

Актуальные вопросы внутрилабораторного контроля качества*

А.Н. Шибанов

член правления Ассоциации производителей средств клинической лабораторной диагностики, генеральный секретарь РАМЛД, генеральный директор А/О Юнимед

В первых двух частях статьи мы обсудили статистическую природу количественных результатов лабораторных исследований. Установили, что результат измерения не дает абсолютно точную информацию об истинном значении исследуемого показателя, а позволяет лишь указать диапазон – доверительный интервал, в котором с определенной вероятностью лежит истинное значение исследуемого показателя. Чем меньше погрешности лабораторного исследования, тем уже доверительный интервал, тем меньше неопределенность знаний по отношению к исследуемому показателю. Обсудили также порядок установления для аналитической системы ее аналитических характеристик, как это предписывает ОСТ 91500.13.0001-2003 “Правил проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов”. На примере конкретной аналитической системы для измерения концентрации глюкозы в сыворотке крови показали в деталях данную процедуру. В заключительной части статьи мы обсудим порядок проведения оперативного контроля качества результатов лабораторных исследований в каждой аналитической серии.

Стадия 3: проведение оперативного внутрилабораторного контроля качества

Задача третьей стадии внутрилабораторного контроля качества состоит в том, чтобы с определенной степенью достоверности подтверждать неизменность характеристик аналитической системы в каждой аналитической серии. Согласно ОСТ 91500.13.0001-2003 “аналитической серией является совокупность измерений лабораторного показателя, выполненных в одних и тех же условиях без перенастройки и калибровки аналитической системы, при которых характеристики аналитической системы остаются стабильными”.

Самый прямой и надежный способ подтверждения неизменности характеристик аналитической системы – это каждый раз экспериментально определять значение случайной и систематической составляющих погрешности. Однако этот путь не может быть реализован из-за его трудоемкости и высокой стоимости.

* Окончание. Начало см.: Справочник заведующего КДЛ. 2008. № 5, 6.

Оптимальный метод контроля неизменности характеристик аналитической системы согласно ОСТ 91500.13.0001-2003 основан на измерении в каждой аналитической серии значений концентрации аналита в двух контрольных материалах и применении контрольных правил.

Последовательность действий:

- ~ провести калибровку аналитической системы в соответствии с методикой выполнения анализа;
- ~ образцы контрольных материалов равномерно распределить среди анализируемых проб пациентов;
- ~ провести в каждой аналитической серии однократное измерение показателя в контрольных материалах и образцах пациентов (число измерений в аналитической серии не ограничивается);
- ~ нанести точки, соответствующие результатам контрольных измерений, на соответствующие контрольные карты;
- ~ при отклонении результатов контрольных измерений за контрольный предел, ограниченный контрольным правилом, оценить приемлемость результатов проб пациентов в данной аналитической серии по результатам измерения контрольных материалов с использованием контрольных правил.

Последовательность применения контрольных правил схематически представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема последовательного применения контрольных правил (ОСТ 91500.13.0001-2003)

На первом шаге проверяем, выходит ли хотя бы один из результатов измерений двух контрольных материалов за пределы $S_{cp} \pm 2\sigma$ (в ОСТ 91500.13.0001-2003 дисперсия случайной составляющей погрешности обозначается буквой S. Далее – везде S). Если этого не происходит, то считается, что характеристики аналитической системы в данной аналитической серии не изменились. В том случае, если

хотя бы один из контрольных результатов вышел за пределы $2S$, проверяются последовательно следующие правила.

Правило $1-3S$ означает, что контрольный результат вышел за пределы $C_{cp} \pm 3S$. Это свидетельствует о наличии грубой погрешности, и вся аналитическая серия считается недостоверной.

Правило $2-2S$ означает, что два последних контрольных измерения лежат выше $C_{cp} + 2S$ или ниже пределов $C_{cp} - 2S$. Это свидетельствует о появлении недопустимо большой систематической погрешности.

