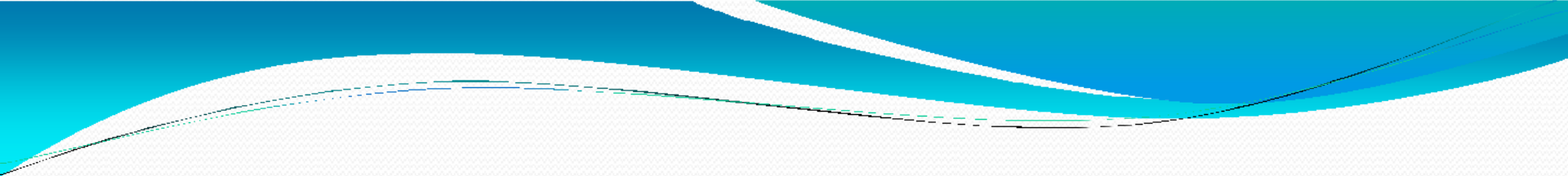


Контроль якості на
аналітичному етапі
клінічного
лабораторного
дослідження

Що ж таке якість?

☞ якість (quality): ступінь, з якою ряд властивих характеристик задовольняють вимогам. (ISO 15189:2012 «Лабораторії медичні. Вимоги до якості і компетентності»)

☞ Примітка 1 — Термін «якість» може застосовуватися з прикметниками «поганий», «добрий», «блискуче».



Аналітичний етап (analytical period, analytical phase) – сукупність дій у сукупності з встановленим і описаним процесом проведення лабораторного аналізу проб пацієнтів і контрольних матеріалів

Аналітичний етап включає:

- ⌘ Дослідження зразків на аналізаторах
 - ⌘ Проведення калібровки тестів
 - ⌘ Контроль якості лабораторних досліджень
 - ⌘ Отримання результатів
-

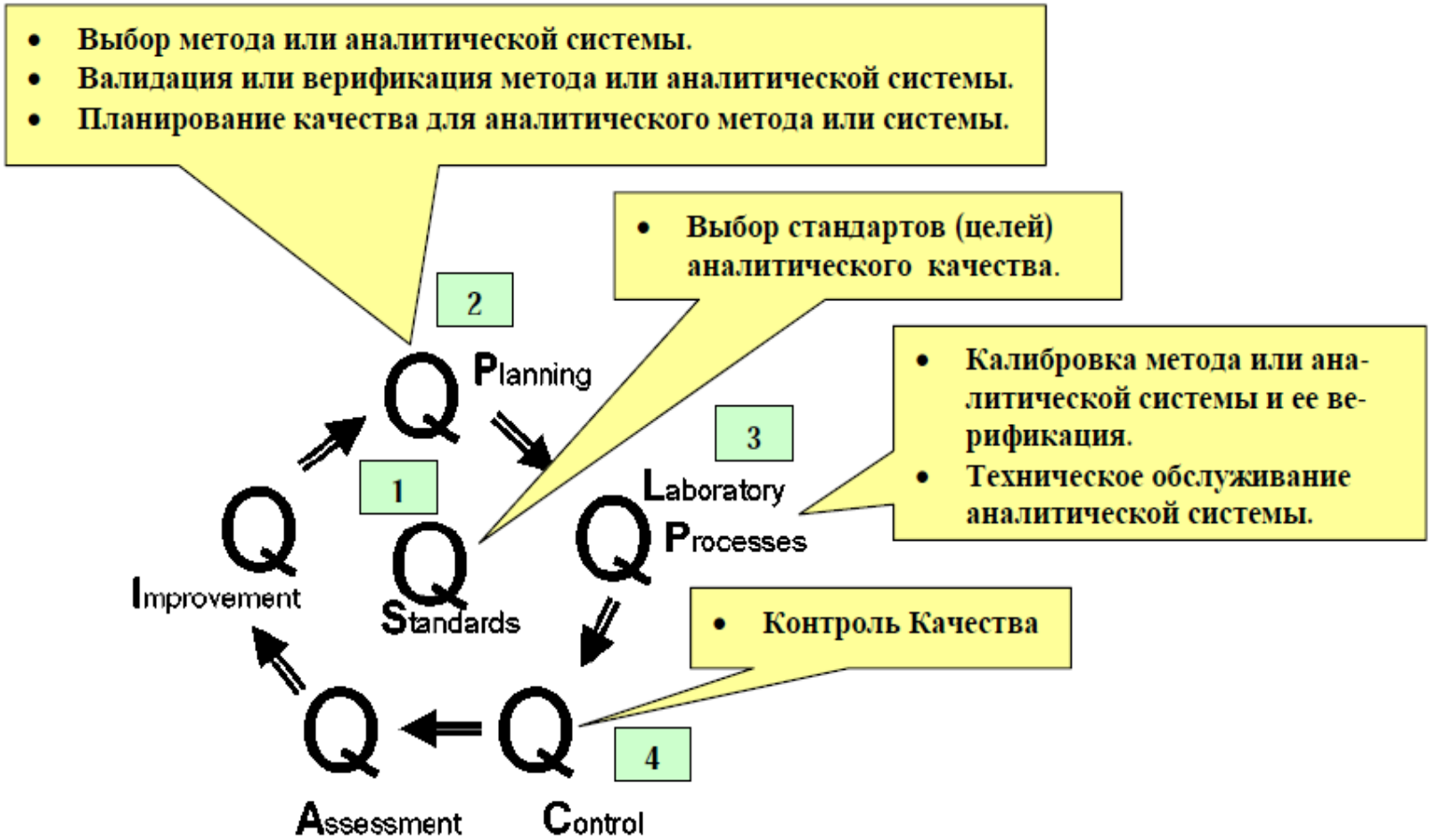
Міфи про якість

- ❧ Статистичний Контроль Якості (КЯ) контролює якість лабораторних тестів
 - ❧ Якістю можна керувати, навіть не дивлячись на те, що його необхідні параметри невідомі
 - ❧ Вимоги до якості повинні розглядати тільки параметри відтворюванності та правильності
 - ❧ В наші часи аналітична якість є данністю
-

Планування якості

- ∞ **Якість Лабораторних Процесів (QLP)**- відображає політику процедури, стандарти з персоналу і фізичні ресурси, що визначають, яким чином буде виконана робота в лабораторії, описує стандартні операційні процеси, необхідні для виробництва результатів лабораторного тестування.
 - ∞ **Контроль Якості (QC)**- включає процедури моніторингу аналітичних процесів лабораторного тестування, визначення проблем та внесення виправлень до видачі результатів тестування пацієнтів в клініку. Тут, статистичний КЯ є основною процедурою моніторингу ефективності аналітичних процесів.
 - ∞ **Оцінка Якості (QA)**-включає процедури моніторингу аналітичних процесів лабораторного тестування, визначення проблем та внесення виправлень до видачі результатів тестування пацієнтів в клініку. Тут, статистичний КЯ є основною процедурою моніторингу ефективності аналітичної процесів.
 - ∞ **Покращення Якості (QI)**-служать для визначення джерел причин або проблем, виявлених в QC і QA
 - ∞ **Планування Якості (QP)**- пов'язано з процесами валідації та верифікації процесів лабораторного тестування, визначенням вимог замовників. Тут виконують вибір і оцінку нових методів і аналітичних систем, а також вибір і створення процедур КЯ
 - ∞ **Мета якості** являє собою вимоги, які повинні бути досягнуті для того, щоб задовольнити вимоги замовників. Для аналітичної якості, вимоги полягають у забезпеченні коректних результатів досліджень
-

