения на погрешность измерений при различных значениях CV при постоянном допустимом уровне ДОО

Пунктирные линии на рисунках 2 и 3 отображают распределение погрешностей измерений (которые будут наблюдаться в результатах контроля качества), ожидаемых в стабильных рабочих условиях. Сплошные линии показывают распределение погрешностей измерений при появлении неконтролируемого смещения 6 % в реализуемой методике измерений.

Один из подходов к оценке эффективности выполняемой методики измерений в стабильном состоянии (учитывающий непрецизионность и смещение) относительно установленного требования к ДОО включает расчет с помощью сигмаметрии (см. 6.4.3).

6.4 Эффективность выполняемой методики измерения относительно требований к качеству

6.4.1 Подходы

6.4.1.1 Погрешность выполняемой методики измерения в рамках статистического контроля качества обычно включает две составляющие:

- систематическую погрешность (смещение) — постоянное отклонение результатов от истинного значения;
- случайную погрешность (непрецизионность) — вариацию результатов при повторных измерениях.

Оценку соответствия погрешности выполняемой методики измерений клиническим требованиям допускается проводить:

- раздельно (путем сравнения систематической и случайной погрешностей с допустимыми пределами);
- комплексно (с учетом их совместного влияния на общую погрешность).

Критерием приемлемости метода является выполнение условия, что ДОО (включая смещение и непрецизионность) не превышает установленных клинически значимых значений.

6.4.1.2 Оценка систематической погрешности (смещение)

Оценку систематической погрешности (смещения) проводят тремя способами.

Наиболее точным методом является сравнение результатов исследования свежеполученных образцов биологического материала пациентов с применением используемой в лаборатории методики и референтной методики измерений.

Примечание — Этот метод редко применяют на практике, так как для многих измеряемых в медицинских лабораториях величин не существует референтных методик измерения. Кроме того, референтные методики измерений часто сложны в выполнении и поддержании, а их использование в повседневной диагностике нецелесообразно. В некоторых случаях лаборатории реализуют референтные методики измерений и принимают образцы или передают образцы другим лабораториям для установления смещения. Однако число признанных референтных лабораторий невелико и поддерживаемые методики не покрывают все измеряемые величины.

Смещение также можно оценить, используя метод добавления известных количеств аналита в материал стандартных образцов. Проблема заключается в труднодоступности качественных стандартных образцов с приписанными значениями. Вследствие этого оценить значение фактического (истинного) смещения сложно, а зачастую и невозможно.

6.4.1.3 Второй подход заключается в оценке относительного смещения.

Лаборатории часто проводят сравнительные исследования при внедрении новой методики измерений. Эти исследования позволяют определить относительную разницу между результатами, получаемыми при использовании новой методики измерений и заменяемой. Однако, несмотря на их полезность, такие оценки обычно не дают точного представления о фактическом смещении, характерном для выполнения новой методики измерений, прежде всего потому, что смещение для методики, с которой выполняют сравнение, как правило, неизвестно.

Другой способ оценки относительного смещения — сравнение результатов лаборатории со средним значением, полученным для группы участников межлабораторного КК или ПК/ВОК.

При использовании данных, полученных при проведении межлабораторного КК, необходимо учитывать возможные ограничения таких программ, включая применяемые для получения данных статистические методы и число лабораторий-участников.

Чаще всего данные КК и результаты ПК/ВОК демонстрируют матрично-зависимое смещение по сравнению с результатами измерений на свежеполученных клинических образцах, что может маскировать истинное смещение в реальных образцах биологического материала пациента. Таким образом, оценивают лишь кажущееся отличие результатов лаборатории от других лабораторий, использующих

ту же методику измерений, но не учитывают смещение, присущее самой методике измерений, выполняемой лабораториями в группе сравнения.

Для некоторых методик измерений это матрично-зависимое смещение может варьироваться от партии к партии реактивов. В таких случаях сводные данные группы сравнения, полученные с применением нескольких партий реактивов, могут быть не совсем показательными. Применение в программах ПК/ВОК образцов, коммутативных со свежеполученными клиническими образцами, позволяет получить более точную оценку смещения метода. Несмотря на то, что программы, использующие коммутативные образцы, доступны не для всех измеряемых величин, они становятся все более доступными.

В лабораториях допускается применять несколько аналогичных методик измерения для обследования пациентов. В таком случае относительная погрешность при выполнении отдельной методики может быть оценена следующими способами:

- относительное смещение относительно среднего значения по группе используемых в лаборатории методик. Вычисляют как отклонение результата конкретной методики от среднего значения, полученного с применением всех аналогичных методик в лаборатории. Этот способ не учитывает систематическое смещение, присущее всей группе методик измерений, используемых в лаборатории;
- относительное смещение по сравнению с другими лабораториями. Аналогично первому подходу, но вместо среднего значения, вычисленного для лаборатории, используют среднее значение результатов других лабораторий. Данный способ также не учитывает потенциальное смещение всей группы лабораторий.

6.4.1.4 Третий подход к оценке смещения для целей планирования КК заключается в том, чтобы принять смещение равным нулю.

Этот подход подразумевает, что методики измерений прослеживают свою калибровочную иерархию до международно признанных стандартных образцов (например, международных стандартов ВОЗ) и процесс калибровки минимизирует фактическое смещение. Несмотря на то, что фактическое смещение может отличаться от нуля, для многих методик измерения оно достаточно мало, чтобы его могли учитывать как нулевое. При таком подходе признают, что оценка фактической погрешности методики измерения может оказаться непрактичной и что использование оценки относительной погрешности может дать искаженное представление о фактической погрешности, что делает этот подход бесполезным для плана КК. В таком случае план КК фокусируют на выявлении отклонений от стабильного состояния системы, а не на оценке смещения.

Выбор подхода зависит от технических возможностей лаборатории, доступных ресурсов, требований к точности измерений.

6.4.2 Оценка случайной погрешности (непрецизионность)

Непрецизионность выполняемой методики измерения обычно выражают через показатели СКО или CV. В инструкции по применению, описывающей эффективность отдельных методик измерения, обычно используют значения СКО и/или CV для двух показателей прецизионности:

- повторяемости;
- внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности, также называемой межсерийной прецизионностью.

Повторяемость описывает изменчивость на коротком периоде времени, обычно менее 24 ч, при использовании одного и того же оборудования и условий проведения измерений (в условиях воспроизводимости). Промежуточная прецизионность описывает изменчивость в течение более длительных периодов времени с учетом возможных изменений условий (разные операторы, серии реагентов, калибровки и т. д.).

С клинической точки зрения повторяемость редко представляет интерес. Как правило, более важны оценки внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности, поскольку они отражают изменчивость в течение интервалов времени, сопоставимых с интервалами между повторными измерениями у пациента. Это особенно актуально при мониторинге хронических заболеваний или мониторинге ответа на лечение. Аналогично для целей КК повторяемость лучше характеризует эффективность выполнения методики измерений в стабильном состоянии, на мониторинг которой направлена стратегия КК.

Оценки СКО в условиях промежуточной прецизионности, используемые в стратегии контроля качества, должны основываться на данных, собранных за достаточно длительный период. Это необходимо для учета всех факторов, влияющих на долгосрочную непрецизионность (вариабельность) выполняемой методики измерения.

Данные о кратковременных источниках непрецизионности (влияние электромагнитных помех, характеристик пипетки, детектора, контроля температуры, ежедневной повторной калибровки и аналогич-

ных источников) могут быть получены за относительно небольшой промежуток времени, например, за несколько недель.

Оценка факторов, влияющих на долгосрочную непрецизионность (периодическая перекалибровка, замена упаковок реагентов, смена партий реагентов и калибраторов, техническое обслуживание), требует значительно большего периода времени — нескольких месяцев или более. Только в этом случае оценка СКО будет достоверно отражать долговременную стабильность и эффективность выполняемой методики измерений.

Исследование непрецизионности проводят по стандартному шаблону протокола, который предполагает использование одного образца, проведение измерений в течение 20 дней, применение одной партии реактивов и одного прибора.

Ожидается, что СКО, вычисленное по данным, полученным за срок менее месяца, может недооценивать долгосрочную непрецизионность. Между тем для эффективного статистического контроля качества и корректного проведения сигмаметрии (см. 6.4.3) необходима оценка СКО, отражающая стабильные, долгосрочные, контролируемые характеристики метода.

Время, необходимое для учета всех значимых источников непрецизионности, зависит от особенностей выполнения методики измерения.

Примеры

1 Если калибровку выполняют ежедневно, то результаты измерений в течение 20 дней могут быть достаточными для оценки вклада непрецизионности от калибровки и других ежедневных источников непрецизионности (например, погрешности пипетирования).

2 Если калибровку выполняют раз в неделю, то для надежной оценки этого источника непрецизионности потребуется не менее 4 мес исследований.

Краткосрочные исследования не всегда отражают реальную долгосрочную непрецизионность, что необходимо учитывать при валидации методов и вычислении показателей качества.

Для учета вклада периодических или случайных источников непрецизионности, способных существенно влиять на долгосрочные характеристики выполняемой методики измерения, требуется сбор данных в течение нескольких месяцев.

Поэтому оценки внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности, представленные в сопроводительной документации к продукции, обычно рассматривают как нижние границы СКО, и они необходимы для построения эффективной стратегии КК или для сигмаметрической оценки результатов, получаемых с использованием конкретной методики измерения (см. 6.4.3). Эти данные являются частью информации, требуемой для разработки стратегии КК.

Основные проблемы включают:

- определение СКО на начальном этапе внедрения новой методики измерения;
- реагирование на нарушения правил КК в условиях, когда оценка СКО еще не обладает достаточной надежностью.

Модели, позволяющие лаборатории получить оценку СКО, отражающую стабильные долгосрочные и неконтролируемые характеристики методики измерения и учитывающую все (или большинство) значимые источники непрецизионности, как краткосрочной, так и долгосрочной природы, приведены в 8.3.1.

6.4.3 Сигмаметрия

Интегральный подход к объединению смещения и непрецизионности с последующим сравнением оценки суммарной погрешности с ДОО использует числовой индекс, соотносящий суммарную аналитическую погрешность с требованиями к качеству. Значение индекса отражает возможности результатов, получаемых с применением данной методики измерений, соответствовать требуемому качеству.

В медицинских лабораториях данный индекс адаптирован в рамках концепции «Шесть сигм», методика его расчета получила название «сигмаметрия».

Сигмаметрия позволяет получить числовое значение индекса, выраженного в единицах СКО и отражающего, насколько результаты измерения отклоняются от требуемого результата.

Высокое значение индекса, ≥6 (6 сигм), указывает на крайне низкий процент отклонений, выходящих за установленные границы погрешности.

Низкое значение индекса, примерно 3 (3 сигмы), свидетельствует о значительном риске получения ошибочных результатов.

Сигмаметрический расчет для каждой методики измерений позволяет лаборатории разработать оптимальный план КК. Чем выше значение индекса, тем менее строгим может быть контроль. И на-

оборот, низкие значения индекса требуют усиленного мониторинга для своевременного выявления отклонений.

Примеры моделей выбора стратегии КК на основе сигмаметрии приведены в 8.1.1.

Значение индекса *Sigma(x)* при измерениях концентрации аналита вычисляют по формуле

$$Sigma(x) = \frac{ДОО(x) - |\Delta(x)|}{СКО(x)}, \quad (1)$$

где ДОО(x) — допустимая общая ошибка при измерениях аналита в концентрации x;

$\Delta(x)$ — систематическая(ое) погрешность (смещение) при измерениях аналита в концентрации x;

СКО(x) — стандартное отклонение (внутрилабораторное) при измерениях аналита в концентрации x, оцененное в долгосрочных условиях (например, за несколько месяцев).

Если ДОО выражена в процентах, то значение индекса вычисляют по формуле

$$Sigma(x) = \frac{\frac{ДОО(x)}{100} - |\Delta(x)|}{СКО(x)}, \quad (2)$$

где ДОО(x) — допустимая общая ошибка при измерениях концентрации x, %;

$\Delta(x)$ — систематическая погрешность (смещение) при измерении концентрации x;

СКО(x) — стандартное отклонение (внутрилабораторное) при измерениях концентрации x, оцененное в долгосрочных условиях (например, за несколько месяцев).

Примечание — Для наиболее точной оценки при сигмаметрии следует использовать долгосрочное СКО, характеризующее стабильность методики в реальных лабораторных условиях.

Результаты оценки могут существенно меняться в зависимости от выбранной ДОО или способа определения смещения.

