

ПЛАНИРОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клименкова О. А.

Врач клинической лабораторной диагностики
СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»,
ассистент кафедры лабораторной медицины и генетики
ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Что же такое качество?

- 3.18 качество (quality): степень, с которой ряд присущих характеристик удовлетворяют требованиям.
- Примечание 1 — Термин «качество» может применяться с прилагательными «плохое», «хорошее», «блестящее».

(ГОСТ Р 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности»)

Требования к аналитическому качеству

- Раздел 3.3 национального стандарта ГОСТ Р 53022.2-2008 предполагает, что «решения о применении требований по точности лабораторных исследований... принимаются руководителем учреждения по представлению заведующего лабораторией»

Первый подход определения требований к аналитическому качеству основаны на:

(Миланская конференция, ноябрь 2014 года)

Влиянии аналитического качества на клинические исходы:

- гликированный гемоглобин,
- холестерин,
- холестерин ЛПВП и ЛПНП,
- триглицериды,
- глюкоза,
- альбумин,
- тропонин,
- ТТГ,
- гемоглобин,
- тромбоциты,
- нейтрофилы

Влиянии аналитического качества на клинические исходы

HbA1c

Updated 01/03/2019

New Certification Criteria beginning in 2019

The NGSP certification criteria have been tightened beginning with January 2019 certifications; the changes are summarized in the table below.

Certification Type	2014-2018 Certification Criterion	New Certification Criterion (2019)
Manufacturer	37 of 40 results within $\pm 6\%$	36 of 40 results within $\pm 5\%$
Level I Lab	38 of 40 results within $\pm 6\%$	37 of 40 results within $\pm 5\%$
Level II Lab	37 of 40 results within $\pm 6\%$	36 of 40 results within $\pm 5\%$

New CAP Criterion beginning in 2020

The acceptable limits for passing the CAP GH HbA1c surveys will be tightened from the current $\pm 6\%$ to $\pm 5\%$ beginning with the first 2020 survey.

Тропонин

- «Assays (non-hs-cTn) with CVs between 10 – 20% are acceptable for clinical use».
- **Тест тропонин невысокочувствительный** используется в лаборатории с CV 10 – 20%
- An imprecision of $< CV 10\%$ is also mandatory for hs-cTn assays
- **Тест тропонин высокочувствительный** используется в лаборатории с CV $< 10\%$.

Влиянии аналитического качества на клинические исходы

A Critical Review of LDL Cholesterol and HDL Cholesterol Measurement

John H. Contois, PhD

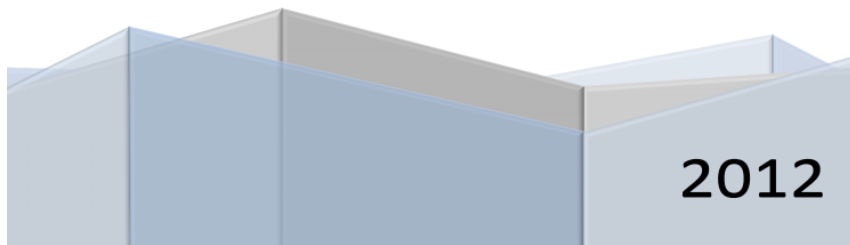


Table 1: Performance Goals for lipid and lipoprotein testing as defined by the NCEP
Laboratory Standardization Panel and the Working Group on Lipoprotein Measurement

	<u>Total error,%</u>	<u>Precision,%</u>	<u>Bias,%</u>
Total Cholesterol	≤9	≤3	≤3
Triglycerides	≤15	≤5	≤5
LDL Cholesterol	≤12	≤4	≤4
HDL Cholesterol	≤13	≤4	≤5

Performance goals are based on total error. Bias and precision estimates are conditions consistent with goals for TE.

National Cholesterol Education Program (NCEP)

Второй подход определения требований к аналитическому качеству основаны на:

(Миланская конференция, ноябрь 2014 года)

Компонентах биологической вариации аналитов:

- широкий перечень аналитов
- включает аналитическую и биологическую вариабельность аналитов
- требуется пересмотр базы данных по биологической вариации с научной обоснованностью

База данных требований по биологической вариации аналитов (TEa, %)

Тест	C. Ricos**	EuBIVAS*
АЛТ	27.5	14.4
АСТ	16.7	13.4
Билирубин общий	26.9	28.3
Кальций общий	2.6	2.3
Мочевина	15.6	16.4
Креатинин	8.9	7.1
Магний	4.8	3.9
Калий	5.6	4.7
Белок общий	3.6	3.3
Натрий	0.7	0.8

- *The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) European Biological Variation Study (EuBIVAS) (2017-2018 гг)
- **C. Ricos

База данных требований по биологической вариации аналитов

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

<http://www.qcnet.com/Portals/0/PDFs/BV/Values1Final.pdf>

Biological Variation Values

Desirable Analytical Quality Specifications for Imprecision, Bias and Total Error Upon Biological Variation