Структура аналітичної якості у системі TQM



ІЄРАРХІЯ СТАНДАРТІВ АНАЛІТИЧНОЇ ЯКОСТІ У СУКУПНОСТІ З МАТЕРІАЛАМИ СТОКГОЛЬМСЬКОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ 1999 РОКУ

1. Оцінка впливу аналітичної ефективності методу на клінічні результати у конкретних клінічних умовах

2. Оцінка впливу аналітичної ефективності методу на прийняття клінічного рішення у цілому :

- Дані засновані на компонентах біологічної варіації ;
- Дані засновані на аналізі думок лікарів – клініцистів ;

3. Дані з опублікованих професійних рекомендацій :

- Від національних і міжнародних експертних груп (Національна освітня програма з холестерину, Національна Академія Клінічної Біохімії) ;
- Від експертних локальних груп або від окремих осіб ;

4. Аналітичні цілі встановленні :

- Урядовими установами ;
- Організаторами схем Зовнішньої Оцінки Якості (CLIA-критерії профіцитного тестування, вимоги до аналітичної якості результатів лабораторного тестування Федеральної Медичної Ради ФМР (Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK)));

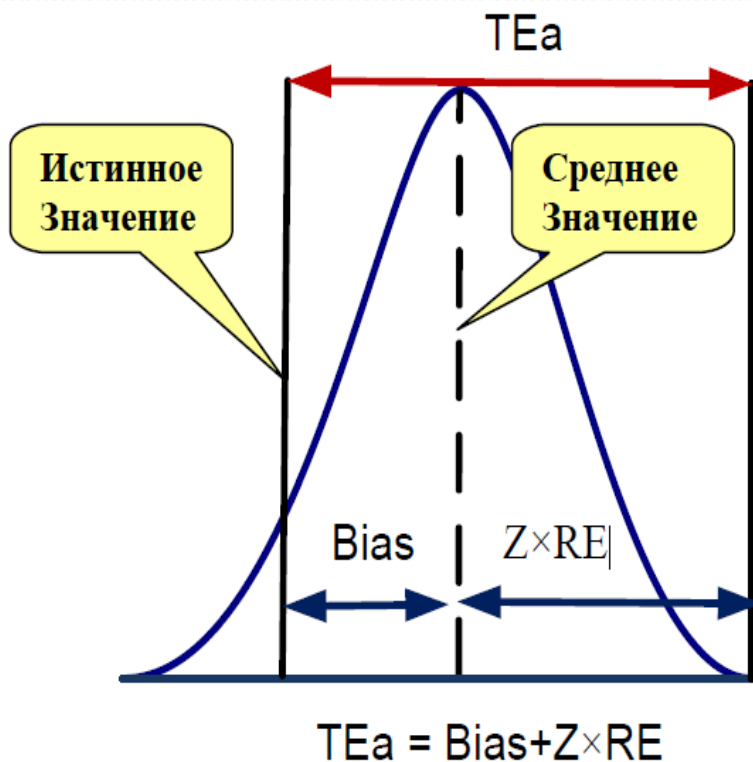
•5. Цілі засновані на поточних результатах кращих лабораторій (state of the art)

Загальна допустима аналітична помилка(TE_a)

- ∞ Інтегральна характеристика вимог до якостей, встановлених у даній лабораторії
- ∞ В її основі лежить інформація про біологічну варіацію

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

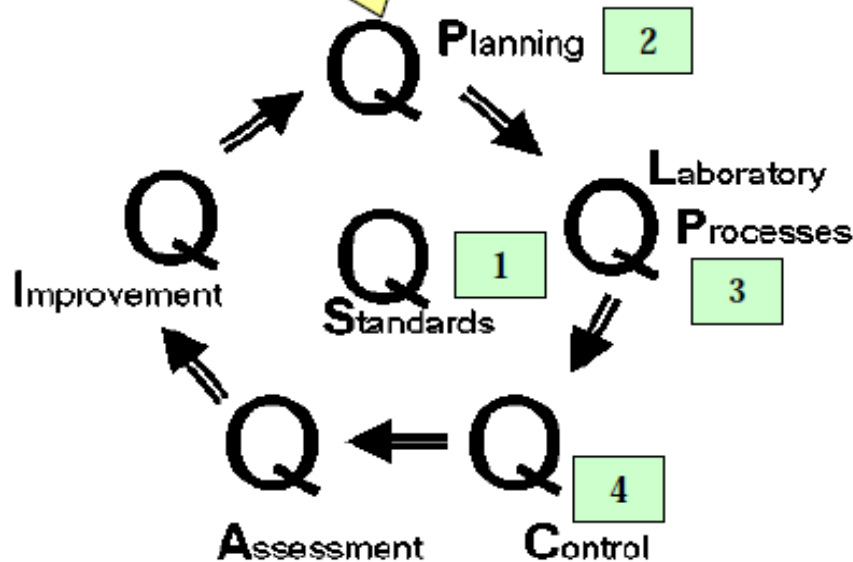
Загальна допустима аналітична помилка (TE_a)



- ✧ Bias-зміщення
- ✧ Z-значення, забезпечує прийнятний 95 % довірчивий інтервал для RE и складає 1,96
- ✧ RE-это коефіцієнт варіації (CV)
- ✧ $TE_{a+} = \text{Bias} + 1,96 * CV\%$

Процес QR (планування якості) та його етапи у системі TQM

- Выбор метода или аналитической системы.
- Валидация или верификация метода или аналитической системы.
- Планирование качества для аналитического метода или системы.



Вибір методу

АПЛІКАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ⌘ Тип аналізованих зразків (цільна кров, сироватка, сеча та ін).
 - ⌘ Об'єм досліджуваної проби.
 - ⌘ Час обороту тесту (turn around time).
 - ⌘ Вимоги до кваліфікації персоналу.
 - ⌘ Можливість автоматизації.
 - ⌘ Вимоги безпеки.
 - ⌘ Робочий простір лабораторії \ портативність .
 - ⌘ Вартість тесту.
-

Вибір методу

Методологічні характеристики (включають фактори, від яких залежать аналітична специфічність і чутливість методу)

- ⌘ Тип хімічної реакції.
- ⌘ Оптимізацію і стандартизацію умов хімічної реакції.
- ⌘ Частоту і стабільність калібрування, метрологічну простежуваність.
- ⌘ Калібратор до референтного методу.
- ⌘ Строгість виконання аналітичних процедур.

Вибір методу

Робочі характеристики (включають фактори, які демонструють на практиці аналітичну ефективність методу)

- ∞ Лінійність (робочий діапазон).
- ∞ Прецизійність.
- ∞ Інтерференцію.
- ∞ Межу детекції.
- ∞ Точність.

Необхідні аналітичні характеристики методу визначення концентрації глюкози

Аплікаційні характеристики:

- ☞ *Тип аналізованих зразків: сироватка і плазма крові.*
- ☞ *Об'єм досліджуваної проби: не більше 10 мікролітрів.*
- ☞ *Вимоги до кваліфікації персоналу: медичний технолог.*
- ☞ *Можливість автоматизації: наявність адаптації для клініко-хімічного автоматичного аналізатора (вказати торговельну марку та виробника).*
- ☞ *Вартість тесту: не більше (вказати суму).*

Необхідні аналітичні характеристики методу визначення концентрації глюкози

Методологічні характеристики:

- ❧ Тип хімічної реакції: Глюкозооксидазо-пероксидазна (GOD-PAAP).
- ❧ Оптимізація і стандартизація умов хімічної реакції: температура проведення реакції 37°C.
- ❧ Простежуваність, частота і стабільність калібрування: стабільність не менше двох тижнів, простежуваність калібратора до референтного гексокиназного методом.