Еще одно ограничение заключается в отсутствии в сигмаметрии единого интегрального индекса, который характеризовал бы эффективность методики измерений во всем диапазоне измеряемых концентраций и для всех возможных клинических применений. Вместо этого существует множество отдельных индексов, каждый из которых соответствует определенной концентрации контрольного материала или конкретному медицинскому применению результата анализа. Таким образом, для разных уровней концентраций или клинических применений значения индексов сигмаметрии могут значительно различаться.

Несмотря на эти ограничения, вычисление значения индекса методом сигмаметрии для конкретной концентрации остается полезным инструментом. Он позволяет лаборатории адаптировать правила КК в зависимости от критических медицинских решений. Применение наиболее строгих критериев сигмаметрии при разработке стратегии КК обеспечит консервативный подход, минимизирующий риск ошибочных результатов и потенциального вреда для пациента.

6.5 Виды неконтролируемых состояний

Существуют две категории неконтролируемых состояний при выполнении методики измерений: транзиторные и стабильные. Примеры возможных причин неконтролируемых состояний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Наименование причины	Тип погрешности	Категория
Сгусток или загрязнения в пипетке	Систематическая или случайная погрешность	Транзиторная или стабильная
Неправильная промывка	Систематическая или случайная погрешность	Транзиторная или стабильная
Неправильный объем переносимой жидкости	Систематическая или случайная погрешность	Транзиторная или стабильная
Контроль температуры	Систематическая или случайная погрешность	Стабильная
Электрические помехи	Систематическая или случайная погрешность	Транзиторная или стабильная
Проблема калибровки	Систематическая погрешность	Стабильная
Ухудшение качества калибратора	Систематическая погрешность	Стабильная
Ухудшение качества реактивов	Систематическая погрешность	Стабильная
Ухудшение качества материала КК	Систематическая погрешность	Стабильная
Отсутствие калибровки после капитального ремонта	Систематическая погрешность	Стабильная

Транзиторные состояния могут оказать влияние на результаты измерений одного или нескольких образцов кратковременно. Такие состояния из-за их нестабильности рискуют остаться незамеченными, если не проявятся во время очередного планового КК.

Стабильные неконтролируемые состояния сохраняются до тех пор, пока не будут обнаружены и устранены их первопричины. Они подразделяются на две категории:

- условия, изменяющие систематическую погрешность (смещение) методики измерения;
- условия, влияющие на случайную погрешность (непрецизионность) методики измерения.

Статистические КК способны обеспечивать выявление изменения как смещения, так и непрецизионности. Однако чаще всего приоритет отдают обнаружению смещений, поскольку они обычно имеют значительное клиническое значение (см. 6.4.1.1).

Неконтролируемые состояния, увеличивающие смещение результатов выполняемой методики измерения, обычно проявляются в виде отклонений результатов КК от стабильного целевого значения. Эти отклонения могут возникать в виде резкого смещения в течение короткого промежутка времени или постепенного в течение длительного времени (дрейф).

Неконтролируемые условия, влияющие на случайную погрешность методики измерения, обычно приводят к увеличению частоты отклонений КК как в положительную, так и в отрицательную сторону от целевого значения.

Изменение случайной погрешности можно выявить по увеличению СКО в текущей серии результатов КК по сравнению с СКО в стабильном состоянии.

Как правило, статистический КК предназначен для обнаружения неконтролируемых состояний, вызывающих устойчивое возрастание СКО, что свидетельствует о росте случайной погрешности методики.

6.6 Правила контроля качества

Стратегия КК включает в себя выбор материалов КК (какие параметры измерять и в каком объеме), планирование периодичности измерений, определение правил КК для оценки результатов.

Правило КК — это алгоритм принятия решений, основанный на анализе результатов одного или нескольких измерений материалов КК. В зависимости от результатов измерений принимают одно из следующих решений:

- методика измерения работает стабильно и находится в контролируемом состоянии (соответствие правилам КК);
- методика измерения работает нестабильно или находится в неконтролируемом состоянии (несоответствие правилам КК).

7 Оценка эффективности контроля качества

7.1 Условия оценки эффективности КК

7.1.1 Оценка эффективности КК предполагает прогнозирование ключевых показателей заданной стратегии КК для следующих случаев:

- стабильного контролируемого состояния системы;
- ряда неконтролируемых состояний (различные типы и степени отклонений).

7.1.2 Основные целевые показатели в стабильном контролируемом состоянии:

- вероятность ложного отклонения результатов КК;
- ожидаемое количество мероприятий КК между ложными отклонениями результатов КК;
- ожидаемое количество исследований пациентов между ложными отклонениями результатов КК;
- ожидаемый интервал времени между ложными отклонениями результатов КК.

7.1.3 Показатели в неконтролируемых состояниях, связанные с оценкой риска для пациента:

- вероятность обнаружения неконтролируемого состояния правилами КК;
- степень отклонения неконтролируемого состояния, которое будет обнаружено с заданной вероятностью;
- ожидаемое количество мероприятий КК, проведенных до обнаружения неконтролируемого состояния;
- ожидаемое количество обследований пациентов, проведенных за время неконтролируемого состояния до его выявления;
- ожидаемое количество ошибочных результатов, полученных пациентами до обнаружения неконтролируемого состояния.

7.2 Частота ложных отклонений

7.2.1 Вероятность ложного отклонения результатов пациентов по правилам КК

Если лаборатория работает в стабильном контролируемом состоянии и выполняется оценка соответствия правилу КК, существует вероятность ложного отклонения результатов измерений образцов пациентов по результатам КК. Такую ситуацию называют ложным отклонением.

Вероятность ложного отклонения зависит от числа исследуемых материалов КК с разными концентрациями, общего числа оцениваемых результатов КК и применяемого правила (правил) КК.

Для оценки вероятности ложного отклонения используют статистические расчеты, компьютерное моделирование, эмпирический анализ ретроспективных лабораторных данных, при этом вероятность ложного отклонения должна быть на минимальном достижимом уровне. Однако во многих случаях снижение частоты ложного отклонения также снижает способность выявлять неконтролируемые состояния при их возникновении, поэтому необходим баланс между стремлением к низкому уровню ложных отклонений и требуемой способностью обнаруживать ошибки.

7.2.2 Ожидаемое число мероприятий по контролю качества между ложными отклонениями

Величина, тесно связанная с вероятностью ложного отклонения, представляет ожидаемое число мероприятий по КК между ложными отклонениями. Во многих ситуациях существует обратная связь между вероятностью ложного отклонения по правилу КК и предполагаемым числом мероприятий по КК перед отклонением по правилу КК.

Пример — Если вероятность ложного отклонения по правилу КК составляет 0,01 (1 %), то среднее число мероприятий между ложными отклонениями будет равно 100.

7.2.3 Ожидаемое число исследований образцов пациента между ложными отклонениями результатов по правилам КК

Вероятность ложного отклонения — это вероятность отклонения по правилу КК в стабильном контролируемом состоянии выполняемой методики измерения. Однако частота ложных отклонений зависит не только от этой вероятности, но и от частоты оценки по правилам КК.

Для оценки частоты ложных отклонений используют два основных показателя:

- число образцов пациента, исследованных между ложными отклонениями;
- время, проходящее между ложными отклонениями.

Оба эти показателя зависят от конкретных ситуаций. Среднее число образцов, измеряемых между ложными отклонениями, зависит от среднего числа образцов, измеренных между мероприятиями по КК и ожидаемым числом мероприятий по КК между ложными отклонениями.

7.2.4 Ожидаемое время между ложными отклонениями

Среднее (ожидаемое) время между ложными отклонениями зависит от двух факторов:

- длительности времени между проведением мероприятий по КК;
- ожидаемого числа мероприятий по КК между ложными отклонениями.

Чем короче интервалы времени между мероприятиями по КК и/или чем меньше ожидаемое число мероприятий КК до ложного отклонения, тем меньше среднее время между ложными отклонениями.

7.3 Обнаружение неконтролируемых состояний

7.3.1 Вероятность обнаружения неконтролируемого состояния

Если в процессе лабораторного исследования возникает неконтролируемое состояние и применяют правило КК, существует вероятность, что применение этого правила приведет к отклонению результата исследования образцов пациента. Данную вероятность называют вероятностью обнаружения ошибки. Вероятность обнаружения ошибки низкая для неконтролируемых состояний, в незначительной степени вышедших за пределы контроля, а для состояний, значительно отклоняющихся от контролируемых, вероятность обнаружения высокая.

Неконтролируемые состояния, особенно если они связаны с повышенным риском получения ошибочных результатов, которые могут повлиять на диагностику или лечение пациента, следует обнаруживать как можно раньше.

Критерий «неприемлемо высокой вероятности ошибки» зависит от двух ключевых факторов:

- вероятности причинения вреда пациенту из-за ошибочного результата;
- степени тяжести потенциального вреда, который может быть нанесен в результате медицинских решений (действий или бездействия), принятых на основе ошибочных результатов.

Вероятность обнаружения ошибки может быть оценена математическим путем (например, с помощью статистического моделирования для различных сценариев неконтролируемых состояний) или эмпирическим (путем ретроспективного анализа лабораторных данных).

7.3.2 Ожидаемое число мероприятий по КК, необходимое для выявления неконтролируемого состояния

7.3.2.1 Альтернативной величиной, тесно связанной с вероятностью обнаружения ошибки, служит число мероприятий по КК, требуемое для обнаружения неконтролируемого состояния. Для незначительно проявляющихся неконтролируемых состояний ожидаемое число мероприятий по КК до нарушения правил КК будет велико. В противном случае число мероприятий по КК окажется малым.

Между вероятностью обнаружения ошибки и ожидаемым числом мероприятий по КК до ее обнаружения существует обратная зависимость: чем выше вероятность обнаружения ошибки, тем меньше требуется мероприятий по КК для ее обнаружения. Число мероприятий по КК до обнаружения ошибки может быть оценено математическим путем (например, с помощью статистического моделирования) или эмпирическим (путем ретроспективного анализа лабораторных данных).

7.3.2.2 Ожидаемое число исследований образцов материала пациента до выявления неконтролируемого состояния

Вероятность обнаружения неконтролируемого состояния — это вероятность срабатывания правила КК при оценке результатов лабораторных исследований в условиях такого состояния. Однако число пациентов, результаты которых были искажены из-за неконтролируемого состояния, зависит не только от частоты запланированных мероприятий КК.

Чем больше образцов исследуют между мероприятиями по КК, тем больше пациентов могут получить ошибочные результаты до того, как неконтролируемое состояние будет выявлено.

7.3.2.3 Ожидаемое количество ошибочных результатов пациента до обнаружения неконтролируемого состояния

Не все результаты пациентов, на которые может повлиять неконтролируемое состояние, обязательно содержат ошибку измерения, достаточно большую для того, чтобы сделать их непригодными для клинического использования. Доля таких результатов с неприемлемой ошибкой зависит от величины отклонения от контролируемого состояния (выхода за пределы контроля) и момента возникновения ошибки в процессе измерений.

Примеры

1 Если выполняемая методика измерения, характеризуемая ДОО, равной 10 %, и коэффициентом вариации CV, равным 2 %, испытывает вследствие перехода в неконтролируемое состояние систематическое смещение, равное 6 %, то все результаты, полученные в период действия этого смещения,

будут затронуты, но только примерно для 2,3 % из них погрешность измерения превысит значение ДОО в 10 %.

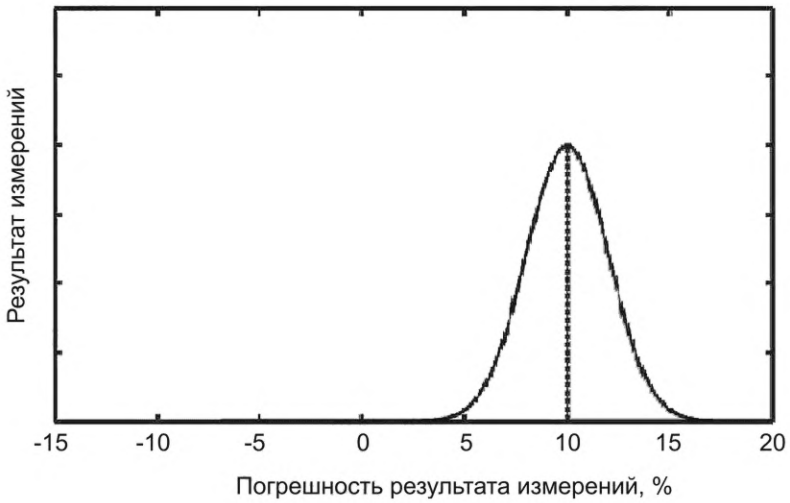
2 Если же неконтролируемое состояние приводит к смещению на 10 %, то 50 % результатов пациентов в этом случае будут иметь погрешность измерения более 10 % (см. рисунки 4 и 5).