Правило $R4S$ означает, что два контрольных измерения в рассматриваемой аналитической серии расположены по разные стороны от коридора $C_{cp} \pm 2S$. Это свидетельствует о появлении недопустимо высокой случайной составляющей погрешности.

Правило $4-1S$ означает, что четыре последних контрольных измерения превышают $C_{cp} + S$ или лежат ниже предела $C_{cp} - S$. Это также свидетельствует о недопустимо большой систематической погрешности.

Правило $10X$ означает, что десять последних контрольных измерений располагаются по одну сторону от линии, соответствующей среднему значению контрольного материала C_{cp} . Это свидетельствует о появлении недопустимо высокой случайной составляющей погрешности.

Если все правила $1-3S$, $2-2S$, $R4S$, $4-1S$ и $10X$ не выполняются, то считается, что характеристики аналитической системы стабильны. В противном случае все результаты аналитической серии признаются некачественными и не могут передаваться лечащим врачам. В этом случае следует провести анализ состояния всей аналитической системы, выявить источник погрешности, устранить его и повторить всю аналитическую серию.

Вышеизложенный принцип внутрिलाбораторного контроля качества аналогичен диагностике состояния пациента. Если все показатели у пациента в норме, то врач считает, что пациент здоров. При отклонении от нормы какого-либо показателя выполняется более углубленная диагностика с целью выявить патологию. В нашем случае пока результаты контрольных измерений “в норме”, мы считаем аналитическую систему “здоровой”.

Статистическое значение контрольных правил

Результаты измерения двух контрольных материалов, как и любые другие результаты измерений, являются случайными величинами и могут значительно отклоняться от средних величин даже тогда, когда аналитические характеристики системы остаются неизменными. Описанный выше метод контроля неизменности характеристик аналитической системы основан на следующей логике. Мы считаем, что характеристики аналитической системы не изменились, до тех пор, пока не наступит событие, имеющее очень малую вероятность. Эту логику можно проиллюстрировать на следующем примере. Предположим, что в разгар лета мы посмотрели на термометр и увидели, что он показывает -10°C . Конечно, бывают всякие природные катаклизмы, и летом может пойти снег и температура опуститься ниже нуля. Но вероятность такого события настолько мала, что скорее следует предположить неисправность термометра. Иными словами, можно сказать, что этот принцип основан на презумпции неизменности аналитической системы до тех пор, пока мы не получим убедительные доказательства о том, что в системе произошли изменения.

Рассмотрим подробно, каково статистическое значение вышеизложенных контрольных правил. Правила 1–3S, 2–2S, 4–1S и 10X позволяют контролировать появление у аналитической системы систематической составляющей погрешности В. Правило R4S контролирует изменение случайной составляющей погрешности S.

Правило 1–2S

Вероятность того, что при неизменных характеристиках аналитической системы в очередной аналитической серии наступит событие 1–2S – хотя бы один результат измерения двух контрольных материалов выйдет за пределы $C_{ср} \pm 2S$ – равна 0,0869. Иначе говоря, с вероятностью 8,7% хотя бы одно из измерений двух контрольных материалов будет выходить за пределы $C_{ср} \pm 2S$, при том, что аналитическая система сохраняет свои характеристики. Это слишком частое событие, чтобы при его наступлении считать все результаты аналитической серии ошибочными, проводить анализ погрешностей аналитической системы, устранять причины погрешности измерений и повторять всю аналитическую серию снова. Однако вероятность 8,7% все же достаточно мала, чтобы игнорировать возможность изменения характеристик и “со спокойным сердцем” выдать результаты анализов лечащим врачам. Поэтому правило 1–2S согласно ОСТ считается сигналом тревоги. При его появлении необходимо использовать дополнительную информацию, чтобы понять, действительно ли аналитическая система изменила свои характеристики.