СХЕМА ЦЕПОЧКИ МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ К ЕДИНИЦАМ СИ(SI) Источник ISO 17511: 2003



Необхідні аналітичні характеристики для методу визначення концентрації глюкози

Робочі характеристики:

- ❧ *Лінійність*: Не менш, ніж до 20 м.моль\л.
- ❧ *Прецизійність*: Промежна прецизійність (Intermediate Precision (CLSI EP-5A3)) у вигляді CV не більш ніж 2 %.
- ❧ *Точність*: Аналітичне зміщення не більш ніж 0,5%.
- ❧ *Сигма-значення Z* ($Z = TEa - bias \setminus CV$) : Для вимог до якості біологічної бази даних Ricos et al. - 3,2; Для вимог до якості Rilibak - 7,25; Для вимог до якості CLIA - 4,75;

Специфікація виробника з робочими
аналітичними характеристиками методу
визначення концентрації глюкози, взята з
інструкції до методу

- ❧ *Лінійність* : до 25 м.моль\л.
- ❧ *Прецизійність*: Проміжна прецизійність (Intermediate Precision (CLSI EP-5A3)) у вигляді CV: 1,19% для 5,1 ммоль\л и 0,69% для 16,2 ммоль\л.
- ❧ *Точність*: При проведенні порівняльного аналізу з аналогічним комерційним методом виробник отримав наступне рівняння лінійної регресії: $Y = 1,00X + 0,05$ ммоль\л.

$$Y = 1,00X + 0,05 \text{ ммоль\л}$$

Для рівня прийняття клінічного рішення 120 мг\дл
(6,66 ммоль\л)

$$Y = 1,00 * 6,66 + 0,055; Y = 6,715; \text{Bias \%} = 0,8;$$

Для рівня прийняття клінічного рішення 180 мг\дл
(9,99 ммоль\л)

$$Y = 1,00 * 9,99 + 0,055; Y = 10,045; \text{Bias \%} = 0,5$$

Statland BE. Clinical Decision Levels for Laboratory Tests, Second Edition (Oradell NJ; Medical Economics Books, 1987).

Порівняння необхідної і заявленою виробником аналітичної ефективності методу:

Требуемая аналитическая эффективность (Сигма- значение Z)	Аналитическая эффективность, заявленная производителем (Сигма- значение Z)
Требование к качеству из биологической базы данных Ricos et al	
3,2	5,12 (6,6 ммоль\л) ; 9,27 (9,99 ммоль\л)
Требование к качеству Rilibak	
7,25	11,93 (6,6 ммоль\л) ; 21 (9,99 ммоль\л)
Требование к качеству CLIA	
4,75	7,73 (6,6 ммоль\л) ; 13,76 (9,99 ммоль\л)

Що таке валідація і верифікація

🌀 **валідація** (validation): Підтвердження, шляхом надання об'єктивних законодавств відповідності вимогам призначеного застосування або використання (ISO 15189:2012 п.3.6), тобто ми повинні **ПОРІВНЯТИ ОТРИМАНІ СПЕЦИФІКАЦІЇ ПО АНАЛІТИЧНІЙ ЯКОСТІ ЗІ СТАНДАРТАМИ ЯКОСТІ.**

(CLIA -88, CAP Point-of-Care Checklist-2003)

🌀 **верифікація** (verification): Підтвердження, шляхом надання об'єктивних законодавств виконання специфікованих вимог. (ISO 15189:2012 п.3.7), тобто ми повинні **ПІДТВЕРДИТИ СПЕЦИФІКАЦІЇ РОЗРОБНИКА МЕТОДУ ЗА АНАЛІТИЧНОЮ ЯКІСТЮ.**

Валідація методик дослідження (п. 5.5.1.3. ISO 15189)

- ⌘ a) нестандартні методи;
 - ⌘ b) методи, розроблені лабораторією;
 - ⌘ з) стандартні методи, застосовані за межами області свого призначеного застосування;
 - ⌘ d) валідаційні методи, які зазнали модифікації.
-

5.5.1.2 Верифікація методик дослідження

(ISO 15189:2012. Medical laboratories-Requirements for quality and competence. 3 rded. International Organization for Standards, Geneva, Switzerland,2012)

∞ Незалежна верифікація лабораторією повинна **підтвердити** шляхом отримання об'єктивних доказів (у формі функціональних характеристик), **що методика відповідає заявленим характеристикам** виконання дослідження.

Заявлені функціональні характеристики, підтверджені в процесі верифікації, повинні відповідати призначеному застосуванню результатів дослідження.

∞ Лабораторія повинна документувати процедуру верифікації та зареєструвати отримані результати дослідження.

Коли повинно проводити верифікацію методу?

- ❧ ПРИ ВВЕДЕННІ НОВОГО МЕТОДУ АБО ТЕСТ-СИСТЕМИ У РУТИННУ РОБОТУ ЛАБОРАТОРІЇ
 - ❧ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СЕРВІСНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ АНАЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ
 - ❧ КОЛИ ВИНИКЛИ ПРОБЛЕМИ З АНАЛІТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНІСТЮ ТЕСТ – СИСТЕМИ
-

Які ж аналітичні характеристики методу потрібно валідувати/верифікувати згідно з протоколами CLSI?

1.ЩО ПОТРІБНО ВАЛІДУВАТИ (ВСТАНОВИТИ):

ЛІНІЙНІСТЬ CLSI EP5-A2

ПРАВИЛЬНІСТЬ : CLSI EP9-A2

АНАЛІТИЧНА ЧУТЛИВІСТЬ : CLSI EP17-A

АНАЛІТИЧНА СПЕЦИФІЧНІСТЬ : CLSI EP14-A2,EP7-A2

РЕФЕРЕНТНІ ІНТЕРВАЛИ : CLSI C28-A

2. ЩО ПОТРІБНО ВЕРИФІКУВАТИ (ПІДТВЕРДИТИ):

ЛІНІЙНІСТЬ (РОБОЧИЙ ДІАПАЗОН) : CLSI EP6-A

ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ : CLSI EP15-A2

ПРАВИЛЬНІСТЬ : CLSI EP15-A2

РЕФЕРЕНТНІ ІНТЕРВАЛИ ВАЛІДИРОВАТИ (УСТАНОВИТИ):

CLSI C28-A

Вимоги до видів методів в залежності від складності для проведення валидиції і верифікації (CLIA-88)

ПРОСТІ МЕТОДИ : ВИМОГ ЩОДО ВАЛІДАЦІЇ НЕМАЄ. ПРИЙМАЮТЬСЯ ТЕХНІЧНІ СПЕЦИФІКАЦІЇ ВИРОБНИКА І СЛІДУЮТЬ ЙОГО ВКАЗІВОК

СЕРЕДНЬОЇ СКЛАДНОСТІ : ВЕРИФІКУВАТИ АНАЛІТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДУ З ЗАЯВЛЕНИМИ ВИРОБНИКОМ
ПРАВИЛЬНОСТІ (Величини Аналітичного Зміщення)
ПРЕЦИЗИОЗНОСТІ (Відтворюваність\Збіжність)
РОБОЧИЙ ДІАПАЗОН
ВЕРЕФИЦІРОВАТЬ РЕФЕРЕНТНІ ІНТЕРВАЛИ