CV = 2 %, ДОО = 10 %, смещение = 6 %

Примечание **— Заштрихованные области отражают долю пациентов, у которых погрешность результата измерений превышает допустимую границу ДОО.**

Рисунок 4 — Влияние величины погрешности результата измерений на количество ошибочных результатов пациентов



CV = 2 %, ДОО = 10 %, смещение = 10 %

Примечание **— Заштрихованные области отражают долю пациентов, у которых погрешность результатов измерений превышает допустимую границу ДОО.**

Рисунок 5 — Влияние величины погрешности результата измерения на количество ошибочных результатов пациентов

Категории ожидаемых результатов пациентов с неприемлемо высокой погрешностью измерений приведены в таблице 2.

Таблица 2

Категории результатов	Результат
Ошибочные результаты получены лабораторией, но **не переданы** до момента, когда контроль качества обнаружил неконтролируемое состояние	Опасная ситуация невозможна
Ошибочные результаты переданы, однако последующий контроль качества достаточно быстро выявляет неконтролируемое состояние, что позволяет лаборатории исправить ошибочные результаты до того, как они будут приняты во внимание	Опасная ситуация предотвращена
Ошибочные результаты пациентов сообщают и используют до того, как будет обнаружено неконтролируемое состояние	Создается опасная ситуация

Первые две категории результатов, указанные в таблице 2, включают возможные случаи получения недостоверных, но корректируемых результатов. Третья категория включает возможный случай передачи недостоверных окончательных результатов, не подлежащих исправлению.

8 Планирование стратегии статистического контроля качества

8.1 Определение требований к качеству

8.1.1 Модели определения целевых показателей

8.1.1.1 Выделяют три модели определения целевых показателей, представленные в порядке убывания предпочтительности:

- клинически ориентированные целевые показатели, основанные на влиянии результатов определения измеряемой величины на результаты лечения;
- целевые показатели, основанные на значении биологической вариации измеряемой величины;
- целевые показатели, основанные на наилучших доступных лабораторных практиках.

Для некоторых измеряемых величин одни подходы соответствуют лучше, чем другие. Независимо от выбранного подхода руководитель лаборатории должен обсудить с врачами-клиницистами медицинских организаций, чтобы согласовать подходящий показатель ДОО для данной группы пациентов.

8.1.1.2 Целевые показатели, основанные на влиянии на результаты лечения (модель 1)

Установление целевых показателей ДОО на основе влияния аналитической эффективности методики измерения на результаты лечения является предпочтительной моделью.

Исследования могут представлять либо прямую оценку результатов лечения для группы пациентов, либо оценку «косвенных» результатов, при которой исследуют влияние аналитической эффективности на течение заболевания или принятие медицинских решений в отношении заболевания или риска заболевания и их связь с вероятностью результата лечения. Косвенные исследования результатов часто используют для установления ДОО в лабораторных практических рекомендациях.

В модели, основанной на результатах, целевые показатели соответствуют требованиям ухода за пациентами. Преимуществом данной модели является то, что установленные цели соответствуют реальным требованиям к оказанию помощи пациентам. Недостатком модели является необходимость тесной связи между измеряемой величиной, принятием медицинских решений и клиническими результатами, что ограничивает ее применение относительно небольшим числом измеряемых величин.

8.1.1.3 Целевые показатели, основанные на биологической вариации измеряемой величины (модель 2)

Другая концепция установления целевых показателей аналитической эффективности предполагает, что аналитическая погрешность методики измерений должна быть меньше естественной биологической вариации для данной измеряемой величины. В данной модели ДОО определяют на основе соотношения между внутри- и межиндивидуальной биологической вариациями измеряемой величины.

Данная модель предполагает, что аналитическая погрешность должна быть достаточно мала по сравнению с биологической вариацией, чтобы не искажать интерпретацию результатов. При этом чем меньше аналитическая погрешность по отношению к биологической вариациии, тем выше соответствие методики медицинским требованиям.

Данная модель основана на применении четкого статистического подхода, использующего измеренные параметры биологической вариации, причем данные о биологической вариации доступны для многих измеряемых величин.

К недостаткам модели относятся:

- отсутствие учета результатов лечения и медицинских рекомендаций;
- отсутствие учета различия в концентрациях аналитов в образцах биоматериала здоровых и больных;
- ставится под сомнение надежность некоторых доступных данных о биологической вариации;
- для некоторых измеряемых величин показатели биологической вариации не могут быть оценены у здоровых людей (например, для сывороточного хорионического гормона человека у небеременных женщин или при отсутствии злокачественных новообразований);
- современные технологии не могут обеспечить создание методики измерения, позволяющей достичь целевых показателей, основанных на биологической вариации для некоторых измеряемых величин, содержание которых строго регулируется биологическими процессами в организме человека. Для этих измеряемых величин целевые показатели, основанные на биологической вариации, могут служить ориентиром для разработки новых технологий, но не используются в практической деятельности в связи с отсутствием доступных в настоящее время технологий лабораторной диагностики.

8.1.1.4 Целевые показатели, основанные на наилучших доступных лабораторных практиках (модель 3)

В рамках этой модели приемлемыми считают показатели эффективности методики измерения, которая обеспечивает лучший результат, достижимый с помощью современных технологий и/или сопоставимый с показателями эффективности аналогичных методик.

Преимуществом модели является то, что информация может быть получена из данных внутреннего контроля качества или исследований результатов межлабораторных сличений (ПК/ВОК), в которых были использованы коммутативные образцы.

Недостатки модели:

- образцы, используемые в ПК/ВОК, часто не коммутативны с клиническими образцами пациентов, что может приводить к значительным расхождениям в результатах ПК/ВОК из-за матричных эффектов;
- модель не учитывает возможные различия в клинической интерпретации результатов, которые могут возникать из-за наблюдаемых различий в результатах измерений.

Таким образом, данный подход позволяет оценить текущий технологический уровень, однако его применение ограничено из-за неполного соответствия реальным клиническим требованиям.

8.1.2 Требования к установлению значений целевых показателей

Не существует универсальных целевых показателей для ДОО для измеряемых величин. Ни один из существующих подходов не может считаться оптимальным для всех методик измерений, применяемых в лаборатории.

Рекомендуемый порядок действий:

- руководитель лаборатории должен индивидуально подбирать подход для установления ДОО для каждой выполняемой методики измерения исходя из клинической значимости показателя и конкретных потребностей лаборатории;
- если выбранный уровень ДОО недостижим при использовании текущей методики измерения, следует рассмотреть возможность внедрения более точной методики.

Если ни одна из доступных методик не обеспечивает требуемую точность измерений, следует пересмотреть целевое значение ДОО с учетом клинических требований и возможностей лаборатории, а также оптимизировать систему внутреннего контроля качества для своевременного выявления относительно небольшого ухудшения характеристик методики измерений для минимизации риска получения ошибочных результатов.

8.2 Выбор материалов КК

8.2.1 Контрольные материалы должны обладать характеристиками, позволяющими оценивать эффективность выполнения методик измерений при работе с образцами пациентов.

8.2.2 Требования к матрице материалов КК

Матрица контрольных материалов (сыворотка, моча, цельная кровь и др.) должна соответствовать матрице исследуемых образцов пациента.

На практике матрица контрольного материала подвергается модификации относительно матрицы образца пациента из-за необходимости использования стабилизирующих агентов, добавления аналитов для достижения желаемых концентраций и других манипуляций, связанных с производством материалов для контроля качества. В случае материалов КК, матрица которых отличается от биологического материала человека, например синтетическая или модифицированная, это может ограничить достоверность оценки погрешностей при измерениях образцов пациента.

При использовании одной методики измерений для разных матриц (сыворотка, плазма, моча, спинномозговая) допустимо применение материала КК, основанного на одной матрице, если диапазон измерений совпадает.

Если для определенной матрицы биологического материала пациента требуется иной диапазон измерений, в стратегию контроля качества необходимо включить материал КК с соответствующей матрицей и концентрацией.

8.2.3 Требования к стабильности и однородности контрольных материалов

Лаборатория должна использовать однородный и стабильный материал (срок применения 1—2 года, когда это возможно).

Использование одной и той же партии материала для контроля качества повышает возможность достижения ожидаемых результатов и критериев оценки, а также использования результатов контроля качества для мониторинга стабильности выполняемой методики измерения. Кроме того, чем дольше используют одну и ту же партию материала для контроля качества, тем реже возникает необходимость устанавливать базовые статистические характеристики для новых партий материала для контроля качества. Различия между виалами материала КК должны быть значительно меньше, чем ожидаемые отклонения для контролируемой методики измерения. Стабильность открытых виал для заявленных измеряемых величин в материале КК должна соответствовать потребностям лаборатории и быть проверена.

Для установления стабильных контрольных значений и критериев оценки, контроля долгосрочной стабильности метода, снижения частоты перерасчета статистических параметров при смене партии следует использовать материалы КК одной партии. Источники материалов КК:

- оригинальные (фирменные) контрольные материалы производителей (обеспечивают оптимальное соответствие методу, но могут иметь высокую стоимость);
- аффилированные (сторонние) производители (предоставляют материалы, адаптированные под метод);
- независимые сторонние материалы (требуют проведения валидации перед применением);
- пулы образцов пациентов или иные материалы, приготовленные в лаборатории (допустимы при отсутствии коммерческих аналогов).

Примечание — Если подходящие контрольные материалы отсутствуют, а приготовление лабораторных аналогов невозможно, рекомендуемая стратегия контроля качества не применима. В таких случаях требуется альтернативная стратегия контроля качества.

8.2.4 Производители материалов КК

8.2.4.1 Материалы КК, производимые и поставляемые изготовителем измерительной системы

Материалы КК, выпускаемые и предоставляемые производителем анализатора или реактивов, часто называют «из набора» или «входящими в комплект». Такие материалы могут содержать одно или несколько измеряемых веществ в одной первичной упаковке.

Материалы КК допускается изготавливать из того же сырья и по той же (или аналогичной) рецептуре, что и калибратор для данной измерительной системы.

Они могут быть оптимизированы для работы с конкретным анализатором и/или реактивами производителя и, как правило, несовместимы с анализаторами или реактивами других компаний.

Однако оптимизированные материалы КК, если их состав близок к калибратору, могут не выявлять отдельные систематические погрешности.

8.2.4.2 Материалы КК, производимые и поставляемые сторонними (аффилированными) производителями

Контрольные материалы, изготовленные аффилированными производителями для производителя измерительной системы, производят по специальной рецептуре, предоставленной производителем измерительной системы, и поставляют в лаборатории либо через производителя измерительной системы, либо напрямую от третьей стороны, которая их произвела. Они могут иметь рецептуру, аналогичную калибраторам производителя. Если рецептура материалов КК слишком близка на калибраторы

и/или слишком отличается от образцов пациентов (см. 8.2.3.1), некоторые изменения в аналитических характеристиках метода могут быть не так эффективно обнаружены.

8.2.4.3 Материалы КК, производимые независимой стороной (иногда называемые контролями третьей стороны), — это материалы, произведенные организацией, не связанной с производителем измерительной процедуры или калибраторов. Их рецептура независима, лишена влияния со стороны производителей анализаторов или реактивов и не привязана к конкретной измерительной системе, калибраторам или наборам реактивов. Такие материалы обычно применимы в различных измерительных системах.

Чаще всего они основаны на матрицах биологических материалов человека (сыворотки, крови, плазмы или мочи), которые могут быть модифицированы для повышения стабильности или достижения необходимых концентраций. Однако при использовании в аналитических методиках измерения, чувствительных к матрице, такие материалы могут проявлять матричные эффекты различной степени выраженности.

8.2.4.4 Пулы образцов пациентов или другие материалы, подготовленные в лаборатории

Лаборатория может подготовить и разделить на пробы пулы образцов пациентов или подготовить другие подходящие образцы для использования в качестве контроля. Для получения концентраций, пригодных для целей контроля качества, материал объединенных образцов может быть дополнен очищенными аналитами.

Объединение и дополнение могут изменить матрицу материала, что влияет на его практическую ценность. Кроме того, может быть трудно достичь клинически значимых концентраций, которые не позволяют выдержать интервал измерений в рамках той или иной процедуры. Стабильность пула образцов пациентов может быть ограничением для некоторых измеряемых веществ.