The following values are provided as a service to Bio-Rad Customers and are based upon desirable performance. The values are derived from Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minichela J, Perich C, Simon M. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress" Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500. These values are updated/modified with the most recent specifications made available in 2014. *(denotes updated values)

S = serum; U = urine; P = plasma; B = blood

CV_w = within-subject biological variation; CV_b = between-subject biological variation; Imp = imprecision; TE_a = total allowable error

	ANALYTE	BIOLOGICAL VARIATION		DESIRABLE SPECIFICATIONS			
		CV _w	CV _b	Imp (%)	Bias (%)	TE _a (%) p<0.05	TE _a (%) p<0.01
S	11-Deoxycortisol	21.3	31.5	10.7	9.5	27.1	34.3
S	17-Hydroxyprogesterone	19.6	50.4	9.8	13.5	29.7	36.4
U	5-HIAA concentration, 24 h	20.3	33.2	10.2	9.7	26.5	33.4
S	5'Nucleotidase	23.2	19.9	11.6	7.6	26.8	34.7
S	α1-Acid glycoprotein	11.3	24.9	5.7	6.8	16.2	20.0
S	α1-Antitrypsin	5.9	16.3	3.0	4.3	9.2	11.2
S	α1-Globulin	11.4	22.6	5.7	6.3	15.7	19.6
S	α2-Globulins	10.3	12.7	5.2	4.1	12.6	16.1
U	α1-Microglobulin	33.0	58.0	16.5	16.7	43.9	55.1
S	α2-Macroglobulin	3.4	18.7	1.7	4.8	7.6	8.7
P	α-Aminobutyric Acid (AABA)	24.7	32.3	12.4	10.2	30.5	38.9
S	α-Amylase	8.7	28.3	4.4	7.4	14.6	17.5
U	α-Amylase	94.0	46.0	47.0	26.2	103.7	135.7
S	α-Amylase, pancreatic	11.7	29.9	5.9	8.0	17.7	21.7
S	Acid phosphatase (ACP)	8.9	8.0	4.5	3.0	10.3	13.4
P	Activated partial thromboplastin time	2.7	8.6	1.4	2.3	4.5	5.4
S	Adenosine Deaminase (ADA)	11.7	25.5	5.9	7.0	16.7	20.6
P	Adiponectin	18.8	51.2	9.4	13.6	29.1	35.5
S	AFP	12.2	45.6	6.1	11.8	21.9	26.0
P	Alanine	14.7	55.8	7.4	14.4	26.6	31.6
S	* Alanine aminotransferase	19.4	41.6	9.7	11.5	27.5	34.1
S	* Albumin	3.2	4.75	1.6	1.4	4.1	5.2
U	* Albumin	35	35	17.5	12.4	41.2	53.1
U	Albumin: Creatinine Ratio	30.5	32.5	15.3	11.1	36.3	46.7
S	Aldosterone	29.4	40.1	14.7	12.4	36.7	46.7
U	* Aldosterone concentration, 24 h	39.4	40.1	19.7	14.1	46.6	60.0

Третий подход определения требований к аналитическому качеству основаны на:

(Миланская конференция, ноябрь 2014 года)

Современном (лучшем) качестве лабораторий, т.е. соответствовать качеству измерений большинства лабораторий, использующие такой же метод измерения аналита («state-of-the art» - «достигнутый, согласованный, консенсусный уровень аналитического качества»)

Требования к качеству измерений измерений большинства лабораторий, - «state-of-the art»