Посмотрим, какова чувствительность правила 1–2S к изменениям характеристик аналитической системы – как изменяется вероятность наступления события 1–2S при возникновении систематической погрешности В (рис. 2).

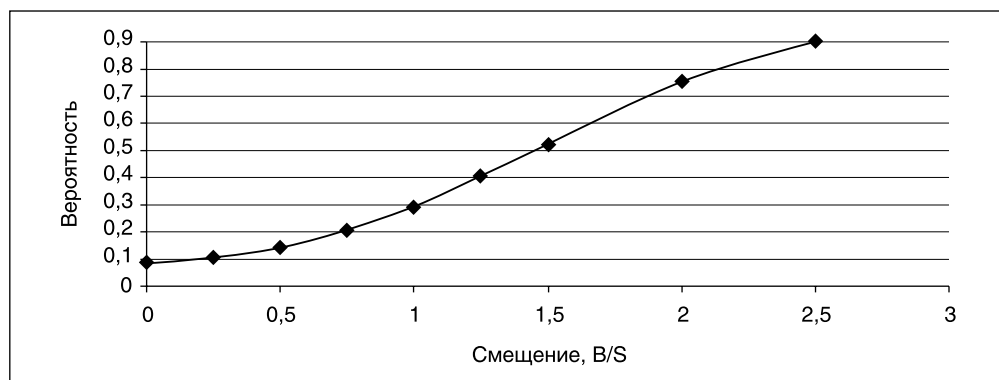


Рис. 2. Зависимость наступления события 1–2S от смещения В. Смещение В по оси абсцисс отложено в относительных единицах, В / S

Шкала смещения В нормирована на дисперсию S, что делает анализ более универсальным. Как видно из рис. 2, с ростом смещения В вероятность наступления события 1–2S растет. Однако при изменении смещения В на величину дисперсии S вероятность того, что хотя бы один результат из двух контрольных измерений выйдет за пределы $C_{ср} \pm 2S$, составляет всего 30%. В 70% случаев измерение двух контрольных сывороток будет оставаться в пределах $C_{ср} \pm 2S$. Только при возрастании смещения В до 2,5 S вероятность наступления события 1–2S становится близкой к 90%.

Возвращаясь к примеру с измерением концентрации глюкозы в сыворотке крови, посмотрим, каков статистический смысл правила 1–2S. Напомним, что

аналитические характеристики нашей системы следующие: для первой контрольной сыворотки $S_1 = 0,215$ ммоль/л, $CV_1 = 4,35\%$; для второй – $S_2 = 0,647$ ммоль/л, $CV_2 = 4,60\%$; смещения, определенные с помощью аттестованных сывороток, равны: $B_1 = +4,25\%$, $B_2 = -0,50\%$. Эти характеристики удовлетворяют требованиям ОСТ к погрешностям измерения глюкозы в сыворотке крови: $CV \leq CV_{20} = 5\%$ и $B \leq B_{20} = \pm 5\%$. Обращаем внимание на то, что допустимое смещение B и допустимая дисперсия случайной составляющей погрешности σ равны. Применяя результаты проведенного анализа (рис. 2) к нашему примеру, получаем следующее. При изменении относительного смещения $B / C_{ср}$ нашей аналитической системы на 5% (предел допустимого смещения) только в 30% случаев наступит событие 1–2S. В 70% аналитических серий оба контрольных измерения будут лежать в пределах $C_{ср} \pm 2S$. При достижении смещения величины 7,5% (что недопустимо) лишь в 52% аналитических серий мы получим тревожный сигнал правила 1–2S, а в половине серий этого сигнала не будет и мы признаем ошибочные измерения как достаточно точные. При достижении относительного смещения $B / C_{ср} = 10\%$, что в два раза превышает допустимый предел, все равно в 25% аналитических серий тревожного сигнала правила 1–2S мы не получим.