8.2.5 Отличие материалов КК от калибраторов

Материалы КК должны отличаться от калибраторов, чтобы обеспечить независимую оценку эффективности используемой методики измерения, включая этап калибровки.

Примечание — Если калибраторы используют в рамках контроля качества, необходимо применять партии, отличные от тех, что использовались для калибровки.

8.2.6 Концентрации измеряемых веществ в материалах КК

8.2.6.1 Количество вариантов концентраций контрольных материалов должно быть достаточным для определения приемлемой эффективности метода в интересующем интервале измерения. Выбор концентраций, при которых следует контролировать эффективность методики измерения, должен быть основан как на клинических значениях принятия решений, так и на аналитическом интервале измерения.

По крайней мере, один материал КК должен содержать концентрацию измеряемого вещества, равную или близкую к клиническому уровню принятия решений. Требования органов по аккредитации и нормативные акты могут устанавливать минимальное количество концентраций контрольных материалов для выполнения определенных методик измерения в лаборатории.

8.2.6.2 Клинически значимые концентрации

Концентрации измеряемых веществ, соответствующие клинически значимым значениям, используют для мониторинга эффективности метода и подтверждения достоверности результатов. Данные о непрецизионности, полученные при проведении контроля качества, также полезны для оценки согласованности между результатами, полученными с применением разных методик измерений, проверки эффективности при смене партий реактивов.

8.2.6.3 Аналитически значимые концентрации

Для мониторинга эффективности выполняемой методики измерения могут быть использованы измеряемые вещества в концентрациях, покрывающих интервал измерения методики. Например, показатели точности вблизи нижних или верхних пределов интервала измерения могут быть важны для проверки стабильности измерительной системы во всем интервале измерения. Могут существовать практические ограничения в доступности материалов контроля качества с концентрациями, охватывающими весь интервал измерений, и в этом случае необходимы альтернативные подходы к проверке диапазона измерений.

8.2.6.4 Число концентраций материалов КК

Для большинства методов рекомендуется использовать материалы КК не менее чем в двух концентрациях.

Увеличение числа концентраций может потребоваться в случаях:

- необходимости более точного мониторинга аналитических характеристик метода;
- применения правил КК, которые улучшают обнаружение и интерпретацию природы возможных погрешностей измерения (например, пропорциональные или постоянные, случайные или систематические). Для некоторых измеряемых величин клинически значимые концентрации могут охватывать большую часть диапазона измерений, и для обеспечения надлежащего мониторинга эффективности может потребоваться три или более концентрации.

Пример — Для билирубина из-за значительных различий в значениях концентрации у новорожденных и взрослых для надлежащей проверки эффективности выполняемой методики измерения рекомендуется использовать не менее трех концентраций.

8.2.7 Концентрации материалов контроля качества для измерений, результаты которых представляют в виде качественных показателей

Если результаты измерения преобразуют в качественные результаты на основе порогового значения (разделяющего отрицательные и положительные ответы), подход к КК остается аналогичным. В этом случае используют материал КК в двух концентрациях:

- одна ниже порогового значения;
- другая выше порогового значения.

Величина отклонения от порога должна быть подобрана таким образом, чтобы материалы КК охватывали интервал измерений вблизи критического значения. Количественный результат (сигнал или концентрация) используют в качестве значения КК, а его приемлемость оценивают по тем же правилам, что и для количественных результатов.

8.2.8 Лиофилизированные и жидкие материалы КК

Для обеспечения длительного срока хранения материалы КК стабилизируют одним из двух способов:

а) лиофилизация:

1) обладает максимальной стабильностью и увеличенным сроком годности,

2) требует восстановления специальным растворителем, что вносит дополнительную непрецизионность в оценку погрешности,

3) перед использованием необходимо полное растворение материала,

4) оптимальна для лабораторий с ограниченным доступом к морозильным камерам или при нехватке места для хранения;

б) замораживание:

1) удобны в использовании, но требуют хранения при низких температурах,

2) не нуждаются в восстановлении, поэтому погрешность КК лучше отражает ошибку метода,

3) перед применением необходимо тщательное перемешивание,

4) стабилизаторы в составе могут влиять на точность результатов при выполнении некоторых методик.

8.3 Определение целевых значений и стандартных отклонений для материалов КК

8.3.1 Определение СКО для каждого материала КК

Лаборатория самостоятельно определяет целевое значение (среднее) и СКО для каждого материала КК на основе многократных измерений в стабильных условиях. Контрольные пределы вычисляют, исходя из этих параметров.

Примечание — Если производитель предоставляет паспортные значения, их следует использовать только как ориентир, а не замену лабораторным данным.

Если имеются данные КК за длительный период стабильной работы методики измерения, установленная оценка СКО (или CV) может быть использована для новой партии контрольного материала. Непрецизионность является характеристикой выполняемой методики измерения и, как правило, остается неизменной независимо от партии используемого контрольного материала.

Предполагается, что существующий материал КК был валидирован и пригоден для клинического использования, а новый работает аналогично или лучше.

Если целевая концентрация для новой партии настолько отличается от предыдущей партии, что использование установленного СКО нецелесообразно, то новое СКО может быть оценено с использованием установленного КВ для материала предыдущей партии с ближайшей концентрацией при усло-

вии, что CV остается постоянным в рассматриваемом диапазоне концентраций. СКО для новой партии оценивают путем умножения расчетного среднего значения для новой партии материала КК на CV, %, деленный на 100. (Это называется «стандартной формулой» для расчета СКО).

8.3.2 Оценка СКО при отсутствии ретроспективных данных

Если ретроспективные данные недоступны, для начальной оценки СКО используют не менее 20 точек данных, полученных в отдельные дни.

При получении этих данных должен быть имитирован режим повседневной работы (например, если в практике используют открытую емкость контрольного материала несколько дней, то в исследовании следует поступать аналогично).

Измерения следует выполнять в стабильных контролируемых условиях.

8.3.3 Анализ данных и построение графика Леви-Дженнингса

По результатам измерений строят график Леви-Дженнингса (см. приложение А).

Визуально на графике проверяют наличие дрейфа (постепенного увеличения смещения) значений, смещения (резкого изменения значения), выбросов (сильно отклоняющихся значений).

Если значимых аномалий нет, лаборатория может использовать СКО, вычисленное по 20 точкам для мониторинга до накопления большего объема данных.

Если в день получают один результат измерения, то СКО вычисляют по стандартной формуле выборочного СКО.

Если за один день получают несколько результатов, то стандартная формула может не учитывать вклад долгосрочного СКО. В этом случае используют односторонний дисперсионный анализ.

Основные источники долгосрочной непрецизионности:

- разные циклы калибровки;
- смена партий реактивов/материалов КК;
- профилактическое обслуживание оборудования;
- изменения условий окружающей среды.

Некоторые методы демонстрируют смещение значений результатов измерений при смене партии реактивов.

Это не влияет на значение СКО, сам метод, но увеличивает суммарное значение СКО из-за смещения, вызванного сменой партии реактивов.

По возможности оценивают СКО в пределах одной партии реактивов.

Если требуется объединение данных из разных партий, то СКО вычисляют по формуле

$$СКО_{(общ)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{k}\left((n_i - 1)\cdot СКО_i^2\right)}{\sum_{i=1}^{k}(n_i - 1)}}, \quad (3)$$

где k — число партий;

n_i — число измерений в i-й партии;

$СКО_i$ — СКО i-й партии.

8.3.4 Установление начального целевого значения для новой партии материала КК

8.3.4.1 При отсутствии ретроспективных данных по КК среднее значение может быть оценено на основе данных, использованных для расчета СКО, и принято в качестве начального целевого значения (см. 8.3.1).

Если используют текущий материал КК и оценка СКО не требуется, новую партию материала следует проанализировать параллельно с текущим материалом КК по каждому измеряемому параметру. В большинстве случаев достаточно 10 измерений, выполненных в разные дни, чтобы оценить среднее значение для каждой измеряемой величины для использования в качестве начального целевого значения. Минимум 10 дней необходимы для учета ежедневных источников непрецизионности.

Для повышения точности в первые месяцы рекомендуется периодически вычислять кумулятивное среднее значение для каждой измеряемой величины, включающее долгосрочные источники непрецизионности. Временной интервал для установления целевого среднего значения должен охватывать несколько калибровок.

Если материал КК используют из одной открытой виалы несколько дней, эта же виала должна применяться на протяжении всего периода оценки, чтобы учесть стабильность измеряемой величины.

Существуют ситуации, когда лаборатории необходимо быстрее установить целевое значение для новой партии материала контроля качества. В таких случаях допустимо использовать среднее значение, полученное по результатам измерений за несколько дней с проведением нескольких измерений в день. Такое целевое значение считают временным, и оно должно быть пересмотрено после накопления достаточных данных для оценки.

8.3.4.2 Корректировка целевого значения в течение срока службы партии материала для КК

Целевое значение материала КК должно быть установлено и затем не изменяться, чтобы можно было отслеживать эффективность выполнения методики измерения в течение времени. Однако изменения условий (например, смена партии реактивов, техническое обслуживание, деградация контрольного материала) могут повлиять на результаты КК, не затрагивая результаты пациентов. В таких случаях необходимо обновить целевое значение материала КК, чтобы избежать ложных отклонений результатов пациентов по правилам КК из-за неактуальных границ, снижения чувствительности к ошибкам измерения.

На рисунке 6 приведен алгоритм проверки эффективности после любого изменения условий, которое изменяет целевое значение КК, не влияя на результаты исследования образцов пациентов.

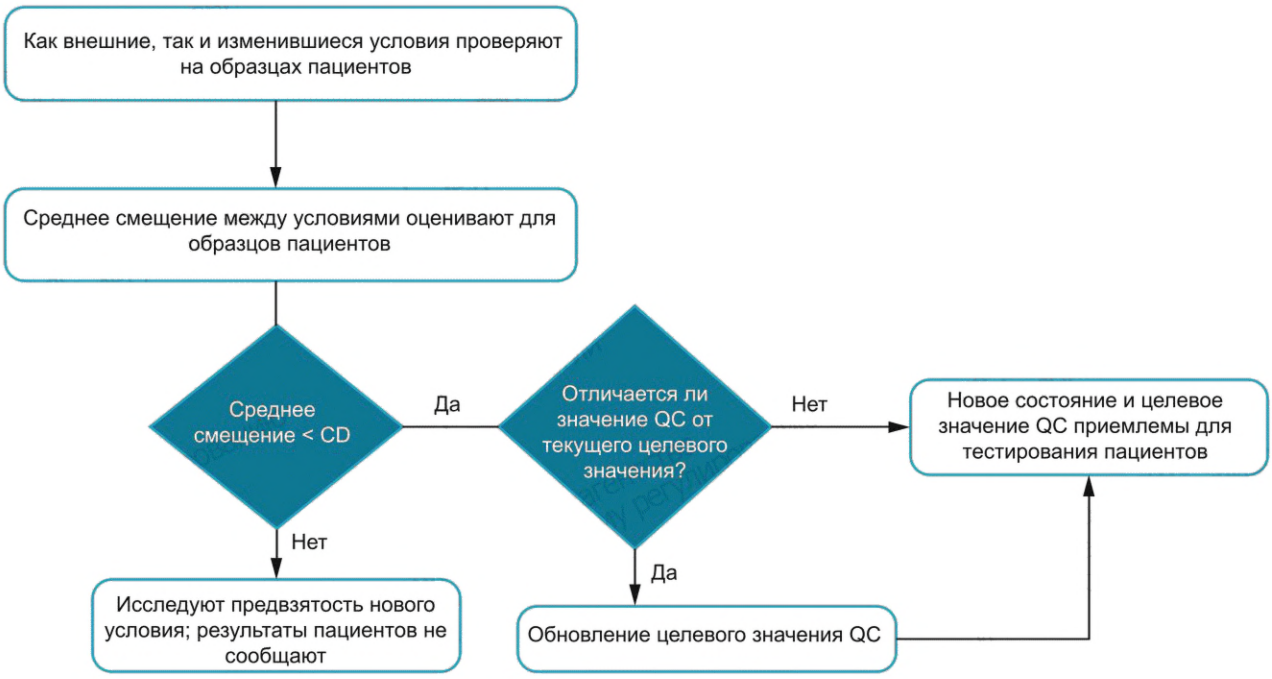


Рисунок 6

Если у лаборатории возникают конкретные опасения, связанные с определенным материалом КК, процедурой измерения или партией реактивов, следует проводить проверку с использованием 40 образцов пациентов для надежной оценки различий между двумя партиями реактивов или другими измененными условиями измерения.