ВИСОКОЇ СКЛАДНОСТІ, МОДИФІКОВАНІ АБО РОЗРОБЛЕНІ САМІЙ ЛАБОРАТОРІЇ : Потрібно ВАЛІДУВАТИ :
ПРАВИЛЬНІСТЬ, ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ, РОБОЧИЙ ДІАПАЗОН, ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕРФІРУЮЧИХ РЕЧОВИН ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРФЕРЕНЦІЇ
АНАЛІТИЧНУ СПЕЦИФІЧНІСТЬ і ЧУТЛИВІСТЬ
ВСТАНОВИТИ РЕФЕРЕНТНІ ІНТЕРВАЛИ

<http://www.cms.gov/clia/>

CLSI EP15-A2

(Верифікація специфікації виробника за
прецизійність і за правильність)

Мета протоколу:

☞ Можливість застосування в медичних лабораторіях незалежно від їх складності і фінансових ресурсів

☞ Розробка досить суворого протоколу, який міг би забезпечити статистично достовірні висновки, щодо верифікаційних досліджень

Опис протоколу CLSI EP15-A2

- ❧ Необхідно вибрати контрольний матеріал з концентраціями аналіту близькими до рівнів прийняття клінічного рішення
- ❧ Щодня протягом п'яти днів виконувати одну аналітичну серію вимірювань, що складається з трьох повторів для кожної з двох концентрацій і внести отримані дані в протокол
- ❧ Якщо, внаслідок процедур контролю якості або технічних труднощів аналітична серія повинна бути відхилена, то тоді необхідно видалити дані і виконати додаткову аналітичну серію вимірювань.
- ❧ У процесі виконання протоколу також необхідно проводити рутинний ЛКК відповідно з рекомендаціями виробника.
- ❧ Калібрувати аналітичну систему слід точно так, як зазначено в інструкції виробника для операторів

CLSI EP15-A2 Precision			Parameter	Direct Bilirubin			
Number of replicates	3		Level	1			
Number of days	5		Operator				
Date	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Run Mean	Run SD	Variance	
24.02.2014	6,91	7,06	7,31	7,093	-0,202	-0,044	
25.02.2014	7,06	7,02	7,47	7,183	0,249	0,062	
26.02.2014	7,38	7,08	7,68	7,380	0,300	0,090	
27.02.2014	7,48	7,59	7,56	7,543	0,057	0,003	
28.02.2014	7,72	6,98	7,40	7,367	0,371	0,138	

Calculation of Laboratory SD and CV

Overall mean	Average E5:E9	7,313
Within run variance (Vr)	Average G5:G9	0,067
Within run SD	SQRT (E14)	0,258
Between run SD	SD (E5:E9)	0,177
Between run variance (Vb)	E16*E16	0,031
Ratio Vr/Vb	E14/E17	2,128
Total Variance	((B2-1)/B2)*E14+E17	0,076
Laboratory SD	SQRT (E19)	0,275
Laboratory CV	(E20/E13)*100	3,767

Calculation of T

(n-1)Vr		0,134
nVb		0,094
Sum A24+A25		0,228
Square (A24+A25)	Num	0,052
(n-1)/D		0,400
(n-1/D)*VrKB2		0,002
nKB*(VbKB)/(D-1)		0,002
Sum A29+A30	Den	0,004
T	Num/Den	12,96

Calculation of Verification Value (VV)

Specification (S claim)		0,39
% Points (C)		11,14
Eff. Deg. of Freedom (T)		12,96
SQRT (E37)		3,34
SQRT (E38)		3,60
VV E39/E40*Sclaim(E36)		0,36

S claim Calculator

CV	2,6
Mean	14,9
S claim	0,39

CLSI EP15-A2
Оценка
прецизионности

EP15-A2 ПРОТОКОЛ ПО ВЕРИФІКАЦІЇ ПРАВИЛЬНОСТІ

1. Следует выполнить тестирование 20 проб, концентрации которых должны охватывать рабочий диапазон метода;
2. Свежие образцы следует тестировать способом, который характерен для рутинных операций в данной медицинской лаборатории ;
3. Ежедневно исследуйте как валидируемым методом, так и методом сравнения от 5 до 7 проб в течение 3 - 4 дней. Временной интервал между тестированием проб разными методами должен составлять не более 4-х часов;
4. Для гарантии стабильности условий работы и валидности результатов тестирования, параллельно выполняйте процедуры ВКК;
5. Для идентификации каких-либо противоречивых результатов, выполняйте оперативный анализ получаемых данных ;
6. Для выполнения графического отображения данных, рассчитайте разницу между парными результатами тестирования, после чего постройте график различий, отложив на оси Y полученную разницу, а на оси X - результаты, полученные при помощи метода сравнения ;
7. Используя полученные данные, для определения средней разницы между методами (аналитического смещения), а также стандартного отклонения различий, рассчитайте статистику парного t- теста;
8. Для сравнения наблюдаемой величины аналитического смещения и спецификации производителя, рассчитайте доверительные и \или верификационные границы.

ВЕРИФИКАЦІЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ ВИРОБНИКА ПО ПРЕЦИЗІОЗНОСТІ І ПРАВИЛЬНОСТІ ЗГІДНО З ДОКУМЕНТОМ CLSI EP-15A2

CLSI EP15 ВЕРИФИКАЦІЯ ПО ПРАВИЛЬНОСТІ С ІСПОЛЬЗОВАНІЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБ ПАЦИЕНТОВ

N (ПарРезультатов)	Вериф.Метод	Метод Сравнения	Yi - Xi	(Yi-Xi-B)
1	76	77	-1	-2,55
2	127	121	6	4,45
3	256	262	-6	-7,55
4	338	335	3	1,45
5	589	587	2	0,45
6	634	647	-13	-14,55
7	85	89	-4	-5,55
8	154	154	0	-1,55
9	398	388	10	8,45
10	93	92	1	-0,55
11	790	787	3	1,45
12	72	69	3	1,45
13	900	910	-10	-11,55
14	1589	1581	8	6,45
15	380	375	5	3,45
16	168	162	6	4,45
17	1020	1025	-5	-6,55
18	69	71	-2	-3,55
19	2370	2350	20	18,45
20	436	431	5	3,45
Сумма	10544	10513	31	
Параметры	Среднее Y	Среднее X	Смещение (Bias)	SD Разп
	527,20	525,65	1,55	7,33
Параметры	t - Критическое	n	Доверительные Границы	Полученного Смещения
p=0,01	2,861	20	Верхняя Граница	Нижняя Граница
			6,24	-3,14
			Верификационные Границы Спецификации Производ.	
Параметры	Специф.Произв.		Верхняя Граница	Нижняя Граница
p=0,01	1,80		6,49	-2,89

Заключение : Величина полученного аналитического смещения (1,55) попадает в Верификационный Диапазон (от 6,49 до - 2,89 UII)
Спецификация Производителя по Правильности Верифицирована