Из проведенного анализа видно, что правило 1–2S хорошо работает, когда у аналитической системы коэффициент вариации CV по крайней мере в два раза меньше допустимого относительного смещения $B / C_{ср}$. В иных случаях, как это имеет место в примере с измерением концентрации глюкозы, правило 1–2S работает плохо, и мы должны проверять все остальные правила вне зависимости от результата анализа правила 1–2S.

Правило 1–3S

Вероятность того, что при неизменных характеристиках аналитической системы будет получен хотя бы один из двух контрольных результатов, выходящий за пределы $C_{ср} \pm 3S$, составляет 0,51%, что является очень малой величиной. Однако даже при возникновении в аналитической системе смещения, в три раза превышающего дисперсию, в 25% аналитических серий это правило не сработает. Таким образом, правило 1–3S является сигналом очень грубой ошибки – появления смещения B , в несколько раз превышающего дисперсию случайной составляющей погрешности S .

Правило 2–2S

К сожалению, в ОСТ нечетко сформулировано данное правило. Непонятно, следует ли его применять к каждой из двух контрольных карт отдельно – два последних результата выходят за пределы $C_{ср} + 2S$ или $C_{ср} - 2S$ хотя бы на одной из контрольных карт, или за указанные пределы должны выйти хотя бы два результата двух последних измерений, т. е. два результата из четырех. Здесь будем проводить анализ исходя из последней формулировки правила 2–2S.

Вероятность того, что при неизменных характеристиках аналитической системы мы получим хотя бы два из четырех результатов контрольных измерений двух последних аналитических серий, выходящие за пределы $C_{ср} \pm 2S$, составляет 0,42%, что является очень малой величиной. То есть правило 2–2S столь же маловероятно, как и правило 1–3S, если наша аналитическая система не изменилась. Зависимость вероятности наступления события 2–2S от систематической составляющей погрешности B показана на рис. 3. Если смещение B будет составлять удвоенное значение S , то в 60% пар аналитических серий мы получим событие

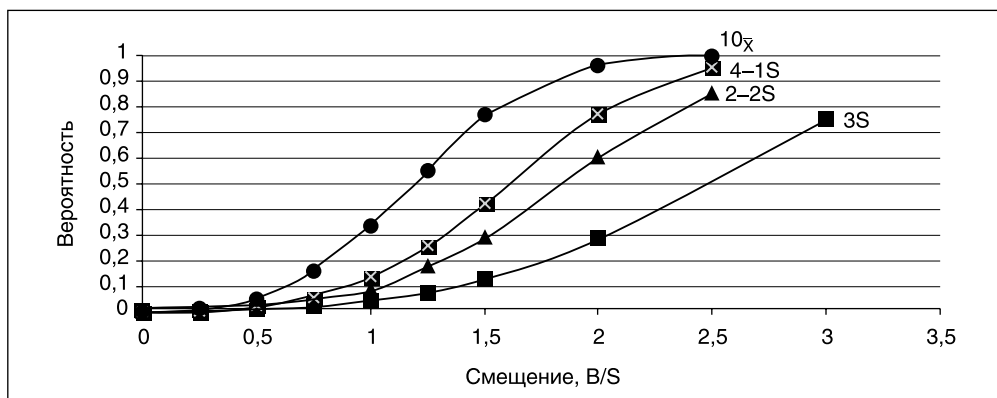


Рис. 3. Зависимость появления события 3S, 2-2S, 4-1S и 10X от смещения В. Смещение В по оси абсцисс отложено в относительных единицах, В / S

2-2S, а в 40% случаев эти контрольные измерения не укажут на появление столь значительного смещения.