Изменения в значениях материала КК могут происходить независимо от смены партии реактивов или модификации процедуры измерения. Однако сравнение образцов пациентов до и после изменений не всегда возможно, особенно если временной интервал превышает несколько дней.

Корректировка целевых значений материала КК должна проводиться только после подтверждения отсутствия изменений в результатах пациентов или выявления причины смещения в ходе тщательного расследования, включающего проверку выполнения методики измерения.

Контрольный чек-лист, используемый при расследовании смещений результатов измерений КК относительно целевых значений, приведен в приложении Б.

8.3.4.3 Кумулятивные средние значения неприемлемы в качестве целевых значений для материала КК.

Кумулятивное среднее значение (вычисленное с начала использования материала КК до текущего момента) со временем стабилизируется по мере накопления данных и учета различных источников непрецизионности измерений. При достаточном объеме данных кумулятивное среднее может служить надежной оценкой стабильного целевого значения. Однако изменения в условиях измерения (например, смена партии реактивов, техническое обслуживание), не влияющие на результаты пациентов, могут исказить ожидаемое значение для материала КК. В таких случаях кумулятивное среднее значение становится непригодным в качестве целевого значения, так как для его адаптации к новым условиям может потребоваться значительное время.

Примечания

1 Кумулятивные средние значения необходимо использовать только при стабильных условиях измерения.

2 При изменении условий (например, замена реактивов) следует обновлять целевое значение в соответствии с 8.3.4.2.

8.3.5 Использование проанализированных материалов КК

Некоторые контрольные материалы имеют приписанные производителем целевые значения и диапазоны допустимых значений. Прилагаемую документацию следует изучить на предмет предполагаемого использования таких материалов контроля качества.

Производитель может указывать значения для проверки соответствия методики измерения заявленным спецификациям в прилагаемой документации.

Если материалы для КК, проанализированные производителем, предоставляют для использования с несколькими различными методиками измерения, номинальные целевые значения и допустимые диапазоны могут не подходить для конкретной методики измерения.

Матричные эффекты, различия между партиями реактивов и методами могут влиять на точность указанных значений.

Данные в прилагаемой документации могут устареть к моменту использования материала КК.

Производители редко раскрывают методологию расчета целевых значений.

Примечание — Лаборатория должна самостоятельно вычислить целевое значение и СКО, отражающие работу метода в локальных условиях.

8.4 Критерии приемлемости контроля качества

8.4.1 Критерии принятия результатов КК изначально основаны на положении, что выполнение методики измерений обеспечивает заявленные характеристики, поскольку целью выполнений измерений в рамках КК является подтверждение того, что выполнение методики измерений продолжает соответствовать ожидаемым аналитическим характеристикам. Однако менее строгие критерии приемлемости КК допускается использовать, если риск нанесения вреда пациенту остается на приемлемом уровне.

8.4.2 Влияние вероятности причинения вреда пациенту при установлении целевых показателей КК

Ошибочные результаты — потенциально опасное состояние, ведущее к неправильному лечению пациента или его отсутствию. Допустимая вероятность получения ошибочных результатов в лаборатории должна зависеть от вероятности нанесения вреда пациенту в результате ошибочного результата и от тяжести вреда, нанесенного пациенту.

Строгость критериев КК зависит от вероятности причинения вреда и степени тяжести возможного вреда. Чем выше вероятность или тяжесть вреда для пациента, тем чаще необходимо проводить мероприятия по КК и тем строже должны быть правила лаборатории по КК, чтобы эффективно ограничить количество ошибочных результатов, сообщаемых в случае неконтролируемых состояний.

8.4.3 Целевые показатели КК не влияют на эффективность методики измерения.

Ужесточение правил КК не повышает точность или правильность выполнения методики, а лишь позволяет выявлять меньшие отклонения в результатах измерений.

Последствия повышения строгости правил КК могут быть следующими:

- увеличение частоты ложных отклонений результатов пациентов по правилам КК;
- рост затрат на повторные измерения и устранение ошибок;
- задержки в выдаче результатов.

Проведение более частых мероприятий по КК способствует более раннему обнаружению систематических ошибок (дрейф, смещение).

Для случайных ошибок (неточность) строгие правила КК неэффективны, так как отклонения носят случайный характер и не предсказывают ошибки в результатах измерений образцов пациентов.

Оптимальные критерии КК должны обеспечивать баланс между клинической значимостью, безопасностью пациента и эффективностью работы лаборатории.

8.5 Выбор стратегии КК на основе показателей эффективности

8.5.1 Выбор стратегии для КК

8.5.1.1 Выбранная лабораторией стратегия КК (концентрации материалов КК, число концентраций, число измерений для каждой концентрации, правила КК и график проведения КК) должна основываться на требованиях к качеству (см. 6.3) и целевых показателях эффективности, основанных на риске для пациента (см. 8.1.1).

8.5.1.2 Оценка эффективности стратегии КК

Для правила КК и числа оцениваемых результатов вычисляют следующие показатели:

- вероятность ложного отклонения результатов пациентов по правилам КК (см. 7.2.1);
- ожидаемое число мероприятий по КК между ложными отклонениями (см. 7.2.2);
- вероятность обнаружения неконтролируемого состояния (см. 7.3.1);
- ожидаемое число мероприятий по КК, необходимое для выявления неконтролируемого состояния (см. 7.3.2).

Эти показатели могут быть вычислены математически (для некоторых правил КК) или с помощью компьютерного моделирования. В лабораторной медицине для распространенных правил КК существуют функциональные зависимости, позволяющие оценить вероятности ложного отклонения и обнаружения ошибок. Для вычислений необходимо современное программное обеспечение, предполагающее, что непрецизионность имеет нормальное (гауссово) распределение.

Аналогично для выбранного правила КК, числа оцениваемых результатов КК и графика проведения КК можно вычислить:

- ожидаемое число исследований образцов пациента между ложными отклонениями результатов по правилам КК (см. 7.2.3);
- ожидаемое время между ложными отклонениями (см. 7.2.4);
- ожидаемое число исследований образцов материала пациента до выявления неконтролируемого состояния (см. 7.3);
- ожидаемое число ошибочных результатов пациента до обнаружения ошибки (см. 7.3.2.3).

Дополнительные рекомендации по планированию мероприятий КК приведены в 8.4.

8.5.2 Правила КК

8.5.2.1 Все статистические правила КК используют одно или несколько измеренных значений, полученных при измерениях образцов КК, для принятия решения о стабильности и контролируемости выполнения методики измерения. В медицинской лаборатории применяют различные правила КК, которые можно разделить на две группы:

а) правила подсчета числа результатов КК.

Эти правила основаны на подсчете числа результатов КК, выходящих за заданные пороговые уровни. Их обозначают A_L, где A — число контрольных измерений, L — значение порогового уровня, выраженное в количестве СКО.

Если A или более результатов выходят за указанный предел, состояние выполнения методики считают неконтролируемым.

Примеры — Правила подсчета числа результатов КК

Правило 1_{3s}: отклонить, если хотя бы один результат КК выходит за пределы ±3 СКО от целевого значения.

Правило $1_{3.5s}$: отклонить, если хотя бы один результат КК выходит за пределы ±3.5 СКО.

Правило 2_{2s}: отклонить, если два результата КК (в одном событии или двух последовательных) выходят за пределы ±2 СКО в одинаковом направлении. Это правило может применяться к результатам КК, полученным в ходе двух последовательных мероприятий по КК для одного и того же материала КК или двух различных материалов КК, измеренных в ходе текущего мероприятия по КК.

Правило 2 из 3_{2s}: отклонить, если два из трех последних результатов КК выходят за ±2 СКО в одном направлении.

Правило 3_{1s}: отклонить, если три результата КК подряд выходят за ±1 СКО в одном направлении.

Правило 4_{1s}: отклонить, если четыре результата КК подряд выходят за ±1 СКО в одном направлении.

Правило 10_{1s}: отклонить, если 10 результатов КК подряд выходят за ±1 СКО в одном направлении.

Примечания

1 Правила 3_{1s} и 4_{1s} обычно применяются ко всем уровням концентраций КК.

2 Правило 10_{1s} обычно применяется к отдельным уровням концентраций.

3 Правила с кратным количеством (например, 2_{2s}, 4_{1s}) чаще используются для двух уровней концентраций, а правила с кратным трем (2 из 3_{2s}, 3_{1s}) — для трех уровней;

б) правила, основанные на преобразованных значениях (z — оценка/ИСКО).

Вторая группа правил КК объединяет результаты измерений разных материалов КК в одно значение, которое сравнивают с заданным предельным значением. Для объединения результатов, полученных при измерениях материала КК в различных концентрациях, результаты преобразуются путем вычитания целевого значения материала КК из измеренного значения и деления на СКО для данного материала КК. Эти преобразованные значения иногда называют z-оценкой или ИСКО.

Примеры — Правила, основанные на z-оценке/ИСКО

1 Правило среднего значения: отклонить, если абсолютное среднее значение z-оценки в текущем мероприятии по КК превышает заданный предел.

2 Правило скользящего среднего: отклонить, если абсолютное среднее значение z-оценки за последние N мероприятий по КК превышает заданный предел.

3 Правило ЭВСС: отклонить, если абсолютное значение ЭВСС текущих и предыдущих результатов, полученных в ходе мероприятий по КК (z-оценки или ИСКО), превышает заданный предел. Расчет ЭВСС зависит от весовой константы λ, которая находится в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе λ к 1, тем больше вес текущих данных.

4 Правило КУСУМ: отклонить, если КУСУМ последовательных отклонений результатов КК (z-оценок или ИСКО) от целевого значения превышает установленный контрольный предел.

КУСУМ реагирует на малые, но систематические смещения.

5 Правило диапазона: отклонить, если диапазон z-оценки или ИСКО результатов КК из текущего мероприятия по КК превышает заданный контрольный предел.

Контрольные пределы для правил среднего значения и диапазона обычно устанавливают так, чтобы вероятность ложного отклонения результатов пациента (когда процедура измерения находится в стабильном состоянии) была низкой, например 0,01.

Правило диапазона R_{4s} отклоняет результат, если разница между максимальным и минимальным значениями *z-оценки* (или ИСКО) результатов КК в текущем мероприятии КК превышает 4. Это правило эффективно для выявления увеличения непрецизионности (случайной ошибки), но слабо реагирует на систематические смещения.

8.5.2.2 Мультиправила КК

Отдельные правила КК часто объединяются в мультиправила КК, которые отклоняют результаты измерений, если хотя бы одно из входящих в них правил срабатывает.

Например, мультиправило $1_{3s}/2_{2s}/4_{1s}$ включает три отдельных правила и отклоняет результат, если любое из них нарушено.

Примеры — Мультиправила

$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ — оценка двух концентраций материала КК;

$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_{1s}$ — оценка двух концентраций материала КК;

$1_{3s}/2$ из $3_{2s}/R_{4s}$ — оценка трех концентраций материала КК;

$1_{3s}/2$ из $3_{2s}/R_{4s}/6_{1s}$ — оценка трех концентраций материала КК.

С развитием компьютеризированных аналитических и информационных систем стало возможным применение более сложных статистических правил, таких как мультиправила (например, преобразование результатов КК в z-оценку или ИСКО), правила, использующие текущие и предыдущие результаты КК (скользящее среднее, ЭВСС, КУСУМ).

Для прогнозирования эффективности правил КК используют графики функциональных зависимостей, компьютерное моделирование.

Ключевым параметром является СКО, которое должно отражать долгосрочную изменчивость результатов, получаемых с применением методики в стабильном состоянии. Большинство программ предполагает нормальное распределение данных, что может не учитывать некоторые долгосрочные источники непрецизионности (например, периодическую перекалибровку).

Для оценки допускается использовать большой массив данных, полученных в мероприятиях по КК в стабильных условиях, включая все основные источники изменчивости. Каждое правило проверяют на частоте ложноположительных отклонений, вероятности обнаружения ошибки (чувствительность к смещению заданной величины).

Этот подход аналогичен компьютерному моделированию, но учитывает реальные вариации данных.

Цель — минимизировать ложные отклонения при сохранении высокой чувствительности к клинически значимым ошибкам.

Для методов с высоким значением результатов сигмаметрии (5—6) достаточно менее строгих правил (например, 1_{3s} или 1_{4s}), обеспечивающих низкий уровень ложных отклонений и высокую вероятность обнаружения ошибок.