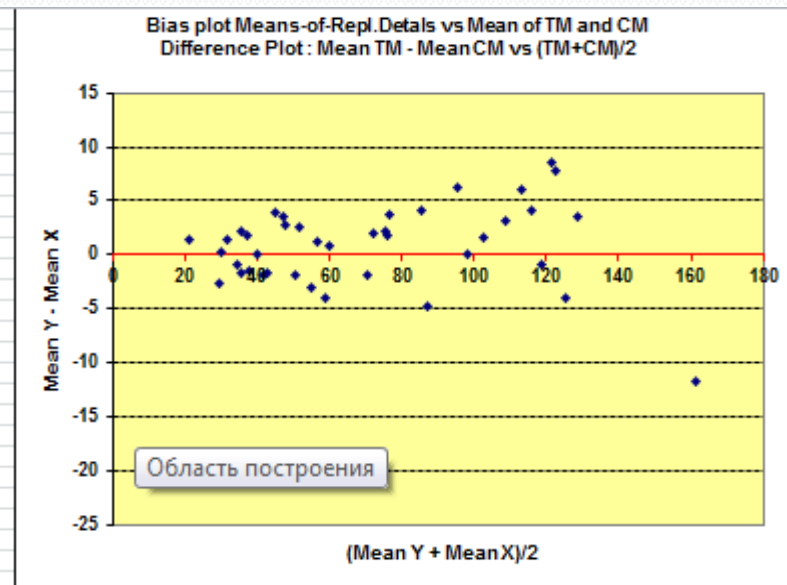
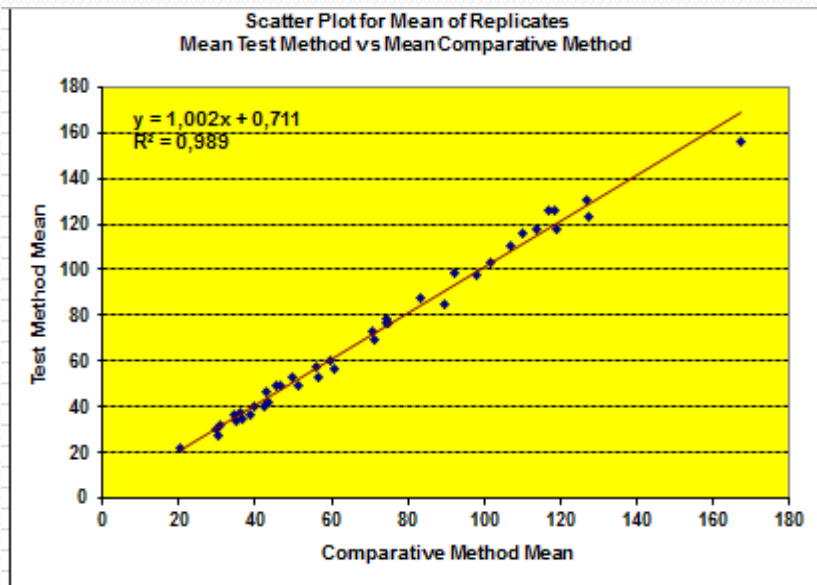
CLSI EP9 - A2 Метод порівняння та оцінки зміщення з використанням проб пацієнта

МЕТА ЕКСПЕРЕМЕНТУ :

❧ ВИЗНАЧИТИ ВЕЛИЧИНУ SE (систематичної помилки);

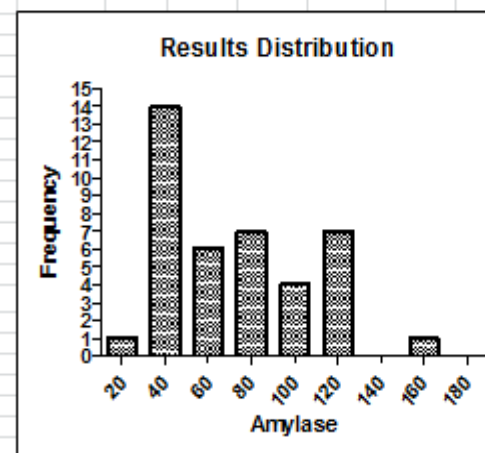
❧ ВИЗНАЧИТИ ЇЇ ПРИЙНЯТНІСТЬ;

❧ ОТРИМАТИ РІВЕНЬ ЛІНІЙНОЇ РЕГРЕСІЇ (ДЛЯ ЗІСТАВЛЕННЯ СИСТЕМ)



Calculation	
Correlation	
r ²	0,989
r	0,994
Conclusion	Acceptable
Errors	
Y - Intercept	0,711
Constant	0,711
Slope	1,002
Proportional	0,20
Bias and SE	
For Level 1	
Decision L1(Xc)	50,00
Decision L1(Yc)	50,81
SE(Yc - Xc)	0,81
SE(bias%)	1,62
For Level 2	
Decision L2(Xc)	200,00
Decision L2(Yc)	201,11
SE(Yc - Xc)	1,11
SE(bias%)	0,56

Analysis	
Desirable Specification % (Ricos et al)	
Bias	7,40
Imprecision	4,4
TEa	14,6
Experimental Data	
For Level 1	
SE(bias)	1,622
CV	0,5
TE	3,11
Sigma Score	14,42
For Level 2	
SE(bias)	0,556
CV	1,1
TE	2,31
Sigma Score	13,17
Conclusion	
Comparison of data	
For Level 1	
Bias vs SE	Acceptable
TEa vs TE	Acceptable
Method Performance	
For Level 2	
Bias vs SE	Acceptable
TEa vs TE	Acceptable
Method Performance	
	Acceptable



ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ CLSI C-28A2 : ПЛАН ПРОВЕДЕННЯ

- ∞ 1. Скласти на підставі даних медичної наукової літератури список величин біологічних варіацій і аналітичних інтерферентів.
- ∞ 2. Визначити критерії відбору, виключення або поділу на підкласи, включити їх в анкету для потенційних референтних індивідуумів.
- ∞ 3. Скласти форму письмової згоди для учасників досліджень референтних інтервалів, і підібрати референтних індивідуумів повністю відповідають їм.
- ∞ 4. На підставі анкетування та інших оціночних показниках здоров'я
- ∞ категоризувати потенційних референтних індивідуумів.
- ∞ 5. На підставі критеріїв виключення або інших результатів оцінки, встановили погане здоров'я індивідуумів виключити їх зі складу референтної вибірки.
- ∞ 6. Прийняти рішення щодо кількості референтних індивідуумів, згідно з бажаними довірчими межами.

ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ CLSI C-28A2 : ПЛАН ПРОВЕДЕННЯ

- ∞ 7. У відношенні з рутинною практикою, правильно і послідовно підготувати відібраних індивідумів для відбору у них зразків, необхідних для зміни в них аналіта.
- ∞ 8. Правильно узяти і підготувати біологічний матеріал в співвідношенні з лабораторної рутинної практики.
- ∞ 9. Отримати референтні величини (мінімум 120 величин кожного підкласу) за допомогою аналізу зразків з використанням відповідного аналітичного методу і у відповідності з рутинною лабораторною практикою
- ∞ 10. Виконати аналіз отриманих референтних величин і для оцінки характеру розподілення даних підготувати гістограму.
- ∞ 11. Ідентифікувати можливі виброси даних
- ∞ 12. Виконати аналіз отриманих референтних величин, тобто вибрати метод статистичної оцінки і за допомогою його визначити референтні границі і референтний інтервал (включаючи розділення його на підкласи, за умовою, що для цього будуть достовірі статистичні основи).

ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ CLSI C-28A2

1. АДМІНІСТРАТИВНИЙ ПЕРЕНОС

- Проводять на підставі вивчення інформації виробника і суб'єктивної верифікації прийнятності його референтних інтервалів для популяції пацієнтів досліджуваних в даній лабораторії, а також і для використовуваних в лабораторії аналітичних методів.
- Інформація виробника повинна включати демографічні дані референтної вибірки, преаналітичні умови дослідження (підготовка індивідуума і процедури прийняття та обробки зразка), що використовує аналітична система, інформація щодо статистичного методу, що використовується виробником для визначення референтних інтервалів.