MONTHLY CLINICAL CHEMISTRY

LABORATORY REF. NO. 30483 I/D

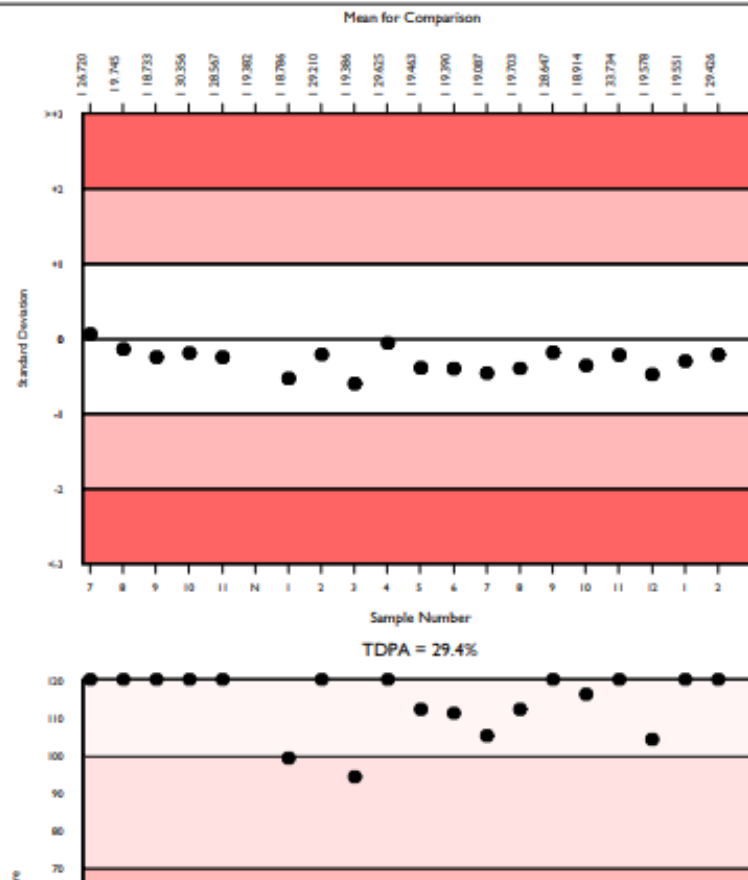
CYCLE 16 SAMPLE 2 25/02/2019

Bilirubin, Direct, umol/l

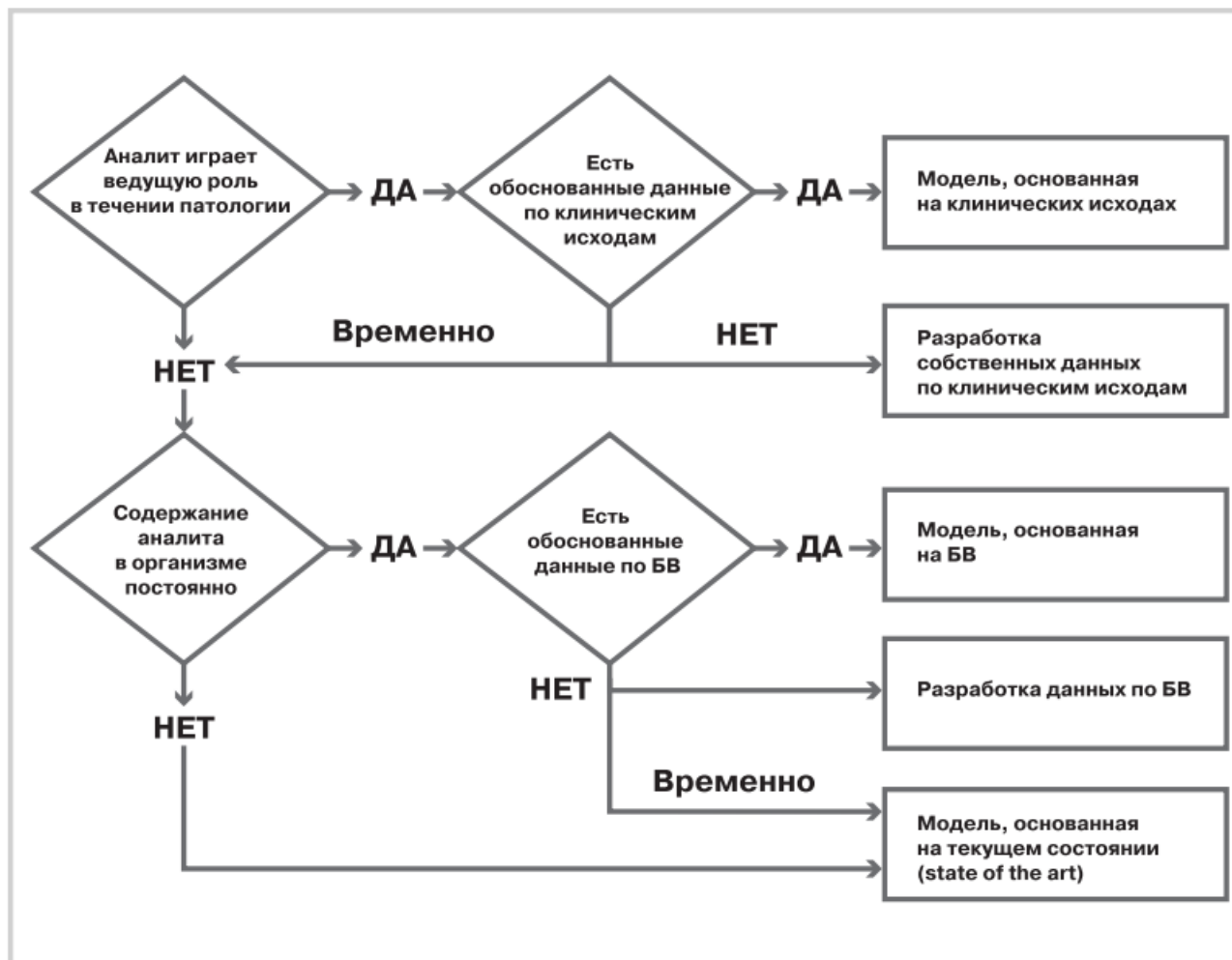
	N	Mean	CV%	U _m	SDPA	Exc.
□ All Methods	4061	26.432	17.8	0.09	4.72	315
■ Diazo with Dichloroaniline	380	28.629	8.5	0.16	5.12	47
■ Abbott Architect c systems	139	29.426	3.8	0.12	5.26	19

▲ Your Result	28.300	SDI RMSDI	-0.21 -0.34
■ Mean for Comparison	29.426	TS RMTS	120 114
		%DEV RM%DEV	-3.8 -6.1

Acceptable limits derived from Biological Variation	44.5 %
Acceptable limits of performance for RIQAS	29.40 %



Алгоритм определения модели требований к качеству, подходящей конкретному анализу



Аналитический этап

Аналитический этап лабораторного исследования включает в себя:

- хранение и подготовку пробы к измерению
- калибровку аналитической системы
- измерение лабораторного показателя в аналитической серии, в пробах пациентов и контрольных материалах
- оценку приемлемости полученных результатов.

Аналитическая система (ГОСТ 53133.2-2008)

Включает в себя:

- совокупность приборов (включая программное обеспечение)
- калибраторов
- реагентов
- расходных материалов, необходимых для выполнения измерения аналита.

Нормативные документы РФ

- Приказ МЗ РФ от 07.02.2000 №45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения российской федерации»
- Приказ МЗ РФ от 26.05.2003 №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов»

Нормативные документы РФ

- ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» (п. 4.1.5 «руководство лаборатории должно нести ответственность за разработку, внедрение, поддержание и улучшение системы управления качеством», включая «назначение ответственного по качеству»)
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53022.2-2008 «Требования к качеству клинических лабораторных исследований», часть 2 «Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность)»

Нормативные документы РФ

- ГОСТ Р 53133.1-2008 Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допустимых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях
- ГОСТ Р 53133.2-2008 Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов
- ГОСТ Р 53133.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований

Нормативные документы РФ

- МР «Планирование аналитического качества количественных лабораторных исследований с использованием коммерческих контрольных материалов», М.2013, И.А. Арефьева, М.М. Федорова, А.В. Мошкин
- Предложения (практические рекомендации) по внутреннему контролю качества и безопасности деятельности медицинской лаборатории. ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора, 2018 г.

Оценка качества лабораторных исследований

ВКК

Оценка влияния за состоянием переменных факторов:

- ✓ Изменение лотов реагентов, калибраторов, расходных материалов
- ✓ Обслуживание анализаторов, работа персонала на анализаторах

ВОК

Оценка влияния за состоянием постоянных факторов:

- ✓ Аналитическая система
- ✓ Прослеживаемость калибровки
- ✓ Выбор условий среды работы аналитической системы (время, температура, объемы)

ВКК и ВОК взаимодополняют, но не заменяют друг друга!

п. 3.11 ГОСТ Р ИСО 15189-2015

Контрольный материал

- (control material) - это однородный материал человеческого или животного происхождения, или искусственный материал, приближающийся, насколько это возможно, по своим наиболее существенным свойствам к исследуемому биологическому материалу пробы, и, предназначенный для оценки качества измерений аналитов в пробах пациентов, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций. (ГОСТ Р 53133.2-2008, п. 3.11)
- Результат измерения контрольного материала используется для оценки погрешности измерения лабораторного показателя в пробах пациентов

Виды контрольного материала

- Аттестованный контрольный материал
- Неаттестованный контрольный материал

Контрольный материал нельзя использовать одновременно в качестве калибровочного материала!

Порядок проведения ВКК

1. Оценка внутрисерийной воспроизводимости методики (сходимости результатов измерений). Проводят при внедрении новой методики или изменении принципа аналитического измерения.
2. Оценка систематической погрешности (правильности) и общей воспроизводимости методики (установочные серии), построение контрольных карт.
3. Проведение оперативного (текущего) контроля качества результатов лабораторных исследований в каждой аналитической серии.

Контрольные правила Вестгарда



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

Периодичность проведения контрольных измерений

- Ежедневное проведение анализа контрольных материалов нормального и патологического уровня для каждого анализита
- Если тест стабилен менее 24 часов или появились факторы, способные повлиять на его стабильность, контрольные материалы необходимо исследовать чаще

Общая допустимая аналитическая ошибка (TEa)

- Интегральная характеристика требований к качеству, установленная в данной лаборатории

или

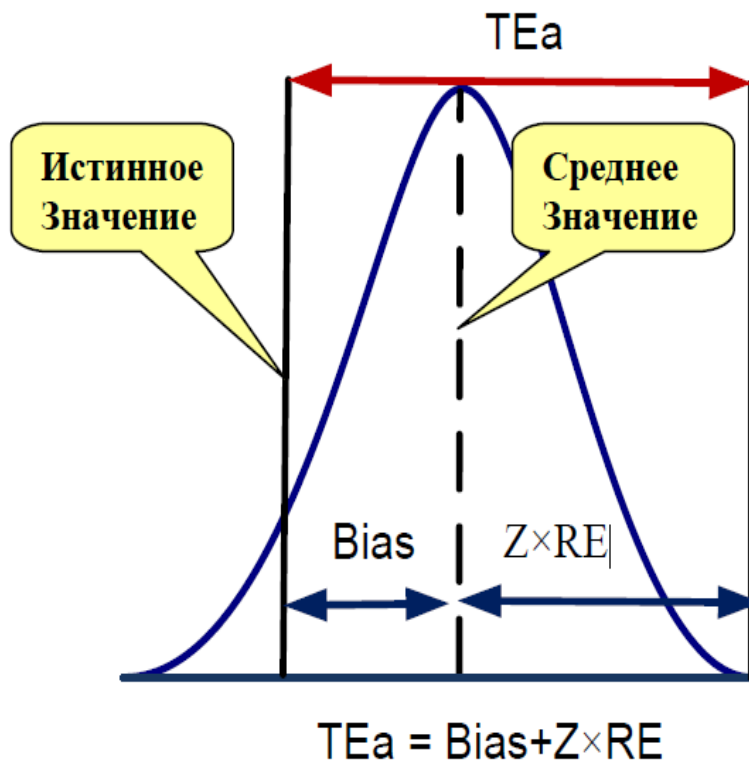
- Получена на основе информации о биологической вариации

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

CLIA <http://www.westgard.com/clia.htm>

• RiliBÄK [http:// www. westgard.com/rilibak.htm](http://www.westgard.com/rilibak.htm)

Общая допустимая аналитическая ошибка (TEa)



- Bias-смещение
- Z-значение, обеспечивающее приемлемый 95 % доверительный интервал для RE и составляет 1,96
- RE-это коэффициент вариации (CV)
- $TEa = Bias + 1,96 * CV\%$

Предварительная оценка достигнутого качества на основе биологической вариации

- TEa (%) - определяется на основе биологической вариации (<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>)
- CVa (%) - желательно использовать долгосрочное CV 50 контрольных измерений по данным ВКК
- В (%) – в диапазоне принятия клинического решения, предоставленное ВОК.
- Проведение сигмаметрии: $\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{B}) / \text{CVa}$

Три уровня требований к аналитическому качеству на основе биологической вариации

(МР «Планирование аналитического качества количественных лабораторных исследований с использованием коммерческих контрольных материалов», М.2013, И.А. Арефьева, М.М. Федорова, А.В. Мошкин)

УРОВЕНЬ ТРЕБОВАНИЙ		
Минимальный	Приемлемый	Оптимальный
$CV(\max) < 0,75 \times CV_i$	$CV(\max) < 0,5 \times CV_i$	$CV(\max) < 0,25 \times CV_i$
$B(\max) < 0,375 \times (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$	$B(\max) < 0,25 \times (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$	$B(\max) < 0,125 \times (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$
$TEa(\max) < 0,375 \times (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2} + 1,65 \times (0,75 \times CV_i)$	$TEa(\max) < 0,25 \times (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2} + 1,65 \times (0,5 \times CV_i)$	$TEa(\max) < 0,125 \times (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2} + 1,65 \times (0,25 \times CV_i)$

CV_i – коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации

CV_G – коэффициент межиндивидуальной биологической вариации

B_{макс} – целевое значение смещения

CV_{макс} – целевое значение коэффициента общей аналитической вариации

Требования к аналитическому качеству на основе биологической вариации

5 Оперативный внутрилабораторный контроль качества

Оперативный внутрилабораторный контроль качества

Данные за период с: 01.03.2019 по: 04.04.2019 отображать последние [] точек за период

По отделам: [] По анализаторам: Architect c8000-2 По тестам: []

Отбор серии: анализатор-тест-лот анализатор-лот-тест

Хатт= 2,25 Хуст= 2,217
SDхатт= 0,057 SDуст= 0,048

Хточ= 2,25 Хтек= 2,25
SDточ= 0,057 SDтек= 0,057

Открыть историю изменения значений...

Статистические данные всех точек серии за установленный период:
Точек в серии (кроме брака): 30
X= 2,232 V= -0,8 по CV: оптимальный
SD= 0,07 Sigma= 8,288 Уровень по В: оптимальный
CV= 3,136 % TEa= 5,347 % по TEa: оптимальный
Установить X и SD как Хтек и SDтек...

Анализаторы	Тесты	Контрольный материал	Лот	Уровень	Срок годности	Дата деактивации	N л/п	Дата	Значение	Положение точки	Брак	Причина отбра...	Комментарий	Критическ...	Предупре...
Architect c8000-2	ASLO	Lyphocheck Assayed Chemistry Control	26431	Уровень1	25.02.2020		17у...	01.03.2019 8:49:40	2,21	-0,702 SD	<input type="checkbox"/>				
	АПТ	Lyphocheck Assayed Chemistry Control	26432	Уровень2	29.02.2020		18у...	04.03.2019 9:18:44	2,17	-1,404 SD	<input type="checkbox"/>				
	Амилаза общая						19у...	05.03.2019 10:54:42	2,29	0,702 SD	<input type="checkbox"/>				
	Амилаза панкреатическая						20у...	06.03.2019 9:42:39	2,25	0 SD	<input type="checkbox"/>				
	АСТ						1	07.03.2019 9:39:33	2,3	0,877 SD	<input type="checkbox"/>				
	Билирубин общий						2	07.03.2019 11:27:29	2,36	1,93 SD	<input type="checkbox"/>				
	Билирубин прямой						3	11.03.2019 9:03:39	2,15	-1,754 SD	<input type="checkbox"/>				
	Глюкоза						4	12.03.2019 10:17:14	2,18	-1,228 SD	<input type="checkbox"/>				
	Креатинин						5	13.03.2019 10:00:52	2,15	-1,754 SD	<input type="checkbox"/>				
	Мочевая кислота						6	14.03.2019 10:06:24	2,27	0,351 SD	<input type="checkbox"/>				
	Мочевина						7	15.03.2019 9:24:37	2,18	-1,228 SD	<input type="checkbox"/>				
	Общий белок						8	18.03.2019 11:01:15	2,22	-0,526 SD	<input type="checkbox"/>				
	РФ						9	19.03.2019 11:34:14	2,08	-2,982 SD	<input type="checkbox"/>				
	СРБ						10	19.03.2019 12:36:28	2,09	-2,807 SD	<input type="checkbox"/>				
	Триглицериды							19.03.2019 12:57:58	2,02	-4,036 SD	<input checked="" type="checkbox"/>	1x3s		✓	
	Ферритин						11	19.03.2019 14:55:55	2,25	0 SD	<input type="checkbox"/>				
	Холестерин HDL							20.03.2019 10:03:46	2,06	-3,509 SD	<input checked="" type="checkbox"/>	1x3s		✓	
	Холестерин LDL						12	20.03.2019 11:27:22	2,21	-0,702 SD	<input type="checkbox"/>				
	Холестерин общий						13	21.03.2019 10:02:29	2,25	0 SD	<input type="checkbox"/>				
	Щелочная фосфатаза						14	22.03.2019 9:42:02	2,39	2,456 SD	<input type="checkbox"/>				
							15	25.03.2019 9:41:24	2,28	0,526 SD	<input type="checkbox"/>				
							16	26.03.2019 9:39:33	2,26	0,175 SD	<input type="checkbox"/>				
							17	27.03.2019 9:59:50	2,29	0,702 SD	<input type="checkbox"/>				
							18	27.03.2019 11:04:17	2,25	0 SD	<input type="checkbox"/>				
							19	28.03.2019 9:25:03	2,2	-0,877 SD	<input type="checkbox"/>				
							20	29.03.2019 9:25:41	2,27	0,351 SD	<input type="checkbox"/>				
							21	01.04.2019 9:29:55	2,24	-0,175 SD	<input type="checkbox"/>				
							22	02.04.2019 9:29:33	2,27	0,351 SD	<input type="checkbox"/>				
							23	02.04.2019 9:29:33	2,27	0,351 SD	<input type="checkbox"/>				
							24	03.04.2019 9:17:26	2,25	0 SD	<input type="checkbox"/>				
							25	03.04.2019 9:17:26	2,25	0 SD	<input type="checkbox"/>				

Предварительная оценка достигнутого качества на основе расчета Sigma

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

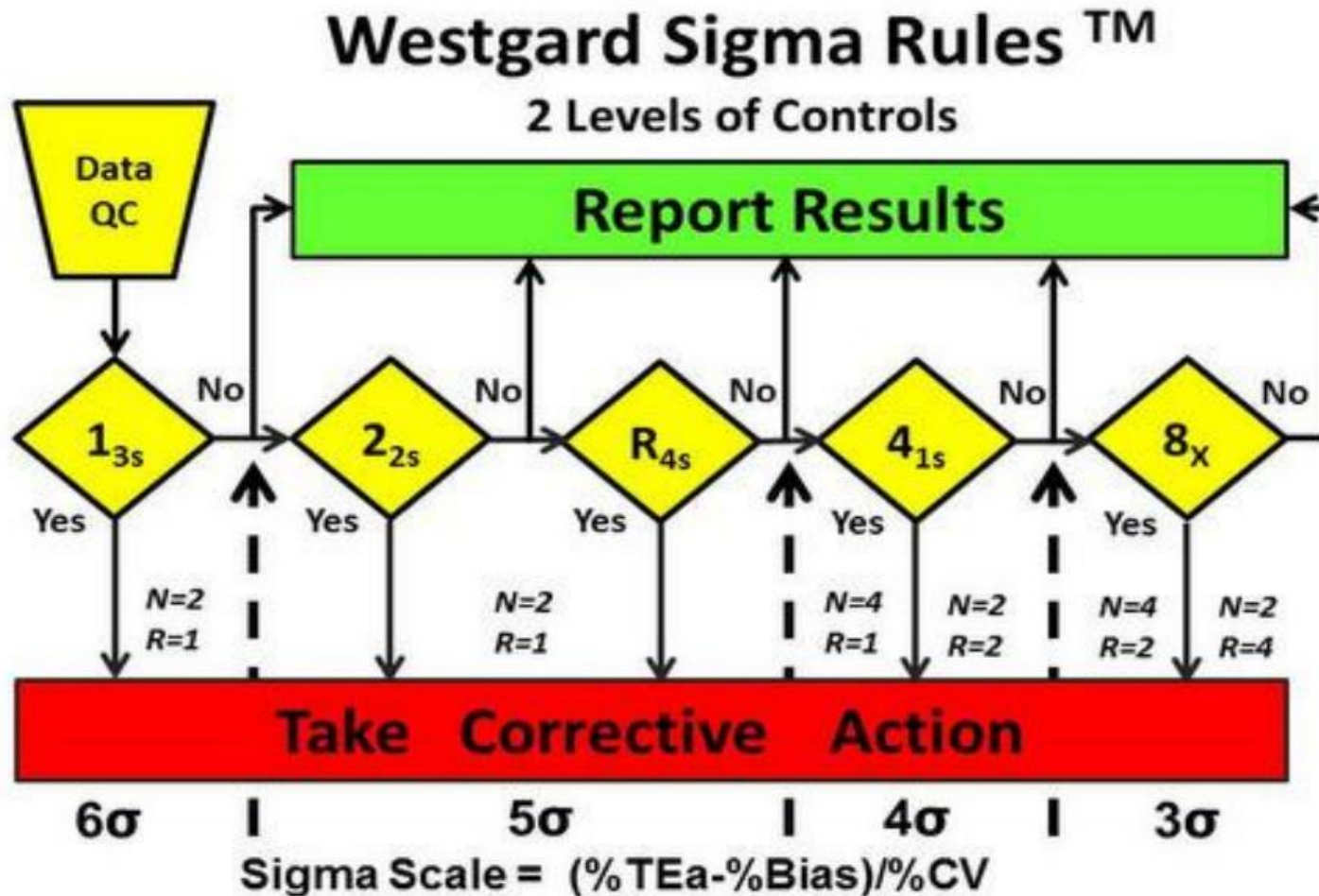
- TEa (%) - определяется на основе биологической вариации (<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>)
- CVa (%) - желательно использовать долгосрочное CV 50 контрольных измерений по данным ВКК
- B (%) – в диапазоне принятия клинического решения, предоставленное ВОК.

Методология «шесть сигм»

- Концепция улучшения качества лабораторных исследований посредством анализа данных с применением статистических методов
- Направлена на минимизацию дефектов
- Методология Шесть Сигм может применяться там, где результаты работы процесса могут быть измерены
- Предполагает создание специальных рабочих групп, осуществляющие проекты по устранению проблем и совершенствованию процессов

- 6 Sigma — правило 1 3S и 2 постановки контрольного материала (КМ) в каждой серии ($N=2$, $R=1$);
- 5 Sigma — правила 13S, 22S, R4S и 2 постановки КМ в каждой серии ($N=2$ $R=1$);
- 4 Sigma — правила 13S, 22S, R4S, 41S и 4 постановки КМ в каждой серии ($N=4$ $R=1$) или 2 постановки КМ в каждой из 2 серий ($N=2$ $R=2$);
- Sigma <4 — добавляется правило 8x и 4 постановки КМ в каждой из 2 серий ($N=4$ $R=2$) или 2 постановки КМ в каждой из 4 серий ($N=2$ $R=4$)

Применение методологии «шесть сигм» для характеристики и планирования

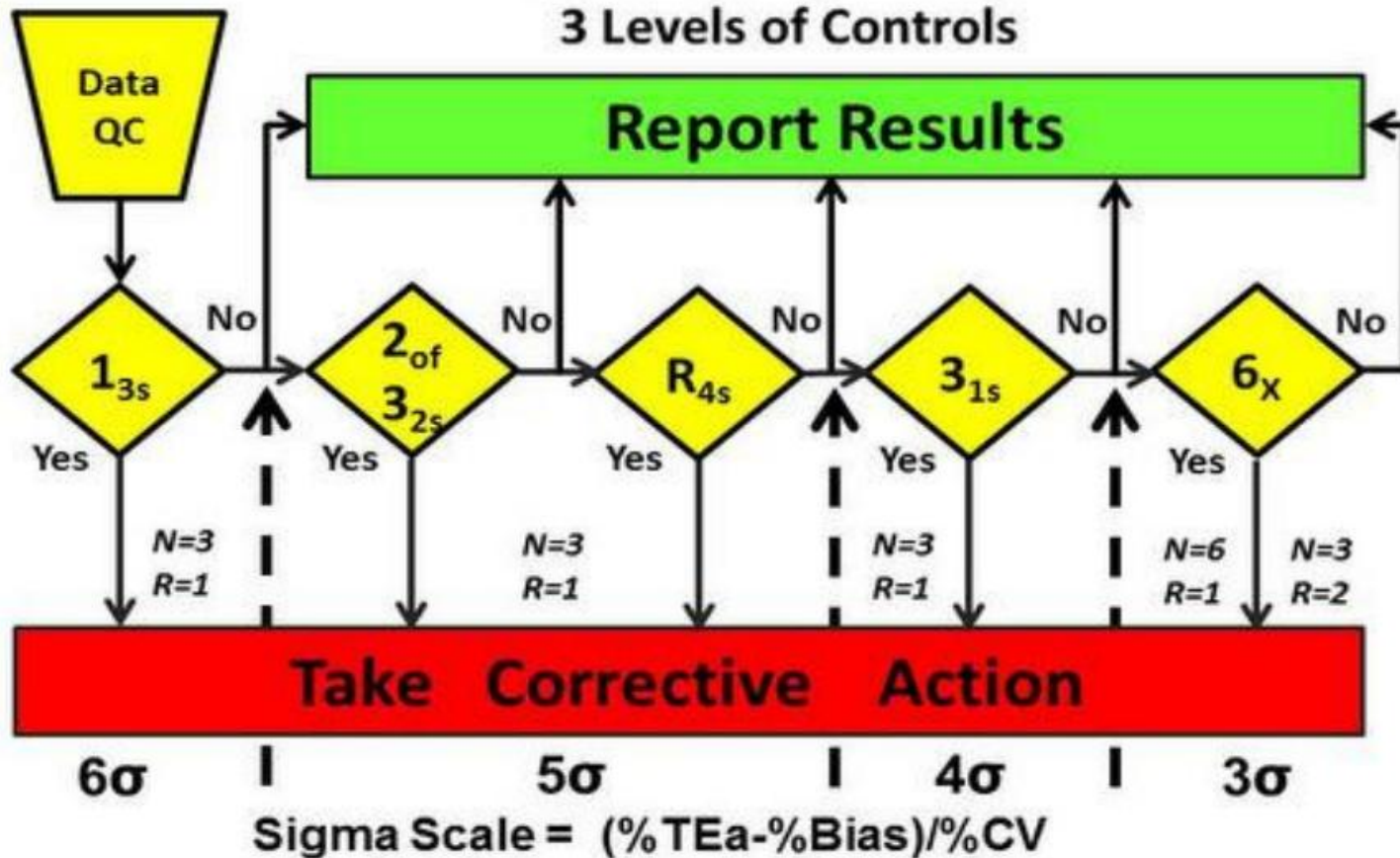


Применение методологии «шесть сигм» для характеристики и планирования

аналитического качества

Westgard Sigma Rules™

3 Levels of Controls



Определение требований к качеству проблемных аналитов

- Отказываемся от определения требований к качеству на основе биологической вариации
- Переходим к созданию требований от «достигнутого аналитического качества»
- Фиксируем достигнутый долгосрочный CV_a и сравниваем его с $CV_{\text{произв}}$
- Достигнутый долгосрочный CV_a сравниваем с результатами ВОК.

5.6.3 Межлабораторные сличения ГОСТ Р 15189 - 2015

- Лаборатория должна участвовать в программе (программах) межлабораторных сличений (таких как программы внешней оценки качества или программы тестирования профессиональной компетентности) соответственно исследованиям и интерпретациям результатов исследований.
- Лаборатория должна отслеживать результаты программ межлабораторных сличений и участвовать в осуществлении корректирующих действий, когда predetermined критерии не выполнены.

5.6.3 Межлабораторные сличения ГОСТ Р 15189 - 2015

- Лаборатория должна включить пробы межлабораторных сличений в рабочий поток, насколько это возможно, таким же способом, как и пробы пациентов
- Пробы межлабораторных сличений должны быть исследованы тем персоналом, который обычно исследует пробы пациентов, с применением тех же методик, которые применяются для исследования проб пациентов

Критерии выбора внешней оценки качества

- Наличие адекватной группы сравнения (не менее 20, а желательно и больше)
- Частота проведенных исследований (желательно 12 образцов в год, с упором на зону принятия клинического решения)
- Уровень концентраций аналитов должен приближаться к клинически значимым
- Оперативность предоставления отчетов и их форму (желательно, чтоб отчеты были доступны в течение недели от момента их отправления)

Выводы:

- Качеством следует управлять объективным и количественным способом, поэтому необходимо создать систему управления качеством лабораторных исследований.
- Определить требования к качеству каждого анализа.
- Необходимо планировать качество лабораторных исследований и несомненно его улучшать.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