Для методик, результаты которых характеризуются низким значением индекса сигмаметрии (2—3), требуется комбинация правил КК и увеличение набора концентраций аналитов в материалах КК. В этом случае допустим более высокий уровень ложных отклонений для повышения чувствительности.

8.5.3 Графики проведения мероприятий по контролю качества

8.5.3.1 Предполагается, что лаборатория выбрала методику измерения, обеспечивающую получение результатов, пригодных для диагностики, лечения или мониторинга заболеваний. Соответственно, материалы КК должны быть измерены таким образом, чтобы лаборатория могла убедиться в соответствии результатов пациентов ожидаемым характеристикам метода.

8.5.3.2 КК партии измерений

КК партии измерений применяют, когда измерения группы образцов пациентов выполняют в рамках определенного временного интервала (с фиксированным началом и завершением процедуры).

Примеры

1 Микропланшетный формат: фиксированное количество образцов (включая пробы пациентов, калибраторы и контроли) анализируют как единую партию. Расположение материалов КК может зависеть от способа дозирования (последовательного/параллельного).

2 Последовательные измерения: пробы анализируют непрерывно с включением калибраторов и контролей в заданной последовательности.

Партия может представлять собой:

- формат микропланшета с фиксированным количеством образцов (например, 96-луночный планшет);
- последовательную серию измерений, выполняемую за заданный промежуток времени.

Длительность интервала зависит от стабильности измерительной системы и общего объема образцов.

Для микропланшетов рекомендуется включать минимум 2—3 образца КК для оценки аналитической стабильности.

Для последовательных измерений материалы КК следует размещать в начале и конце серии, дополнительно — внутри серии, если аналитическая стабильность выполняемой методики измерения недостаточна.

8.5.3.3 КК критических контрольных точек

Существуют запланированные мероприятия в рамках деятельности медицинских лабораторий, которые могут повлиять на результаты выполнения методики измерений. Они называются критическими контрольными точками. Например:

- калибровка;
- техническое обслуживание;
- новая упаковка с реактивами той же партии;
- смена партии реактивов;
- смена партии калибратора.

Лаборатория должна оценить, могут ли вышеуказанные мероприятия существенно изменить условия проведения измерений, что приведет к неприемлемости результатов исследований образцов пациентов для их предполагаемого использования в клинической практике с учетом следующих режимов проведения исследования:

а) серийные исследования

Если в процессе серийных исследований партии образцов не происходит вышеуказанных событий, дополнительные измерения материалов КК не требуются. В этой ситуации измерения материала КК, связанные с партией образцов, достаточны для подтверждения того, что методика измерения выполнена правильно и что результаты для образцов пациентов являются приемлемыми;

б) непрерывный режим

При возникновении события в критической контрольной точке необходимо проверить выполнение методики измерения как до, так и после события.

В непрерывном режиме материалы КК анализируют периодически вместе с образцами пациентов. Их результаты отражают текущее состояние выполнения методики и позволяют оценить приемлемость данных пациентов с момента последнего мероприятия по КК.

Если событие, связанное с критической контрольной точкой, запланировано, необходимо проверить стабильность выполнения методики измерений до того, как условия изменятся в результате этого события. Чтобы убедиться, что событие не привело к возникновению отклонений в условиях измерений, необходимо провести измерения материала КК после события, подтвердив его успешное завершение и отсутствие негативного влияния на результаты пациентов.

Если происходит непредвиденное событие, связанное с критической контрольной точкой, которое прерывает непрерывный режим выполнения методики измерения, то лаборатория может не иметь данных КК, необходимых для оценки достоверности результатов пациента с момента проведения последних измерений материалов КК. В этой ситуации лаборатория должна учитывать вероятность того, что результаты пациента, полученные до события, могут быть ошибочными, и определить, следует ли повторно измерить образцы пациента, чтобы подтвердить приемлемость значений, которые, возможно, уже были сообщены.

8.5.3.4 Стабильность выполнения методики измерения

Стабильность выполнения методики измерения подтверждают минимальным дрейфом и отсутствием смещения или незначительными смещениями на графике Леви-Дженнингса (см. приложение А) в течение длительного периода.

Допустимая величина дрейфа и смещений зависит от клинического назначения результатов (см. 6.4.1.2).

Чем ниже стабильность выполнения методики, тем чаще следует анализировать образцы КК. Частота проведения КК должна обеспечивать подтверждение стабильности процедуры измерения, достоверность результатов пациентов для их клинического применения, своевременное обнаружение ошибок и принятие корректирующих мер (включая перепроверку образцов пациентов).

Ошибки необходимо выявлять до выдачи результатов, а в случае их передачи — сопровождать исправленными отчетами.

8.5.3.5 Частота мероприятий по КК

Частоту мероприятий по КК определяют по числу результатов пациентов между мероприятиями по КК. При обнаружении ошибки в последующем мероприятии по КК следует установить, какие результаты пациентов некорректны, и провести корректирующие действия, включающие определение ошибочных результатов пациентов и передачу скорректированных результатов.

Лаборатория должна оценивать затраты на увеличение частоты мероприятий по КК, издержки на повторные анализы и корректировку отчетов, учитывать риски причинения вреда пациенту.

8.5.3.6 Риск вреда из-за передачи ошибочных результатов

Частота измерения образцов КК, может определяться в первую очередь риском того, что ошибочный результат может нанести вред пациенту до того, как ошибка будет выявлена в ходе следующего планового мероприятия по КК и результат анализа образца пациента будет исправлен.

Ключевые факторы, влияющие на частоту мероприятий по КК:

- стабильность выполнения методики измерений — чем менее стабильно выполнение методики, тем выше вероятность ошибки и, следовательно, тем чаще требуется контроль;
- типы возможных сбоев и их частота — лаборатория должна анализировать потенциальные источники ошибок (например, дрейф калибровки, помехи, человеческий фактор) и оценивать их влияние на качество результатов;

- встроенные контрольные процедуры — автоматизированные системы мониторинга качества (например, внутренний контроль в реальном времени) могут снижать риск и влиять на оптимальную частоту внешнего КК.

Лаборатория должна оценить риски на основе вероятности ошибок и их потенциального вреда для пациента. Эта оценка помогает определить оптимальную частоту проведения мероприятий КК, включая использование образцов КК с приписанными значениями.

8.6 Разработка стратегии КК для нескольких анализаторов

Принципы и практики статистического КК предназначены для мониторинга эффективности выполнения одной методики измерения с использованием одного анализатора, вместе с тем современные лаборатории используют несколько анализаторов для выполнения одних и тех же исследований.

Факторы, которые должны быть учтены при разработке стратегии КК для нескольких анализаторов:

- различия в оценках базовой аналитической эффективности между анализаторами;
- мониторинг изменений характеристик каждого анализатора относительно его собственных базовых характеристик и базовых характеристик других анализаторов;
- использование единых или индивидуальных целевых показателей КК и СКО для разных анализаторов, измеряющих одну и ту же величину.

9 Проведение измерений после выхода из неконтролируемого состояния

9.1 Реагирование на событие КК, указывающее на переход в неконтролируемое состояние

Если оценка правил КК указывает на выход процесса измерений из-под контроля, необходимо выполнить следующие действия:

- провести проверку с использованием свежеполученного материала КК;
- провести повторные измерения, используя свежеполученный материал КК, чтобы исключить влияние возможных проблем, связанных с качеством самого материала (например, испарение, неправильные условия хранения или приготовление материала неверной концентрации (см. приложение В);
- интерпретировать результаты повторных измерений свежеполученного материала КК.

Если неконтролируемое состояние воспроизводится, это свидетельствует о реальном сбое в аналитической системе, требующем устранения.

Если состояние не воспроизводится, анализируют предыдущие значения КК на наличие тенденции к переходу в неконтролируемое состояние.

Пример — Если повторные измерения свежеполученного материала КК и несколько последних значений КК (или несколько попыток повтора) находятся близко к границе принятия решения, это с высокой вероятностью указывает на неконтролируемое состояние, а не на стабильность системы.

Повторные измерения КК допустимы только для исключения явных проблем с материалом.

Не допускается многократное повторение измерений с целью получения результатов КК, подтверждающих контролируемое состояние.

9.2 Реагирование на неконтролируемое состояние

При обнаружении неконтролируемого состояния необходимо незамедлительно прекратить исследование образцов пациента и/или выдачу результатов.

В автоматизированных системах остановка исследования может быть достигнута с применением программного обеспечения, функционала лабораторной информационной системы или выключения анализатора.

В лабораториях, использующих функцию автоматической проверки для предоставления отчетов о результатах пациентов, автоматическая проверка должна быть остановлена при выходе результатов измерений материала КК за допустимые пределы, а причина неконтролируемого состояния устранена.

Основные корректирующие действия: калибровка, замена реактивов, электродов и т. д.

В сложных случаях требуется углубленное расследование для выявления первопричины.

Все действия должны быть задокументированы.

Необходимо провести повторный КК после устранения проблемы, чтобы убедиться в восстановлении стабильной работы в контролируемых условиях.

9.3 Выявление и исправление ошибочных результатов пациентов

Клинически значимая величина отклонения, требующая исправления отчета, должна быть определена для каждой измеряемой величины, содержащейся в отчетах лаборатории.

Для своевременного выявления ошибок и минимизации ложных отклонений необходим регулярный мониторинг программы КК. Это позволяет убедиться в ее эффективности и соответствии поставленным задачам. При наличии нескольких испытательных платформ и контроле их работы повторное исследование образцов пациентов может проводиться параллельно с устранением неполадок.

Для этого следует провести повторное исследование образцов пациента с использованием методики измерения в контролируемом состоянии, сравнить данные с ранее полученными. Если отклонения превышают заранее установленную клинически значимую величину, вносят исправления и выдают обновленные результаты измерений образцов пациентов.

Точный момент возникновения ошибки не всегда можно определить. Для выявления образцов пациентов, требующих повторного анализа, применяют различные стратегии. Один из подходов предполагает повторное исследование всех образцов с момента отклонения по правилу контроля качества, которое обнаружило состояние ошибки, и продолжение в обратном порядке до момента возникновения неконтролируемого состояния. Такой метод особенно эффективен при серийных или непрерывных исследованиях, малых интервалах между контрольными событиями, небольшом количестве образцов, проанализированных в промежутке между КК.

Второй вариант — повторное исследование образцов пациента начиная с момента последнего мероприятия по КК до момента возникновения ошибки. Этот подход реализуется путем повторного исследования партий образцов пациентов или повторного исследования пациентов через определенные промежутки времени.

Например, лаборатория может проводить повторное исследование образцов пациентов партиями по 10 шт., возвращаясь во времени к последнему событию КК. Если какой-либо из результатов 10 пациентов нуждается в коррекции, лаборатория продолжает повторное исследование другой партии из 10 образцов. Процесс повторного исследования продолжают в партиях по 10 образцов до тех пор, пока не будет определена вся партия, не требующая исправления результатов.

Этот момент времени приблизительно соответствует моменту возникновения ошибки.

Повторное исследование должно включать образцы пациентов с концентрацией аналита, близкой к уровню, при котором было зафиксировано отклонение от контрольных пределов. Например, если лаборатория использует подход серийного тестирования для повторного исследования и первая серия повторно протестированных образцов пациентов не содержит результатов, близких к концентрации, при которой было обнаружено неконтролируемое состояние, то повторное тестирование должно продолжаться с использованием образцов пациентов, значения которых близки к концентрации материала КК, измерения которого выявили неконтролируемое состояние.

Аналогично при выборочном повторном исследовании образцов пациентов через определенные интервалы времени необходимо включать концентрации, близкие к тем, при которых было зарегистрировано отклонение. Это позволяет точно установить момент возникновения неконтролируемого состояния.

Если образцы пациентов недоступны для повторного анализа или аналит является нестабильным и не подлежит повторному исследованию, лаборатория обязана аннулировать первоначальный результат и сообщить о недействительности данных. Данная информация должна быть зафиксирована в медицинской документации пациента.

10 Оценка программы внутреннего контроля качества

Для максимального выявления ошибок и минимизации ложных отклонений необходимо проводить оценку программы КК лаборатории.