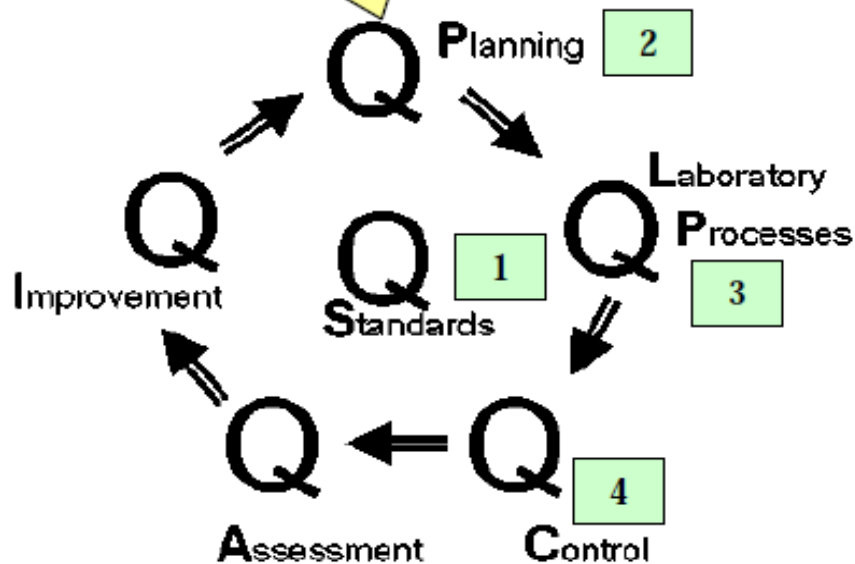
2. ВЕРИФІКАЦІЯ РЕФЕРЕНТНОГО ІНТЕРВАЛУ З 20-ТЬМА ПРОБАМИ

3. ВЕРИФІКАЦІЯ РЕФЕРЕНТНОГО ІНТЕРВАЛУ З 60-ТЬМА ПРОБАМИ

4. ПЕРЕРАХУНОК РЕФЕРЕНТНОГО ІНТЕРВАЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ
МЕТОДУ ПОРІВНЯННЯ

Процес QR (планування якості) та його етапи у системі TQM

- Выбор метода или аналитической системы.
- Валидация или верификация метода или аналитической системы.
- Планирование качества для аналитического метода или системы.



Статистичні характеристики, які застосовуються при плануванні аналітичної якості

- ❧ Середньоквадратичне відхилення (SD) або
 - ❧ похідний від нього коефіцієнт варіації (CV)
 - ❧ Зміщення (B) або систематична похибка
 - ❧ Загальна допустима аналітична помилка (TEa)
-

Коефіцієнт варіації (CV)

- ∞ відображає здатність аналітичної системи давати відтворювані результати при вимірюванні одного і того ж аналіту
 - ∞ визначається при багаторазовому вимірі КМ
 - ∞ процесі щоденного ЛКК
 - ∞ довгостроковий CV включає в себе невизначеність, внесену зміщеннями, що виникають у аналітичній системі
 - ∞ важливо знати відтворюваність у зоні прийняття клінічного рішення (вибирати концентрацію КМ у відповідності з діапазоном прийняття клінічного рішення)
-

Джерела систематичних похибок (В)

- ⌘ Зсув щодо референсного матеріалу
- ⌘ або референсного методу
- ⌘ Зміщення відносно середнього значення всіх учасників програм ВОК
- ⌘ Зміщення відносно середнього значення групи
- ⌘ порівняння
- ⌘ Відмінність між ідентичними приладами в одній
- ⌘ Лабораторії

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Критерії вибору зовнішньої оцінки якості

- ⌘ Наявність адекватної групи порівняння (не менше 20, а бажано і більше)
 - ⌘ Частота проведення досліджень (бажано 12 зразків в рік, з упором на зону прийняття клінічного рішення)
 - ⌘ Оперативність надання звітів і їх форму (бажано, щоб звіти були доступні протягом тижня від моменту їх відправлення)
-

Контрольний матеріал

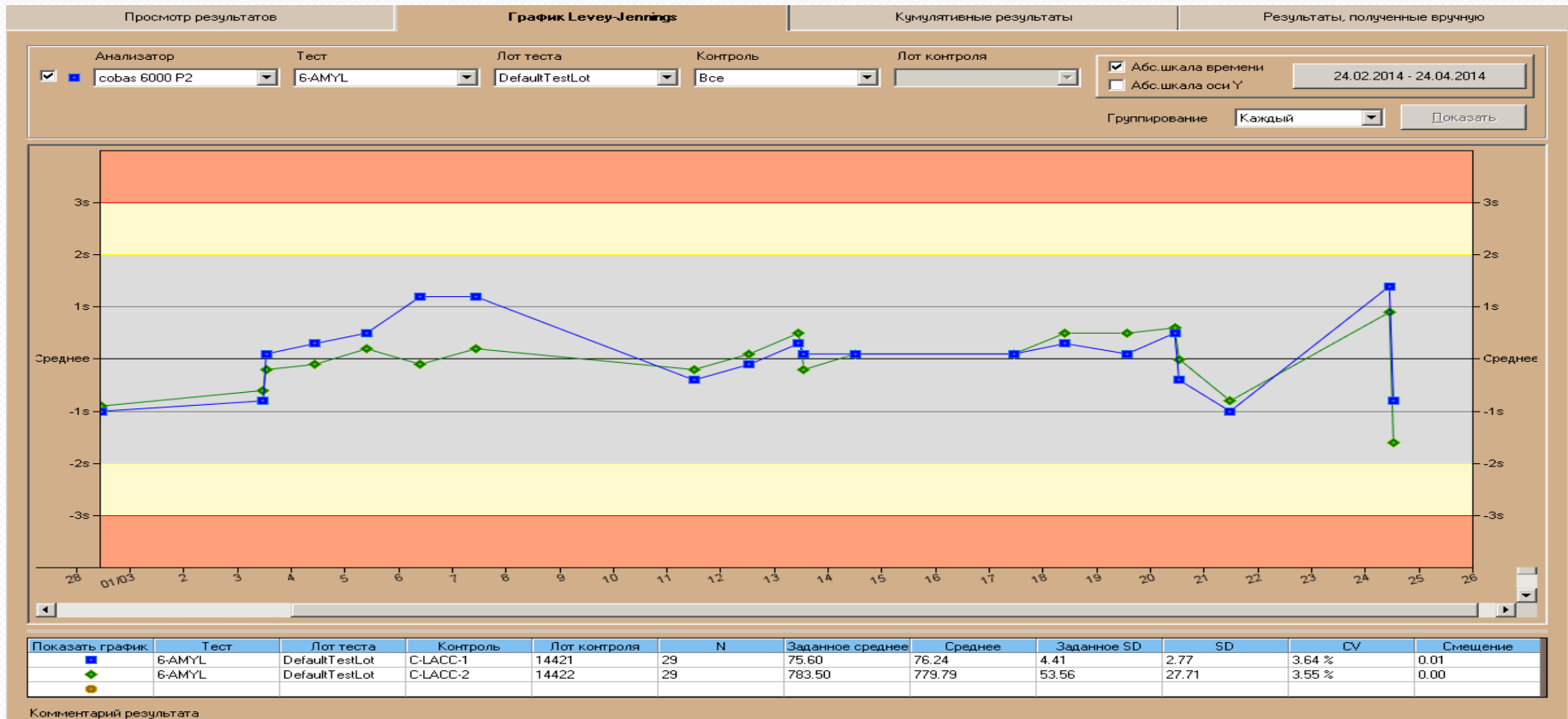
(п. 5.6.2.2 ISO 15189)

(control material)-це однорідний матеріал **людського** або тваринного походження або штучний матеріал, що наближається, наскільки це можливо, найбільш істотним за своїми властивостями до досліджуваного біологічного матеріалу проби і призначений для **оцінки якості вимірювань** аналітів в пробах пацієнтів, виконуваних в клініко-діагностичних лабораторіях медичних організацій.