Правило 4-1S

Как и в случае правила 2-2S, это правило в ОСТ сформулировано неоднозначно. Проведем анализ в более однозначной формулировке: наступлением события 4-1S считается появление хотя бы на одной из двух контрольных карт четырех последовательных измерений (четыре последовательных аналитических серии), лежащих выше предела $C_{ср} + S$ или ниже предела $C_{ср} - S$. Вероятность наступления такого события при неизменных характеристиках аналитической системы очень мала и составляет 0,27%. Зависимость вероятности наступления события 4-1S от появления у аналитической системы дополнительного смещения В показана на рис. 3. При смещении $V = S$ вероятность события 4-1S довольно мала и равна всего 13,7%. Только при смещении вдвое больше вероятность события 4-1S становится равной 76,8%. Это означает, что при появлении у аналитической системы смещения вдвое больше, чем дисперсия случайной составляющей погрешности, с высокой вероятностью в четырех последовательных аналитических сериях хотя бы на одной контрольной карте все четыре точки лягут выше предела $C_{ср} + S$ или ниже предела $C_{ср} - S$, в зависимости от знака смещения. Применяя правило 4-1S, следует помнить, что при появлении у аналитической системы довольно значительного смещения правило сработает только на четвертой аналитической серии, т. е. для первых трех серий это правило не действует и результаты измерений будут признаны ошибочно качественными.

Правило 10X

Это правило будем анализировать в уточненной формулировке: событие 10X означает, что хотя бы на одной из двух контрольных карт результаты контрольных измерений десяти аналитических серий лежат по одну сторону линии среднего значения контрольного материала. Вероятность появления такого события при неизменных характеристиках аналитической системы равна 0,4%. Зависимость вероятности события 10X от смещения показывает (рис. 3), что при появлении смещения $V = S$ вероятность события 10X равна 33,7%, т. е. только для трети из десяти аналитических серий будет наступать событие 10X. Если смещение составляет удвоенную величину дисперсии случайной составляющей погрешности, то

вероятность события 10X уже становится высокой и составляет 0,96%. Это правило наиболее чувствительное к появлению систематической составляющей погрешности, однако оно начинает действовать с большим запозданием – только после выполнения десяти аналитических серий.

Таким образом, если систематическая погрешность аналитической системы сохраняется неизменной, то вероятность того, что сработает одно из правил – 1–3S, 2–2S, 4–1S или 10X, мала и лежит в пределах 0,5–0,27%. Иными словами, вероятность ложного срабатывания контрольных правил пренебрежимо мала. Эффективность применения правил 1–3S, 2–2S, 4–1S и 10X для контроля за изменением систематической составляющей погрешности (смещения В) зависит от соотношения допустимого смещения В и дисперсии систематической составляющей погрешности измерения S. Когда эти две характеристики аналитической системы равны, ни одно из правил не позволяет надежно обнаруживать появление у аналитической системы смещения В, превосходящего допустимый предел. Именно такую ситуацию мы имеем в примере с измерением концентрации глюкозы. Достаточная чувствительность этих правил появляется только тогда, когда допустимый предел смещения в 2–2,5 раза превышает дисперсию случайной составляющей погрешности измерения.

Правило R4S

Правило R4S сигнализирует о появлении недопустимой случайной составляющей погрешности измерения. Событие R4S состоит в том, что два контрольных измерения в рассматриваемой аналитической серии расположены по разные стороны от коридора $C_{cp} \pm 2S$. Если случайная составляющая погрешности аналитической системы остается неизменной, то вероятность наступления события R4S равна 0,11%, т. е. пренебрежимо мала. При увеличении дисперсии случайной составляющей погрешности вдвое вероятность события R4S равна примерно 20%. Это означает, что в 80% случаев контрольные измерения не дадут нам оснований сомневаться в недостаточно высокой воспроизводимости измерений. Как видно из зависимости вероятности наступления события R4S от дисперсии S, показанной на рис. 4, при достаточно больших значениях S вероятность стремится к 50%. Это объясняется тем, что требование расположения двух результатов по разные стороны пределов $C_{cp} \pm 2S$ при большой дисперсии будет выполняться только в половине случаев. Очевидно, что это правило неэффективно для контроля случайной составляющей погрешности. Более правильным было бы контролировать разность двух контрольных измерений безотносительно к расположению их на контрольной карте.

Как специалистам, работающим в клиничко-диагностических лабораториях, так и лечащим врачам необходимо понимать статистическую природу результатов лабораторных исследований. Отсутствие этого понимания может приводить к ошибочной оценке диагностического значения полученных результатов. Результаты лабораторных исследований признаются качественными, если они получены с помощью аналитической системы, имеющей допустимые значения случайной и систематической составляющих погрешности измерения. Отсутствие информации об аналитических характеристиках аналитической системы делает получаемые результаты исследований практически не имеющими диагностического смысла. По этой причине в клиничко-диагностической лаборатории в обязательном порядке должны выполняться процедуры, позволяющие получить оценки

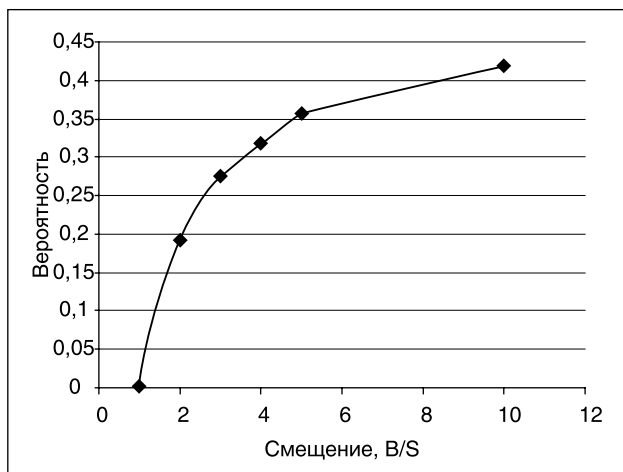


Рис. 4. Зависимость наступления события R4S от изменения случайной составляющей аналитической системы S

высокой специфичностью к выявлению недопустимых погрешностей: выполнение любого из контрольных правил означает, что в аналитической системе произошли недопустимые изменения и результаты анализа не могут выдаваться врачам. Однако контрольные правила недостаточно чувствительны, если допустимые пределы смещения B и дисперсии случайной погрешности S близки. Чем больше отношение $B_{\text{пред}} / S$, тем выше чувствительность контрольных правил к появлению смещения B , превышающего предельное значение $B_{\text{пред}}$. Если $B_{\text{пред}}$ в 2-2,5 раза превышает дисперсию S , то чувствительность правил достаточно высокая.

В настоящей статье обсуждались только те погрешности измерений, которые связаны с операционными вариациями в аналитической системе: погрешность дозирования проб и реагентов, погрешность измерения физического сигнала и им подобные. Однако на характер клинической интерпретации результатов анализа существенным образом влияют погрешности, обусловленные воздействием состава биологических проб на результаты анализа, – интерференция состава биологической пробы. В качестве интерферентов могут выступать как эндогенные вещества, так и экзогенные, например лекарства. Вариации состава биологических проб могут существенно влиять на погрешность определения целевого аналита.

В статье не был затронут вопрос влияния преаналитических процедур на результаты лабораторных исследований и их клиническую интерпретацию. Известно, что в ходе взятия биологической пробы и подготовки аналитического препарата, который далее используется для выполнения аналитического исследования, может изменяться содержание как самого аналита, так и иных веществ, влияющих на аналитический процесс.

Клиническое лабораторное исследование представляет собой сложный многостадийный процесс. Профессиональное выполнение лабораторных исследований требует глубокого понимания всех его составляющих. В противном случае лаборатория не сможет гарантировать достоверность получаемых результатов, а врач не будет относиться к лабораторным исследованиям с должным доверием.

аналитических характеристик аналитической системы для каждого определяемого аналита, и процедуры оперативного контроля неизменности этих характеристик. Эти процедуры описаны в ОСТ 91500.13.0001-2003 “Правил проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов”.

Как показано в приведенном анализе, контрольные правила обладают вы-