Оценка и анализ данных КК включает следующие шаги:

- периодический анализ СКО и CV (проверка соответствия целевых значений и допустимых отклонений, выявление изменений в эффективности метода, требующей корректирующих действий);
- анализ выполнения методик измерений с частыми сбоями в КК (определение основной причины отклонений, принятие корректирующих мер для устранения проблем);

- мониторинг частоты отклонений по правилам КК (сравнение количества повторных исследований образцов пациентов из-за отклонений по правилам КК с фактическим количеством ошибочных результатов пациентов, оценка эффективности текущих правил КК);

- анализ невыявленных аналитических ошибок (исследование ошибок, которые не были обнаружены с помощью статистического контроля качества, корректировка стратегии КК для обнаружения подобных ошибок в будущем).

Важно проводить пересмотр плана КК при вводе нового оборудования, изменении объема проводимых с применением методики измерений исследований (увеличении или уменьшении), внедрении новых методик.

Регулярный пересмотр программы КК обеспечивает ее соответствие текущим условиям работы лаборатории и поддерживает высокую точность результатов.

Приложение А
(справочное)

Контрольные карты Леви-Дженнингса

Диаграмма Леви-Дженнингса отображает изменчивость измерений, представляя их в виде графика в хронологическом порядке.

По мере развития статистических методов КК в клинической химии график Леви-Дженнингса (см. рисунок А.1) стал стандартным инструментом графического представления. На этом графике отдельные измерения отображают на количественной шкале (по вертикальной оси) в виде концентрации аналита (или общего значения измеряемого показателя) в зависимости от времени, представленного на порядковой шкале по горизонтальной оси.

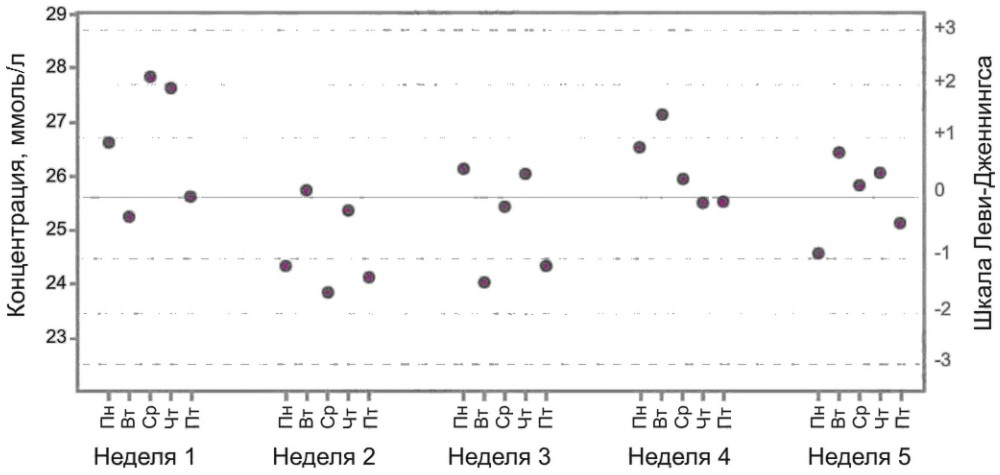


Рисунок А.1 — Пример графика Леви-Дженнингса для ферритина (смоделированные данные)

Характерной особенностью графика является наличие маркированных меток и/или горизонтальных линий, соответствующих второй количественной шкале. Эта шкала преобразует абсолютные значения концентрации в отклонения от среднего значения, выраженные в единицах СКО.

Если методика измерений выполняется в стабильном контролируемом режиме, а повторные измерения образца с подходящим и однородным составом проводят в фиксированных условиях, то дисперсия, наблюдаемая на графике Леви-Дженнингса, отражает внутреннюю (собственную) непрецизионность методики для образцов данного типа. При этом СКО, вычисленное по этим данным, является оценкой случайной погрешности измерений в рамках заданных условий.

Далее описаны вариации отображения осей на контрольной карте КК.

Вертикальная ось отражает значения результатов контрольной карты и может быть представлена в разных вариантах.

Наиболее распространенный способ — отображение среднего значения и линий, соответствующих ±1, 2 и 3 СКО.

Среднее значение служит целевым показателем для образца КК. СКО характеризует стабильность и контролируемость выполнения методики измерений. Среднее значение и СКО могут быть рассчитаны на основе текущих данных, их начального положения или заданы заранее.

Шкала может быть скрыта при необходимости.

Вместо СКО иногда используют процентили нормального распределения (например, +3 СКО ≈ 99-й процентиль).

Ось *X* представляет временну́ю шкалу и может отображаться в различных единицах:

- абсолютное время (год, месяц, день, час, минута) — в зависимости от ситуации;
- относительное время (порядковый номер измерения или интервал между наблюдениями).

На рисунках А.1 и А.2 приведены долгосрочные карты, в которых отражены изменения за месяц.

На рисунке А.1 представлены результаты измерений, выполненных в течение пяти недель для установления начальных значений материала КК. По вертикальной оси (слева) отложена концентрация, по горизонтальной оси — временны́е точки. Горизонтальные линии, соответствующие шкале Леви-Дженнингса (справа), отражают отклонения от среднего значения в единицах СКО, вычисленных на основе представленных данных.

Распределение точек данных указывает на источник(и) непрецизионности, действующий(е) на еженедельной основе, такие как калибровка и/или техническое обслуживание оборудования, а также на ежедневные факторы.

На рисунке А.2 представлен график Леви-Дженнингса, отображающий результаты КК одной партии материала, которую использовали в течение 10 мес.

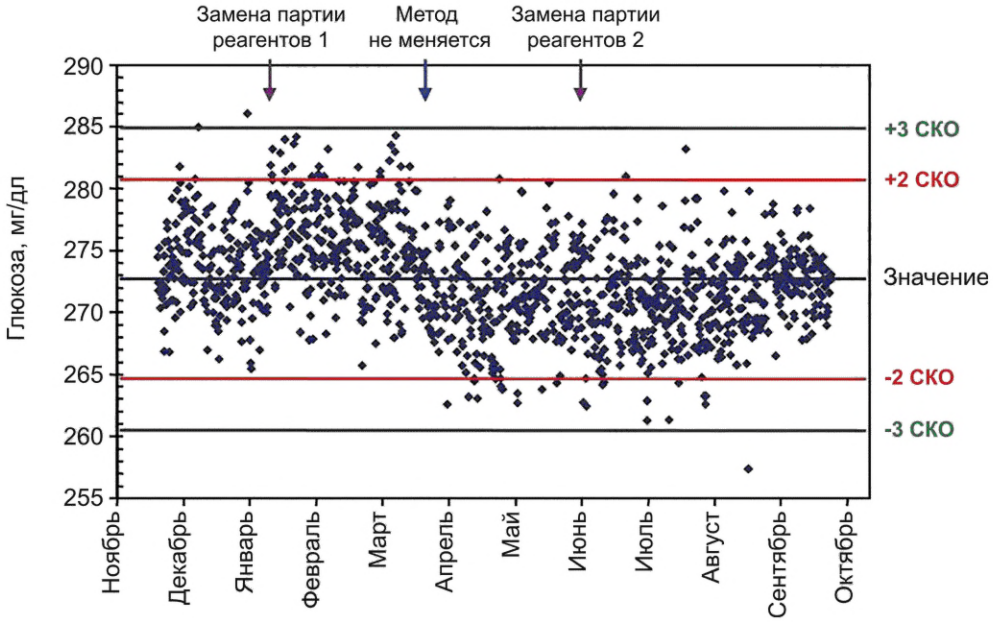


Рисунок А.2 — График Леви-Дженнингса для результатов контроля качества (*N* = 1232)

По вертикальной оси отложено среднее значение (рассчитанное по данным за первые 49 дней) и кумулятивное СКО за весь 10-месячный период.

Анализ данных выявил наличие интервалов с уменьшенной и увеличенной дисперсией результатов и незначительные систематические смещения, обусловленные неидентифицированными факторами, влияющими на выполняемую методику измерений.

На графике отмечены:

- небольшое смещение после первой смены партии реагентов;
- отсутствие влияния второй смены партии реагентов;
- необъяснимое снижение значений в период между мартом и апрелем.

Таким образом, график демонстрирует динамику изменчивости и систематических отклонений в процессе длительного КК.

На рисунке А.3 представлены средние значения повторностей для четырехуровневого контроля, полученные в 591 последовательной партии радиоиммуноанализа (Т4) в течение 29 мес.

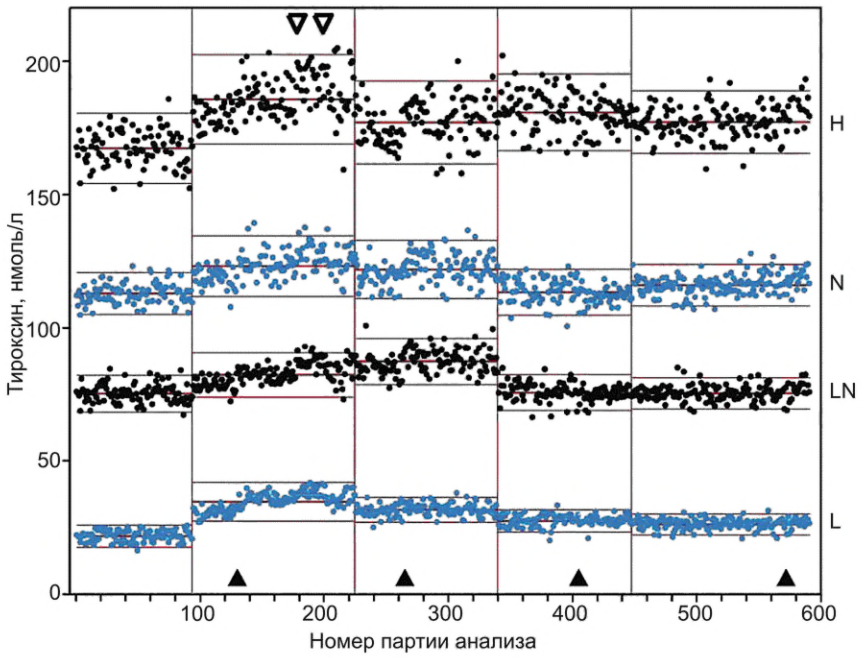


Рисунок А.3 — График Леви-Дженнингса для тироксина (Т4)

Вертикальные линии обозначают смену партий материалов для КК.

Горизонтальные линии отражают средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы, рассчитанные ретроспективно для каждой партии.

Закрытые стрелки указывают на смену партий калибраторов.

Две открытые стрелки отмечают статистически значимые отклонения, вероятно связанные с изменением партий реактивов.

Приложение Б
(справочное)

Контрольный чек-лист в системе контроля качества медицинской лаборатории для устранения несоответствий, связанных со смещениями и дрейфами

Б.1 Контрольный чек-лист используют для исследования причин, которые могут приводить к смещениям и/или дрейфам в значениях материалов контроля качества в медицинской лаборатории.

Соответствующие части контрольного чек-листа могут быть использованы для помощи лабораториям в исследованиях контроля качества.

Б.2 Задания контрольного чек-листа по устранению неисправностей и решения

Б.2.1 Проведение анализа данных КК (например, графики Леви-Дженнингса) за период времени, в течение которого произошло смещение или дрейф (например недели, месяцы)

Б.2.1.1 Когда впервые произошло смещение или наметился дрейф?

Б.2.1.2 Произошло ли смещение или дрейф на одном или нескольких уровнях КК?

Б.2.1.3 Произошло ли смещение или дрейф для более чем одной измеряемой величины?

Б.2.1.4 Смещение или дрейф наблюдались более чем на одном анализаторе?

Б.2.1.5 Были ли выявлены схожие дрейфы или смещения в результатах межлабораторных исследований пациентов?

Б.2.2 Оценка проведенного исследования материала КК

Б.2.2.1 Используется ли материал КК в пределах срока годности после вскрытия первичной упаковки?

Б.2.2.2 Соблюдались ли условия хранения вскрытой емкости между использованиями?

Б.2.2.3 Достаточен ли объем материала КК для проведения необходимых измерений?

Б.2.2.4 Соответствует ли внешний вид контрольного материала установленным нормам?

Б.2.2.5 Наблюдается ли систематическое смещение или дрейф в результатах измерений при переходе на новую партию материала КК (например, при использовании свежеполученного образца из другой емкости)?

Б.2.2.6 Был ли новый материал КК из этой же партии?

Б.2.2.7 Сохраняется ли изменение значения(й) при использовании образца из другой партии (при ее наличии)?

Б.2.2.8 Срок годности партии подходит к концу?

Б.2.2.9 Была ли недавно введена новая партия материала для КК?

Б.2.2.10 Правильно ли запрограммированы целевые значения и стандартные отклонения в приборе, компьютерной системе или ручных формах оценки КК (в зависимости от ситуации)?