Критерії вибору контрольного матеріалу

- ⌘ Наявність людської матриці (сироватка, сеча, плазма)
 - ⌘ Висока стабільність аналітів протягом тривалого часу (до 3-х років)
 - ⌘ Використання КМ незалежного виробника
 - ⌘ Використовувати КМ з концентрацією аналітів в області прийняття клінічного рішення
-

Графік Леві-Дженнінгса



Контрольні правила



- Мультиправила
- Концепция 1977 год
- Пример 1981 года – “Правила Вестгарда”

Попередня оцінка досягнутого якості на основі біологічної варіації

- ⌘ TEa (%) - визначається на основі біологічної варіації (<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>)
 - ⌘ CVa (%) - бажано використовувати довгострокове CV 50 контрольних вимірювань за даними ЛКК
 - ⌘ U (%) – в діапазоні прийняття клінічного рішення, надане ВОК.
 - ⌘ Проведення сигмаметрії: $\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{B}) / \text{Cva}$
-

Методологія «шість» сигм

$$\Sigma \text{Sigma} = (TEa - B) / CVa$$

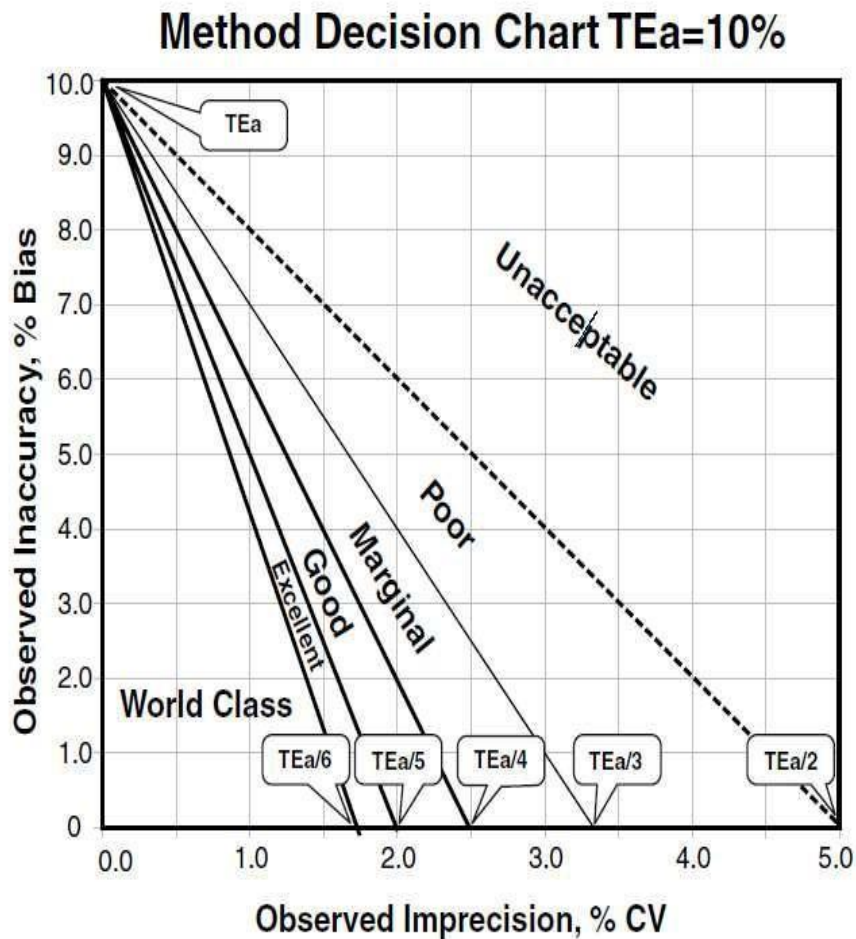
☞ TEa - встановлені в лабораторії вимоги до аналітичної якості

☞ CVa (%) - бажано використовувати довгострокове CV 50 контрольних вимірювань за даними ЛКК

☞ B (%) – у діапазоні прийняття клінічного рішення, надане ВОК

Оцінка прийнятності методу

(www.westgard.com/lesson25.htm)



ИНТЕРПРЕТАЦІЯ

1. Неприйнятний ; TEa
2. Поганий : +2SD от TEa
3. Пограничний : +3SD от TEa
4. Добрий +4SD від TEa
5. Чудовий +5SD від TEa
6. Світовий клас +6SD від TEa

Оцінка сигмаметрії

- ❧ $\text{Sigma} > 5$ - проблем з аналітом немає
 - ❧ $4 < \text{Sigma} < 5$ – необхідно задуматися про поліпшення якості
 - ❧ $3 < \text{Sigma} < 4$ – необхідно прийняти серйозні міри, аж до зміни методики
 - ❧ $\text{Sigma} < 3$ - показує на нестабільність методу
-

Три рівня вимог до аналітичної якості на основі біологічної варіації

(МР «Планування аналітичної якості кількісних лабораторних досліджень з використанням комерційних контрольних матеріалів», М.2013, І.А. Арефьева, М.М. Федорова, А.В. Мошкін)

Рівень потреб		
Мінімальний	Прийнятний	Оптимальний
$CV(\max) < 0,75 \times CVi$	$CV(\max) < 0,5 \times CVi$	$CV(\max) < 0,25 \times CV$
$B(\max) < 0,375 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$	$B(\max) < 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$	$B(\max) < 0,125 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
$TEa(\max) < 0,375 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} + 1,65 \times (0,75 \times CVi)$	$TEa(\max) < 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} + 1,65 \times (0,5 \times CVi)$	$TEa(\max) < 0,125 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} + 1,65 \times (0,25 \times CVi)$

CVi – коефіцієнт внутриндивідуальної біологічної варіації CVg – коефіцієнт межиндивідуальної біологічної варіації B_{\max} – целеве значення смещення

CV_{\max} – целеве значення коефіцієнта загальної аналітичної варіації

Алгоритм по визначенню вимог до якості

(МР «Планування аналітичної якості кількісних лабораторних досліджень з використанням комерційних контрольних матеріалів», М.2013, І.А. Арефьева, М.М. Федорова, А.В. Мошкін)

Базові потреби до якості на основі біологічної варіації Сігмаметрія з TE_{max} , відповідними базовими потребами

$\Sigma > 6$

Перехід на оптимальні потреби Сігмаметрія з TE_{max} , відповідними базовими потребами

Для аналітів с $\Sigma > 4$
Встановлюємо оптимальні потреби

$\Sigma < 4$ Повертаємося до базових потреб

$\Sigma < 4$

Перехід на мінімальні потреби Сігмаметрія з TE_{max} , відповідними Мінімальними потребами

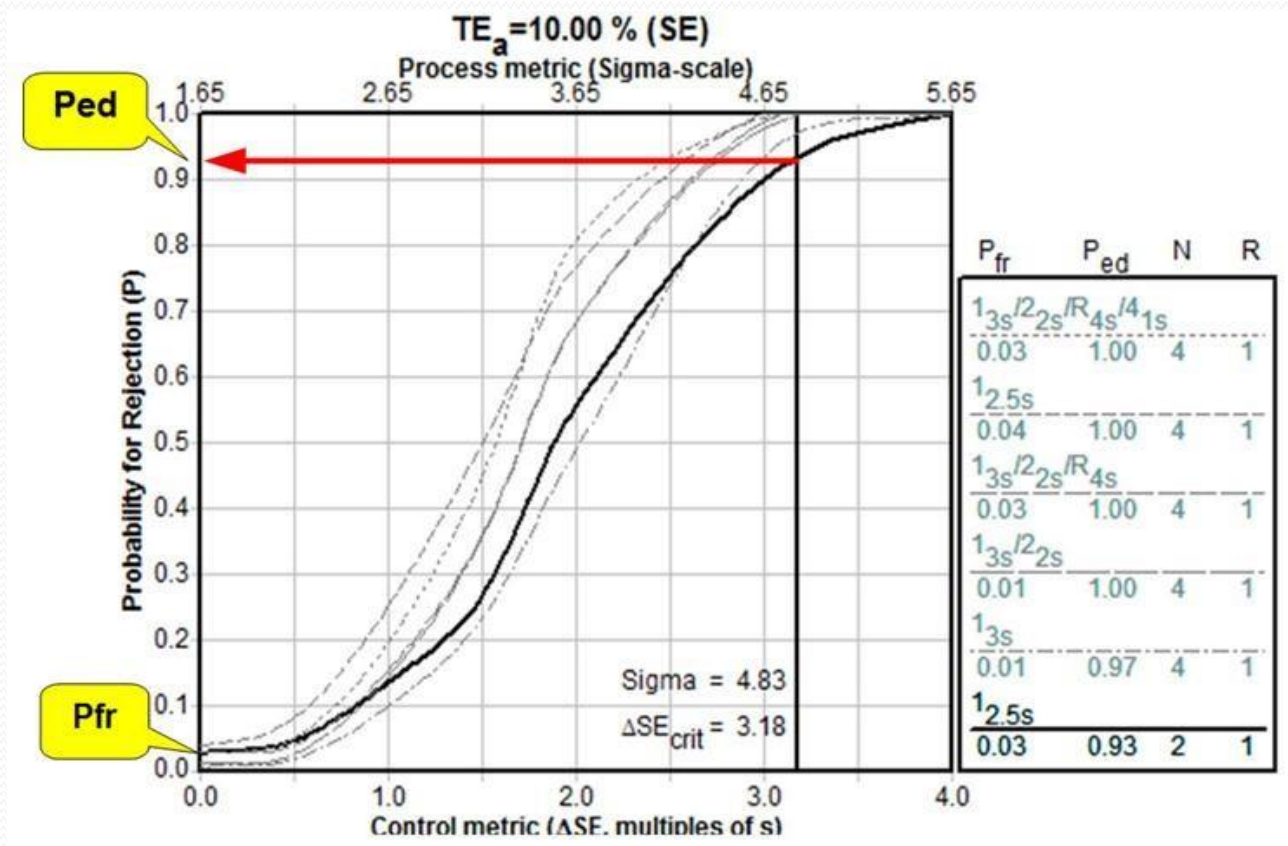
Для аналітів з $\Sigma > 4$
Встановленням мінімальних потреб

$\Sigma < 4$ Встановлюємо потреби від досягнутого рівня

Застосування методології «шість сигм» для характеристики та планування аналітичної якості

Sigma	Контрольні правила
> 6	1 3,5S
4-6	1 2,5S
3-4	Мультиправила Вестгарда
< 3	Мультиправила Вестгарда

Графік кривої потужності статистичної процедури КК (power curve)



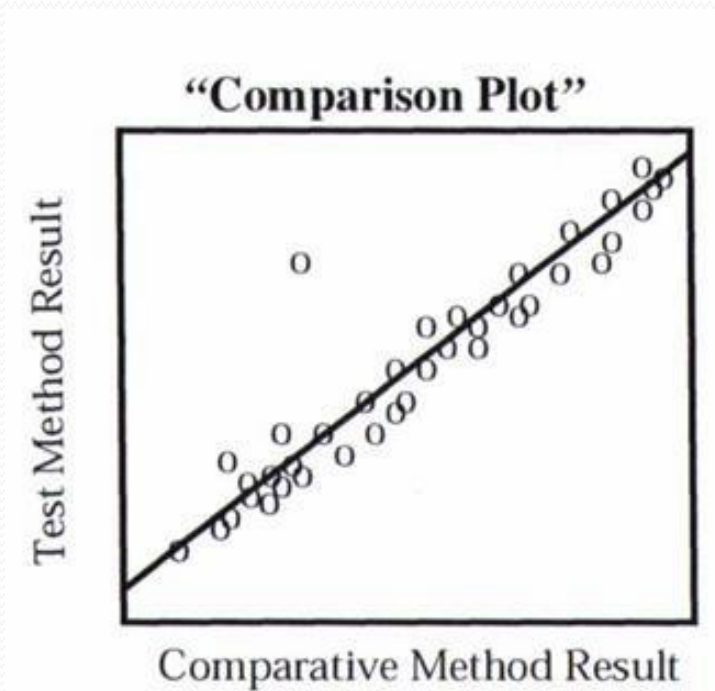
Визначення вимог до якості проблемних аналітів

- ⌘ Відмовляємося від визначення вимог до якості на основі біологічної варіації
 - ⌘ Переходимо до створення вимог від «досягнутого аналітичного якості»
 - ⌘ Фіксуємо досягнутий довгостроковий CV_a і порівнюємо його з $CV_{\text{произв}}$
 - ⌘ Досягнутий довгостроковий CV_a порівнюємо з результатами ВОК
-

Висновки:

- ✧ Якістю слід керувати об'єктивним і кількісним способом, тому необхідно створити систему управління якістю лабораторних.
 - ✧ Визначити вимоги до якості аналітів.
 - ✧ Проводити валідацію і верифікацію методів з метою оцінки їх аналітичних характеристик і можливості використання в лабораторній практиці
 - ✧ Необхідно планувати якість лабораторних досліджень і безсумнівно покращувати його.
-

Порівняльний аналіз для оцінки зміщення або правильності



$$Y = a + bX$$

a – точка, в якій пряма перетинає Y b – кут
нахилу до прямої
 X -рівень прийняття клінічного рішення

Збір популяційних референтних даних для верифікації референтного діапазону

☞ Способи валідації перенесення
референтних
інтервалів (CLSI C28-A2)

рішення прийняте "зверху"

верифікація з 20 пробами

верифікація з 60 пробами

Статистичні параметри аналітичної ефективності

- ∞ **Повторюваність (Repeatability) (результатів вимірів)** : Близькість між результатами послідовних вимірювань одного і того ж мезюранда, виконаних в однакових умовах. ПРИМІТКА : Раніше, використовувався термін внутрисерійная відтворюваність
 - ∞ **Умови визначення повторюваності (Repeatability conditions)** : Це умови, при яких отримують незалежні результати тестування за допомогою одного і того ж методу дослідження, на ідентичному матеріалі тестування, в одній і тій же лабораторії, одним і тим же оператором на одному і тому ж обладнанні і протягом короткого інтервалу часу. (межсерійна відтворюваність)
 - ∞ **Внутрілабораторна прецизійність (Within-laboratory precision)** : Це прецизійність, досягнута за певний період часу, в одній і тій же лабораторії різними операторами, на одному і тому ж обладнанні, при цьому калібратори і реагенти можуть варіювати. ПРИМІТКА : Раніше, використовувався термін "загальна прецизійність".
 - ∞ **Правильність (Trueness) (вимірювань)** : Це близькість величини середнього значення, отриманого з великої серії результатів вимірювань і величини прийнятого референтного значення. ПРИМІТКА : Як правило, правильність виражається у вигляді аналітичного зміщення.
-

Дякую за увагу!!!