Б.2.2.11 Правильно ли определены целевое значение и значение стандартного отклонения для используемых материалов КК?

Как данные лабораторного контроля качества сравниваются с аналогичными показателями (при наличии аналогов)?

Б.2.3 Оценка используемых реактивов

Б.2.3.1 Истекает ли срок годности реактива в ближайшее время?

Б.2.3.2 Был ли использован реактив из новой партии с тем же номером партии, что и предыдущий?

Б.2.3.3 Используйте реактив из другой партии (если такой имеется).

Б.2.3.4 Поступил ли реактив новой партии в продажу недавно?

Б.2.3.5 Было ли зафиксировано смещение при валидации реактива?

Б.2.3.6 Когда реактив был приготовлен/загружен в анализатор?

Б.2.3.7 Имеются ли отклонения в качестве реактива?

Б.2.3.8 Сохранятся ли изменения значения(й) КК после замены реактива на новый/из новой упаковки?

Б.2.4 Оценка проведения калибровки

Б.2.4.1 Была ли недавно выполнена калибровка для методики измерения?

Б.2.4.2 Проверить номер партии и целевое значение(я) калибратора.

Б.2.4.3 Просмотреть данные калибровки на наличие кодов ошибок.

Б.2.4.4 Оценить внешний вид калибратора.

Б.2.4.5 Запустите калибратор в качестве неизвестного образца, чтобы сравнить результаты с целевыми значениями. Сравниваются ли результаты?

Б.2.4.6 Сохраняется ли изменение значения(й) КК после повторной калибровки с использованием нового флакона калибратора?

Б.2.4.7 Был ли калибратор из новой партии с тем же номером партии?

Б.2.4.8 Сохраняется ли изменение значения(й) КК после калибровки с использованием флакона из другой партии (при наличии)?

Б.2.4.9 Поступил ли калибратор новой партии в продажу недавно?

Б.2.4.10 Сохраняется ли смещение/дрейф в значении(ях) КК после калибровки с использованием калибратора из новой партии?

Б.2.5 Оценка анализатора

Б.2.5.1 Проводилось ли недавно техническое или сервисное обслуживание?

Б.2.5.2 Были ли аварийные сигналы приборов или сбои в работе анализатора?

Б.2.5.3 Имеются ли какие-либо соответствующие бюллетени или уведомления об отзыве продукции?

Б.2.5.4 Изучите вкладыши к реактивам, калибраторам и материалам КК.

Б.2.5.5 Есть ли рекомендации производителя, которые не соблюдаются?

Б.2.6 Исследование окружающей среды

Б.2.6.1 Отмечались ли какие-либо нештатные срабатывания холодильника/морозильника?

Б.2.6.2 Срабатывала ли в лаборатории сигнализация, связанная с отклонениями температуры или влажности от нормы?

Б.2.6.3 Имеются ли в текущих данных по качеству воды аномальные значения?

Б.2.6.4 Отправьте образец воды на анализ.

Б.2.7 Оценка дополнительных факторов

Выполните сравнение образцов, используя один из следующих способов:

- образцы пациентов, исследованные до смены КК;
- образцы пациентов, проанализированные на другом приборе в контролируемом состоянии (при наличии) или в другой лаборатории с использованием того же метода;
- образцы ПК/ВОК, проанализированные до смены КК, при условии, что измеряемая величина стабильна в условиях хранения;
- коммутативные референтные материалы и материалы ПК/ВОК с заданными значениями.

Б.2.8 Результаты исследования причин, которые могут приводить к смещениям и/или дрейфам в значениях материалов контроля качества в медицинской лаборатории

Б.2.8.1 Установлена ли причина изменений значения(й) КК?

Б.2.8.2 Если да, были ли приняты меры по исправлению ситуации?

Б.2.8.3 Есть ли доказательства того, что результаты пациентов не пострадали из-за изменений значения(й) КК?

Б.2.8.4 Если невозможно подтвердить отсутствие влияния на результаты пациентов, есть ли доказательства того, что все возможные выполняемые методики измерений соответствуют спецификациям?

Б.2.8.5 Требуется ли дополнительное подтверждение или исследование?

Б.2.8.6 Проконсультируйтесь с производителем материала КК/анализатора.

Б.2.8.7 При необходимости скорректируйте значение СКО материала КК.

Б.2.8.8 При необходимости скорректируйте целевое(ые) значение(я) КК.

Б.2.8.9 Внесите изменения.

Б.2.8.10 Сохраните документацию о расследованиях и принятых мерах.

Приложение В
(справочное)

Практические примеры процесса контроля качества от формулирования требований к качеству до выбора стратегии контроля качества

В.1 Данные примеры демонстрируют весь процесс — от формулирования требований к качеству до выбора стратегии КК. ТТГ и кальций выбраны в качестве иллюстрации различных подходов и возможных результатов при разработке стратегии КК.

Примеры включают:

- установление требований к качеству;
- определение целевых значений и СКО для новых серий материала КК;
- выбор правил интерпретации результатов КК.

Примечание — Приведенные ниже примеры являются репрезентативными и не должны рассматриваться как готовые рекомендации по КК для данных аналитов. Каждая лаборатория должна самостоятельно оценивать свои потребности и/или нормативные требования.

В.2 Определение требований к качеству

Требования к качеству устанавливают на основе клинически значимых целей, выбранных лабораторией.

После анализа доступных источников для установления целевого показателя качества считается целесообразным для ТТГ учитывать данные по биологической вариации. ДОО для ТТГ составляет ±23,7 % (см. таблицу В.1).

Таблица В.1 — Целевые значения, СКО и CV для материалов КК (ТТГ и кальция)

Аналит	Уровень	Целевое значение		СКО		CV
ТТГ		мМЕ/л		мМЕ/л		%
	1	0,12		0,0053		4,41
	2	0,85		0,022		2,58
	3	5,20		0,130		2,53
Кальций		ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	%
	1	2,55	10,20	0,036	0,143	1,40
	2	3,24	12,96	0,048	0,193	1,49

Анализ биологической вариабельности для кальция показывает целевую ДОО = 2,6 %. Однако оценка возможностей существующих методов измерения показала, что достичь такой точности невозможно. Анализ клинических данных позволил установить альтернативную цель — ДОО ±6 %.

В.3 Выбор материалов для КК

Для ТТГ и кальция выбраны доступные материалы, соответствующие следующим критериям:

- наличие необходимых концентраций;
- стабильность;
- достаточный срок хранения.

Для ТТГ выбраны три уровня концентраций аналита, поскольку клинически значимы как низкие, так и высокие значения. Для кальция выбраны два уровня концентраций аналита, так как диапазон измерений невелик, а характеристики метода стабильны во всем диапазоне.

В.4 Определение целевых значений и стандартных отклонений

Для обоих аналитов:

- каждый материал КК измерялся один раз в день в течение 10 дней;
- среднее значение результатов принято в качестве целевого значения;
- СКО для новой партии материала вычислено на основе данных предыдущих партий (см. 8.3.1).

В.5 Выбор стратегии контроля качества

Стратегия КК основывается на достижении высокой вероятности обнаружения значительных изменений эффективности выполнения методики измерений при минимальной вероятности ложных отклонений результатов

измерений. Для выбора оптимальных правил КК проводят сопоставление характеристик выполняемой методики измерений с установленными требованиями к качеству.

Эффективность выполнения методики измерений оценивают с помощью индекса сигмаметрии (см. 6.4.3). Для определенной концентрации x индекс $Sigma(x)$ вычисляют по формуле

$$Sigma(x) = \frac{\text{ДОО}(x) - |\Delta(x)|}{\text{СКО}(x)}, \quad \text{(В.1)}$$

где ДОО(x) — ДОО при измерениях концентрации x;

$\Delta(x)$ — систематическая погрешность при измерениях аналита в концентрации x;

СКО(x) — СКО при измерениях аналита в концентрации x.

При отсутствии данных о смещении по сравнению с референтной методикой измерений (см. 6.4.3) величину $\Delta(x)$ принимают равной нулю.

Индексы сигмаметрии для методик измерений приведены в таблице В.2.

Таблица В.2 — Индексы сигмаметрии для методик измерений

Аналит	Концентрация		ДОО		СКО		Индекс сигмаметрии
ТТГ	мМЕ/л		мМЕ/л		мМЕ/л		
	0,12		0,028		0,0053		5,3
	0,85		0,20		0,022		9,1
	5,20		1,23		0,131		9,4
Кальций	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	
	2,55	10,20	0,153	0,612	0,036	0,143	4,3
	3,24	12,96	0,194	0,776	0,048	0,193	4,0

Оценка индекса сигмаметрии для ТТГ показала, что значимые изменения в выполнении методики измерений могут произойти до того, как эти изменения повлияют на медицинские решения. Значение индекса для низких концентраций менее благоприятно, чем для высоких, поэтому стратегия КК разработана с учетом показателей для низких концентраций. В соответствии с 7.1 правила КК можно подобрать таким образом, чтобы сократить ложные отклонения, но при этом с высокой вероятностью обнаруживать изменения в работе измерительной системы до превышения ДОО. Например, правило 1_{3s} подходит для выявления клинически значимых смещений в характеристиках выполняемой методики.

Для кальция оценка индекса сигмаметрии указывает на то, что даже небольшие изменения в выполнении методики измерений могут повлиять на принятие клинических решений. Для выявления таких изменений требуются более сложные правила КК, включающие применение мультиправил, которые повышают вероятность обнаружения смещений при допустимом уровне ложных отклонений. Альтернативной стратегией может быть использование комбинации правил 1_{3s}, 2_{2s} и R_{4s} с двумя концентрациями материалов КК в каждом запуске мероприятия по КК.

Дополнительное применение правил КУСУМ или ЭВСС также поможет выявлять тенденции до возникновения значимой ошибки.

При исследованиях ТТГ значения индекса сигмаметрии указывают, что значимые изменения в работе метода могут возникнуть раньше, чем они повлияют на клинические решения. Наиболее критичны низкие концентрации, поэтому стратегию КК строят с учетом этих показателей. Например, правило 1_{3s} эффективно для выявления клинически значимых смещений.

Для кальция даже небольшие изменения в работе метода могут повлиять на принятие решений, что требует более сложных правил КК (например, 1_{1s}, 2_{2s}, R_{4s} с двумя уровнями контроля). Дополнительно рекомендуется использовать методы накопления отклонений КУСУМ, ЭВСС для раннего обнаружения дрейфов.

Примеры — Стратегии КК для разных аналитов

ТТГ	***Метрологическая надежность (индекс сигмаметрии): 5—9***
	Риск: один ошибочный результат редко приводит к немедленному вредному вмешательству.
	Производительность лаборатории: приблизительно 200 измерений ТТГ за восьмичасовую рабочую смену.
	Стратегия КК: ***- контрольные образцы измеряют в начале и в конце рабочей смены;*** ***- при выявлении проблемы в конце рабочей смены перепроверяют все 200 результатов и выпускают исправленные отчеты.***
	Такой подход считают приемлемым, поскольку ошибка, вероятно, будет устранена до принятия клинического решения.
Кальций	***Метрологическая надежность (индекс сигмаметрии): ~4***
	Риск: даже небольшое отклонение может повлиять на медицинские решения, а ошибочный результат способен привести к немедленному вреду.
	Производительность лаборатории: приблизительно 500 измерений кальция в сутки (круглосуточный режим).
	Стратегия КК: ***- контрольные образцы измеряют каждые 6 ч;*** ***- при обнаружении проблемы перепроверяют результаты за последние 6 ч (примерно 125 измерений).*** ***Такая частота контроля минимизирует риск нанесения вреда пациентам.***

Стратегию КК (количество образцов для КК, правила принятия решений и частота измерений) определяет руководитель лаборатории на основе:

- индекса сигмаметрии (надежности метода);
- потенциального риска для пациента;
- рабочей нагрузки лаборатории.

Целью является обеспечение баланса между оперативностью обнаружения ошибок и практической реализацией контроля качества.

Библиография

[1] Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

УДК 61:006.354 ОКС 11.020

Ключевые слова: исследования лабораторные клинические, правила, контроль качества, внутрилабораторный, количественный, требования, метод исследования, стандартное отклонение, целевое значение, неконтролируемое состояние, материал для контроля качества, внешняя оценка качества, ошибочный результат, допускаемая суммарная погрешность

Редактор *Е.Ю. Митрофанова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Л.С. Лысенко*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 10.04.2026. Подписано в печать 29.04.2026. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 5,12. Уч.-изд. л. 4,35.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru