



**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**ОСНОВЫ СТАТИСТИКИ
И МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Методические рекомендации
(№ 18)**



Москва – 1997

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

"Согласовано"
Председатель УМС
Комитета здравоохранения г. Москвы

Л.Г. Костомарова
07 июля 1997 г.

"Утверждаю"
Председатель
Комитета здравоохранения г. Москвы

А.П. Сельцовский
07 июля 1997 г.

ОСНОВЫ СТАТИСТИКИ
И МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Методические рекомендации
(№ 18)

Главный специалист по клинической лабора-
торной диагностике Комитета здравоохра-
нения г. Москвы

К.М. Тительман
20 июня 1997 г.

Москва – 1997

Учреждение-разработчик: Акционерное общество "Аналитика".

Составители: Т.А. Куликова; канд. хим. наук Е.С. Новикова; И.В. Прищепа;
канд. тех. наук М.И. Прищепа.

Рецензенты: гл. спец. по клинич. лабораторной диагностике МЗ РФ проф.
В.В. Долгов; гл. спец. по лабораторному делу Комитета здравоохра-
нения г. Москвы, канд. мед. наук. К.М. Тительман.

Предназначение: для врачей-лаборантов.

"Главная задача лаборатории – предоставление врачам-клиницистам надежных качественных и количественных результатов исследований проб пациентов. Поэтому все лаборатории должны иметь систему контроля и поддержания качества их работы."

(Всемирная организация здравоохранения)

"Ведение контроля качества является долгом лабораторного персонала по отношению к больному"

(Международная федерация по клинической химии)

1. Основные термины и понятия математической статистики

Даже самые лучшие аналитические методы определения концентрации веществ в пробах не дают одинакового результата при повторных измерениях. Всегда существует некоторый разброс результатов вокруг среднего значения. Это происходит из-за того, что любая процедура измерения включает ряд шагов (измерение оптической плотности, дозирование, пробоподготовка, инкубация и т.д.) и на каждом из них может возникнуть ошибка, которая изменит конечный результат. Результат измерения, таким образом, содержит вклады всех этих ошибок. Заранее неизвестно, куда и на сколько сдвинется из-за этого конечный результат измерения. Ошибка такого рода называется случайной.

Второй важный момент, который следует принять во внимание, – ни один аналитический метод не дает абсолютно правильных результатов, т.е. без систематического (постоянного) сдвига относительно истинной величины, даже если получать результаты, вычисляя среднее большей серии повторных измерений. Такие ошибки называются систематическими ошибками.

Наличие случайных и систематических ошибок при всех измерениях, проводимых в лаборатории, является причиной, по которой требуется обязательное проведение контроля качества. Ниже перечислены основные определения и статистические формулы, которые используются при этой процедуре.

Воспроизводимость – совпадение результатов повторных измерений одной и той же пробы.

Для численной оценки воспроизводимости используется такое понятие математической статистики, как "стандартное отклонение" или "среднеквадратическая ошибка". Чем больше стандартное отклонение, тем хуже воспроизводимость. Поэтому более пра-

вильным было бы для численной оценки совпадения результатов повторных измерений употреблять термин "невоспроизводимость".

"П р а в и л ь н о с т ь" – совпадение среднего результата серии повторных измерений и истинного значения.

Точно так же, как и в случае с воспроизводимостью, более правильным для оценки разницы между средним в серии повторных измерений и истинным значением являлось бы использование термина "неправильность". Эту величину можно также назвать "систематической ошибкой" или "постоянным сдвигом".

Нормальный закон распределения

Чтобы оценить, как именно распределены значения, полученные в серии повторных измерений, необходимо построить так называемую функцию плотности распределения. Ее можно построить следующим образом:

- ☛ Получить некоторое количество результатов повторных измерений.
- ☛ Весь диапазон между минимальным и максимальным полученным значениями разбить на интервалы равной длины.
- ☛ Из середины каждого интервала восстановить перпендикуляр с высотой, пропорциональной количеству значений, которые попали в данный интервал.
- ☛ Вершины перпендикуляров соединить между собой.

При использовании статистических методов в контроле качества измерений практически всегда предполагается, что полученные в серии повторных измерений величины действительно случайно отклоняются от среднего значения и распределены вокруг него в соответствии с так называемым нормальным законом (Гаусса). Функция плотности нормального распределения приведена на рис. 1.

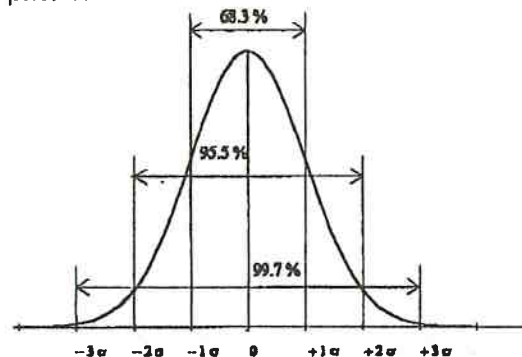


Рис. 1 График функции нормального (Гаусса) распределения

В действительности, функция такой гладкой и симметричной не бывает, но чем больше количество полученных результатов, тем ближе вид такой функции к идеальному.

Поясним вид этой функции. Например, проводится серия повторных измерений концентрации компонента в пробе. Исследование включает ряд последовательных шагов (дозирование пробы, реактивов, измерение оптической плотности и т.п.). Каждый шаг дает вклад в общую ошибку, которая сдвинет конечный результат в большую или меньшую сторону. При этом шансы того, что результат будет сдвинут относительно среднего, равны (нет причин полагать, что пипетки, например, больше "любят" завышать количество дозируемой жидкости, чем занижать). Шансы получить очень сильное отклонение от среднего малы: для этого надо, чтобы все или большинство действующих факторов сдвигали результат в одну и ту же сторону, что маловероятно. Наиболее вероятен случай, когда все факторы более или менее уравновешивают друг друга, поэтому большинство значений находится близко к среднему.

Нормальное распределение имеет 3 важные характеристики: среднее значение ($X_{\text{ср}}$), стандартное отклонение или среднеквадратическая ошибка (σ) и коэффициент вариации.

Стандартное отклонение вычисляется по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - X_{\text{ср}})^2}{N - 1}}$$

где σ – среднеквадратическая ошибка (стандартное отклонение);

X_i – результат i -го измерения;

$X_{\text{ср}}$ – среднее значение;

N – количество результатов.

Расчет стандартного отклонения при использовании калькуляторов удобнее производить по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N X_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^N X_i)^2}{N}}{N - 1}}$$

Применяется эта величина для оценки воспроизводимости при повторных измерениях. Чем она больше, тем хуже воспроизводи-

мость измерений, т.е. тем большая разница может получиться между результатами повторных измерений одной и той же пробы).

Нужно запомнить следующее: если при проведении серии повторных измерений систематическая ошибка не менялась, то отклонение полученных результатов от среднего значения является случайным и результаты распределяются по нормальному закону. При этом 68,3% всех полученных значений отклоняются от среднего в одну или в другую сторону на величину не более 1σ ; 95,5% – не более чем на 2σ ; 99,7% – не более чем на 3σ , т.е. в среднем только один результат из 3 может отклоняться от среднего значения более, чем на σ ; только один результат из 20 последовательных – более, чем на 2σ и только 1 из 333 последовательных результатов может отклоняться от X_{cp} более, чем на 3σ . Этот факт нам понадобится для понимания правил анализа контрольных карт.

Коэффициент вариации ($CV\%$; измеряется в процентах) равен стандартному отклонению (σ), деленному на среднее значение (X_{cp}) и умноженному на 100, т.е. коэффициент вариации – это стандартное отклонение, выраженное в процентах от среднего значения. Коэффициент вариации более легок для восприятия, чем стандартное отклонение.

Рассмотрим соотношение между систематической и случайной ошибками. Систематическая ошибка присутствует систематически, при каждом измерении и всегда сдвигает получаемый результат в одну и ту же сторону. Средний результат при этом тоже сдвигается туда же. При этом воспроизводимость результатов может быть хорошей или плохой. Соотношение систематической и случайной ошибок показано на рис. 2. Систематическая и случайная составляющие полной ошибки между собой никак не связаны. Воспроизводимые результаты могут быть неправильными, а правильные – плохо воспроизводимыми. Наглядно все возможные варианты соотношения случайной и систематической ошибок представлены на рис. 3.

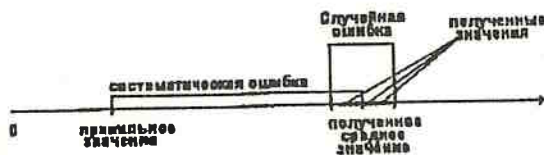


Рис. 2. К понятиям систематической и случайной ошибок



Рис. 3. Варианты соотношения случайной и систематической ошибок

Отклонение единичного измерения от правильного значения является результатом суммарного воздействия систематической и случайной ошибок.

2. Внутрिलाбораторный контроль качества

2.1. Основные принципы и этапы внутрिलाбораторного контроля качества

Внутрिलाбораторный контроль качества предполагает контроль за всеми процедурами лабораторного исследования биоматериалов на всех его этапах, начиная с подготовки пациента и кончая использованием результатов в клинике. В соответствии с этим, контроль качества включает следующие этапы:

Преаналитический этап. Контролю подлежат процедуры: подготовка пациента, сбор биоматериала, идентификация проб, первичная обработка проб, использование консервантов, транспортировка проб, хранение проб до анализа.

Аналитический этап. Контролю подлежат дозирование, проведение реакции (перемешивание, термостатирование, время реакции и т.п.), измерение (фотометрирование, флуориметрирование, счет клеток и т.п.), расчет результатов, перенос от пробы к пробе и др.

Постаналитический этап. Контролю подлежат оформление бланка с результатами, оценка результата, доведение результата до сведения лечащего врача.

Аналитический этап внутрилабораторного контроля качества подразделяется на:

– превентивный контроль – установление аналитических характеристик метода и мер по поддержанию их на должном уровне (т.е. как надо работать, чтобы получать точные результаты);

– оперативный контроль – анализ результатов и контроль измерительных средств сразу же после расчета результатов (например, контроль оптической плотности, контроль калибровки, контроль температуры инкубатора и/или измерительной кюветы и т.п.);

– ретроспективный или статистический контроль – ведение контрольных карт и анализ качества работы лаборатории по ним.

Превентивный контроль качества заключается в предварительном исследовании еще до ввода метода в рутинный анализ следующих аналитических характеристик метода:

– воспроизводимость (случайная составляющая полной ошибки результата). При этом необходимо исследовать воспроизводимость в серии (которую иногда называют сходимостью), воспроизводимость между сериями (для лабораторий, выполняющих более одной серии в день) и воспроизводимость между днями;

– правильность (систематическая составляющая полной ошибки результата);

– аналитический диапазон (линейность);

– чувствительность и минимально определяемое количество;

– специфичность.

Если в лаборатории используются только коммерческие методы, то в инструкциях к методам указаны, как правило, аналитический диапазон, чувствительность и специфичность. Лаборатории требуется только принять их во внимание и учитывать при работе. В этом случае необходимо оценить только воспроизводимость и правильность, т.к. они зависят не только от используемого метода, но и от самой лаборатории (например, обученность и аккуратность персонала, условия окружающей среды и др.).

Если же лаборатория самостоятельно модифицирует коммерческий метод или использует самодельные реактивы, то она должна провести исследование всех вышеперечисленных характеристик.

Оперативный контроль подразумевает:

– контроль всех результатов измерения (например, оптических плотностей, флуоресценций и т.п.). Все результаты измерения должны уложиться в допустимый диапазон, обычно указанный в инструкции к прибору;

– контроль рассчитанных концентраций в пробах. Все концентрации должны уложиться в допустимый диапазон (аналитический диапазон) используемого метода;

– контроль результата измерения пробы с нулевой концентрацией (бланка). Результат измерения бланка должен уложиться в определенные границы, зависящие от используемого метода;

– контроль калибровки, например, ее крутизны (калибровка не должна быть слишком крутой или слишком пологой), характера (возрастающая или убывающая), результатов измерения стандартов (калибраторов) и т.п.;

– визуальный контроль воспроизводимости, если используются дубликаты;

– контроль вида кинетической зависимости (наклон, линейность и т.д.) при кинетических измерениях;

– контроль условий проведения реакции (температуры и т.п.).

Все конкретные требования для процедур оперативного контроля и перечень этих процедур должны быть сформулированы на этапе превентивного контроля качества.

2.2. Ретроспективный контроль качества

Основной задачей ретроспективного контроля качества является регулярный контроль воспроизводимости и правильности используемых методов с целью раннего выявления изменений их характеристик и поддержания этих характеристик на неизменном уровне.

Для того, чтобы контроль качества был эффективным, он должен быть быстрым, информативным, простым в выполнении и облегчающим принятие решений.

Одним из наиболее эффективных решений этих задач является ведение контрольных карт. Наиболее широко используются карта Шухарта (Лёви-Дженингса) и карта кумулятивных сумм (рис. 4, 5), примеры построения которых приводятся ниже. Для построения таких карт могут использоваться как результаты исследований контрольного материала, так и результаты исследований проб пациентов.

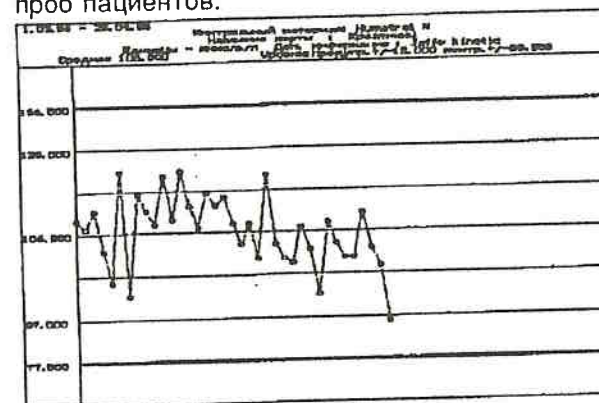


Рис. 3 Карта Шухарта

2.2.1. Карта Шухарта с использованием специальных контрольных материалов или слитой сыворотки (контроль правильности и воспроизводимости)

Измерение контрольного материала должно проводиться не менее одного раза в серию, а крупные лаборатории должны проводить измерение контрольного материала через каждые 20–30 проб пациентов. Обычно на карту наносят все контрольные результаты в по рядке их поступления. Крупные лаборатории, измеряющие контрольный материал более одного раза за серию, могут вести карту Шухарта по средним, т.е. наносить на карту среднее значение по всем измерениям данного контрольного материала в серии.

Каждый раз при получении новой партии контрольного материала (с другими значениями параметров) необходимо построить новую контрольную карту.

Последовательность построения карты Шухарта:

1. Измеряется 20–30 раз концентрация (или активность) исследуемого вещества в используемом контрольном материале, причем измерять надо так же, как это будет делаться в рутинном анализе, т.е. если будет проводиться одно измерение в день. Потребуется 20–30 дней, чтобы собрать нужное количество результатов. Если будут проводиться 2 измерения в день, то потребуется 10–15 дней и т.д.

2. По полученным результатам вычисляются среднее значение (C_{cp}), стандартное отклонение (σ) и $CV\%$.

3. Сильно отклоняющиеся от среднего значения результаты ("выбросы") могут сдвинуть среднее значение и увеличить стандартное отклонение. Поэтому, если после проведения расчета выясняется, что какой-либо результат отклоняется от среднего более чем на 3σ , он должен быть исключен из расчета. После этого среднее значение, стандартное отклонение и $CV\%$ должны быть перерассчитаны заново. Однако таких результатов должно быть не больше одного (см. раздел 1). Если же их больше, то надо выяснить причину, по которой это могло произойти.

4. Рассчитанный $CV\%$ надо сравнить с допустимым для данного параметра $CV\%$ (см. п. 2.2.5). Если рассчитанный $CV\%$ больше, то необходимо исследовать причины плохой воспроизводимости и устранить их.

5. Если в контрольном материале имеются аттестованное значение и допустимый интервал для данного метода, то рассчитанное среднее значение надо сравнить с аттестованным значением

(см. п. 2.2.6). Среднее значение не должно отклоняться от аттестованного значения более чем на половину допустимого значения σ (см. 2.2.5).

6. Рассчитываются предупредительные границы карты $C_{cp} - 2\sigma$, $C_{cp} + 2\sigma$, и контрольные границы $C_{cp} - 3\sigma$, $C_{cp} + 3\sigma$.

7. Теперь можно построить карту, нанеся C_{cp} в качестве центральной линии карты (ось X) и параллельно ей две предупредительные и две контрольные границы.

После этого можно начинать вести карту, т.е. наносить последующие результаты измерения концентрации или активности вещества в контрольном материале на график (см. рис. 4).

Если воспроизводимость и правильность проводимых измерений сохраняются на неизменном уровне, то все следующие результаты измерения контрольного материала должны подчиняться правилам, которые являются следствиями нормального закона распределения: получаемые результаты должны приблизительно поровну располагаться по обе стороны от среднего значения, не должны непрерывно возрастать или убывать и не должны очень сильно отклоняться от среднего значения. На основе этого были разработаны следующие правила интерпретации карты Шухарта:

"Строгие" правила:

1. Ни один из результатов не должен отклоняться от X_{cp} более чем на 3σ (только 1 из 333 последовательных результатов может "нарушить" это правило);

2. Два результата подряд не должны отклоняться от среднего значения X_{cp} более, чем на σ .

"Предупредительные" правила:

1. Два результата из последовательных 20 не должны отклоняться от среднего значения X_{cp} более чем на 2σ ;

2. Семь результатов подряд не должны лежать по одну сторону от среднего.

3. Семь результатов подряд не должны иметь тенденцию к возрастанию или убыванию.

4. Три результата подряд не должны отклоняться от среднего значения X_{cp} более чем на σ .

Если при нанесении на карту очередного результата происходит нарушение одного из "строгих" правил, то результаты всей серии не должны выдаваться лабораторией, пока не будут выявлены причина ошибки и ее возможные последствия при интерпретации результатов пациентов.

Если же нарушено одно из "предупредительных" правил, то результаты выдаваться могут, однако необходимо выявить причи-

ны, приводящие к изменению характеристик метода, пока ситуация еще не вышла из-под контроля.

Карта Шухарта позволяет контролировать как правильность, так и воспроизводимость метода.

Типичные примеры, когда ситуация выходит из-под контроля, приведены на рис. 5 а-е. На рис. 5а показан выход результата за 3σ , что свидетельствует о грубой ошибке при исследовании, либо о недопустимо резком изменении характеристик метода (правильности и (или) воспроизводимости).

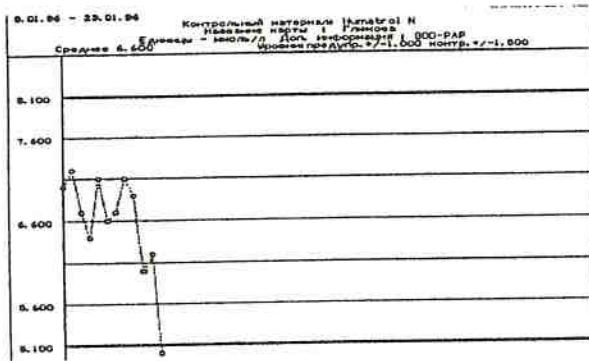


Рис. 5а. Выход точки контроля за границу.

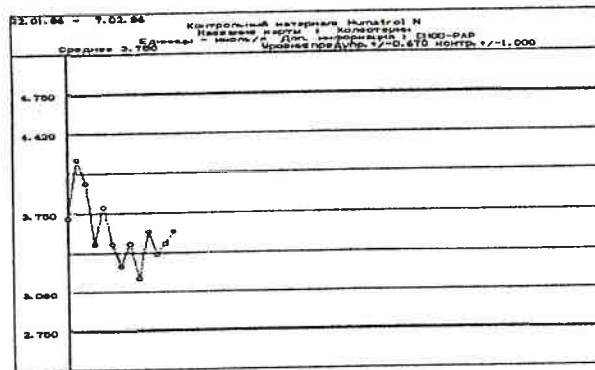


Рис. 5б. Последние 7 значений ниже среднего.

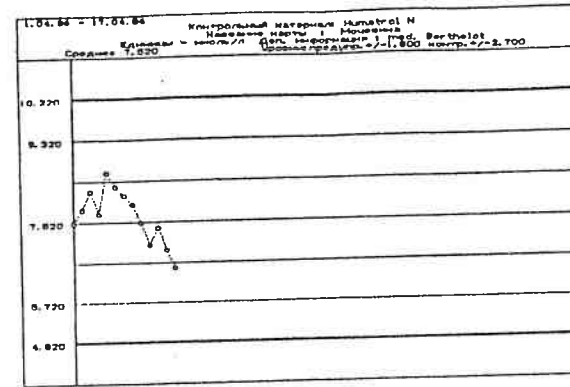


Рис. 5с. Тенденция к уменьшению у 7 последних значений.

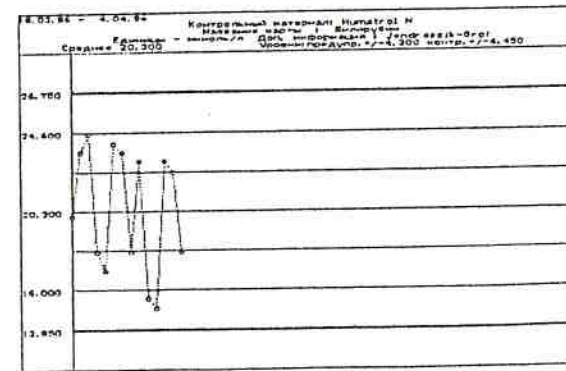


Рис. 5d. Плохая воспроизводимость при сохранении правильности

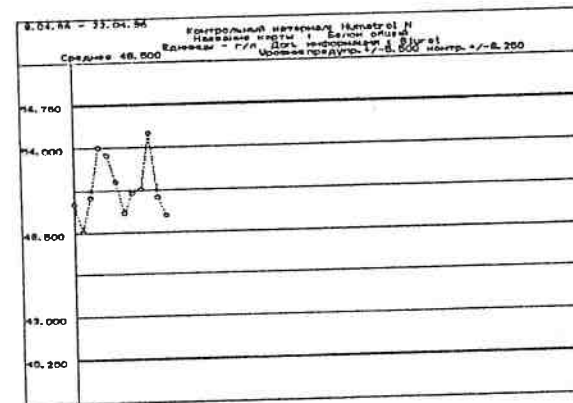


Рис. 5е. Плохая правильность.

На рис. 5d показан выход подряд двух результатов за 2σ , свидетельствующий о плохой воспроизводимости метода.

На рис. 5b – семь последовательно полученных результатов попали ниже среднего значения в карте.

На карте рис. 5c – семь значений показывают явную тенденцию к убыванию.

На рис. 5d карта показывает плохую воспроизводимость при сохранении правильности, а на рис. 5e – хорошую воспроизводимость при неудовлетворительной правильности (все значения расположены выше среднего).

Карта Шухарта с использованием средних значений строится так же, как это изложено выше. При этом для вычисления параметров карты (среднего значения, стандартного отклонения и $CV\%$) вместо однократных результатов измерения концентрации (или активности) используются средние за день значения результатов измерения концентрации в контрольном материале. Соответственно на карту ежедневно наносится среднее за день значение всех результатов исследования контрольного материала. Воспроизводимость на карте Шухарта по средним должна быть лучше, чем на карте по единичным значениям, а именно, коэффициент вариации, рассчитываемый из средних значений для 20–30 дней, должен быть меньше, чем допустимый $CV\%$ при однократных измерениях для данного параметра (см. п. 2.2.5). Этот коэффициент вариации рассчитывается по формуле:

$$CV\%_{\text{cp}} < \frac{CV\%_{\text{max}}}{\sqrt{n}}$$

где n – количество усредняемых результатов*

$CV\%_{\text{max}}$ – коэффициент вариации для однократных измерений*

$CV\%_{\text{cp}}$ – коэффициент вариации для средних значений.

2.2.2. Карта по дубликатам (контроль воспроизводимости)

В больших лабораториях, где ежедневное исследование какого-либо компонента представляет собой одну длинную серию (более 30 проб) или две и более отдельных серий измерений, однократное измерение контрольного материала за день может не дать представления о воспроизводимости результатов, т.к. может произойти существенное изменение воспроизводимости в течение одной длинной серии или с большей вероятностью между сериями.

Поэтому желательно включать исследование контрольных материалов как с нормальным, так и с патологическим уровнем содержания исследуемого компонента в каждую серию в течение дня и через каждые 20–30 проб в длинную серию.

При этих обстоятельствах, когда нанесение на карту всех результатов становится затруднительным, особенно для разных уровней концентраций компонента, предпочтительным становится ведение двух контрольных карт:

– карты Шухарта “по средним” для контроля правильности и воспроизводимости, в которой используются средние значения концентрации компонента в контрольном материале за день;

– карты по дубликатам (репликатам), или, точнее, карты разностей между результатами измерения дубликатов (репликатов). Будучи более компактными, карты по дубликатам позволяют обнаруживать изменение (ухудшение) воспроизводимости в течение дня и даже в течение серии измерений.

Для построения карты по дубликатам (репликатам) необходимо выполнить следующие действия:

1. Измерить ежедневно дважды (в дубликатах), трижды или более раз (так же, как это планируется делать при последующем ведении карты) концентрацию (активность) исследуемого компонента в контрольном материале. Такие ежедневные исследования контрольного материала в дубликатах (или репликатах) необходимо провести не менее 10–20 раз.

2. По полученным результатам вычисляется стандартное отклонение (σ) и $CV\%$.

3. Рассчитанное значение $CV\%$ надо сравнить с допустимым для данного параметра $CV\%$ (см. п. 2.2.5). Если оно больше, то необходимо исследовать причины плохой воспроизводимости и устранить их.

4. За каждый день рассчитать разность между полученными в этот день результатами измерения дубликатов контрольного материала (разность берется по модулю). Если измерения проводились в репликатах, то рассчитывается средняя за день разность между последовательными измерениями контрольного материала (также по модулю). Например, если измерили контрольный материал три раза за серию (три репликаты) и получили результаты 5,6; 5,55 и 5,61 ммоль/л, то рассчитывается разность между первым и вторым результатом ($|5,6 - 5,55| = 0,05$), вторым и третьим результатом ($|5,55 - 5,61| = 0,06$). Находится средняя разность за день: $(0,05 + 0,06)/2 = 0,055$.

5. По полученным ежедневным разностям (или средним разностям) рассчитать среднюю за период разность между дубликатами (репликатами).

6. Рассчитать предупредительную и контрольную границы, умножив среднюю за период разность между дубликатами (репликатами) на коэффициенты, приведенные в табл. 1. Например, при измерении контрольного материала трижды в день (три репликаты) в течение 15 дней, получилась средняя за 15 дней разность 0,07 ммоль/л. Значит, предупредительная граница составит $0,07 \times 1,95 \sim 0,14$ ммоль/л, контрольная граница – $0,07 \times 2,39 \sim 0,17$ ммоль/л.

Таблица 1

Коэффициенты расчета предупредительной и контрольной границ

Количество ежедневных репликатов	Коэффициент для границы	
	предупредительной	контрольной
2 (дубликаты)	2,45	3,22
3	1,95	2,39
4	1,76	2,14
5	1,66	1,98
6	1,59	1,88
7	1,54	1,80
8	1,51	1,75
9	1,48	1,71
10	1,45	1,68

7. Теперь можно построить карту, нанеся одну предупредительную и одну контрольную границу параллельно оси X (рис. 6). Ось X будет соответствовать нулевой разности.

После этого рассчитываемые ежедневно значения разности между дубликатами (также по модулю) или средние за день разности между репликатами (также по модулю) наносятся на эту карту.

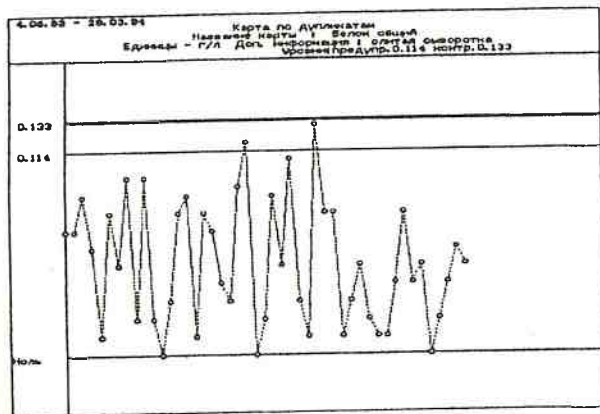


Рис. 6. Карта по дубликатам.

Правила интерпретации карты по дубликатам.

"Строгие" правила:

1. Ни одна из разностей не должна выходить за контрольную границу.
2. Две разности подряд не должны выходить за предупредительную границу.

"Предупредительные" правила:

1. Две разности из последовательных 20 не должны выходить за предупредительную границу;
2. Три-четыре разности подряд не должны лежать вблизи предупредительной границы.

Карту по дубликатам можно вести и с использованием проб пациентов. Для этого любая проба пациента (с содержанием компонента в пределах нормы) анализируется в начале и в конце серии измерений и вычисляется разность между измерениями, которая наносится на карту без учета знака. На следующий день другая проба пациента обрабатывается таким же образом и т.д. Однако, если используются пробы пациентов, границы карты тоже надо рассчитывать по пробам пациентов (процедура построения такой карты аналогична описанной выше, только вместо одного и того же контрольного материала каждый день исследуется в дубликатах проба любого пациента с концентрацией в пределах нормы). Контроль $CV\%$ в период построения карты (пп. 2 и 3) при этом не производится.

2.2.3. Карта кумулятивных сумм (контроль правильности)

Хотя карты Шухарта удобны для построения и интерпретации, у них есть один существенный недостаток – небольшие изменения в правильности видны на них плохо. Для разрешения этой проблемы используются карты кумулятивных сумм.

Для построения карты кумулятивных сумм используются результаты, получаемые при построении карты Шухарта (см. п. 2.2.1). Для этого в середине карты кумулятивных сумм проводится ось X, соответствующая нулевому значению кумулятивной суммы, а по оси Y откладываются небольшие положительные и отрицательные значения.

Каждый раз, после нанесения на карту Шухарта очередного контрольного результата C_n , рассчитывается очередное значение кумулятивной суммы и наносится на карту кумулятивных сумм.

Расчет точек карты. Каждый день (n -й) из измеренного результата в контрольном материале C_n (тот же результат, как для

карты Шухарта) вычитается среднее $C_{\text{ср}}$ (аттестованное): $C_n - C_{\text{ср}} = \Delta_n$. Эта разность с учетом знака прибавляется к сумме разностей $\sum_{n-1} \Delta_n$, рассчитанной в предыдущий день, и наносится на карту (рис. 7).

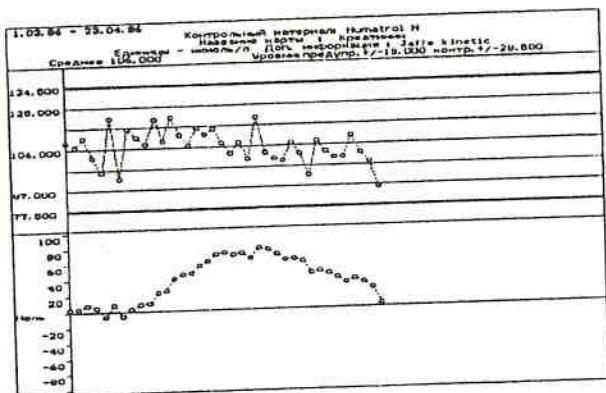


Рис. 7. Карта Шухарта и карта кумулятивных сумм.

Поясним на примере. В первый день результат измерения концентрации глюкозы в контрольном материале составил 5,5 ммоль/л; рассчитанное ранее среднее значение – 5,6 ммоль/л; тогда разность $\Delta_1 = 5,5 - 5,6 = -0,1$ ммоль/л. Это значение наносится на карту, оно располагается ниже центральной линии (знак минус). На следующий день результат измерения концентрации глюкозы в контрольном материале составил 5,8 ммоль/л, тогда $\Delta_2 = 5,8 - 5,6 = 0,2$ ммоль/л и $\Sigma_2 \Delta_n = \Delta_1 + \Delta_2 = -0,1 + 0,2 = 0,1$. Новое значение будет располагаться на графике выше центральной линии (знак плюс). На следующий день результат измерения концентрации глюкозы в контрольном материале составил опять 5,8 ммоль/л, тогда $\Sigma_3 = 5,8 - 5,6 = 0,2$ ммоль/л и $\Sigma_3 \Delta_n = \Sigma_2 \Delta_n + \Delta_3 = 0,1 + 0,2 = 0,3$. Новое значение будет располагаться на графике еще выше центральной линии, чем предыдущее и т.д.

Таким образом, каждая точка такой карты представляет собой сумму отклонения текущего результата измерения от среднего и всех предыдущих отклонений. Отклонение от среднего накапливается от точки к точке, отсюда название этой карты.

При анализе этой карты важно следить за наклоном к оси X воображаемой линии, проведенной через точки карты, т.к. именно этот наклон говорит о том, насколько получаемые результаты сов-

падают со средним значением $C_{\text{ср}}$, рассчитанным при старте карты. Если получаемые значения в среднем ниже $C_{\text{ср}}$ (даже немного), карта кумулятивных сумм "ползет" вниз, т.к. отклонение от среднего суммируется ото дня ко дню; если выше – вверх. Чем больше разница между рассчитанным средним и реальным (получаемым по текущим результатам измерений), тем круче спад или подъем карты кумулятивных сумм.

Интерпретация карты кумулятивных сумм:

1. Точки колеблются относительно оси X (или относительно линии, параллельной оси X) (см. точки 1–7 рис. 5). Это означает, что среднее по результатам измерения контрольного материала в эти дни практически совпадает с рассчитанным ранее $C_{\text{ср}}$ и использовавшимся при расчете кумулятивных сумм, т.е. среднее значение не изменилось со временем, и правильность поддерживается на постоянном уровне.

2. Точки карты "ползут" вверх или вниз под небольшим, но постоянным углом к оси X. Это означает, что среднее по результатам измерения контрольного материала в эти дни немного отличается от рассчитанного ранее $C_{\text{ср}}$ и использовавшегося при расчете кумулятивных сумм. При этом, если точки "ползут" вверх, значит среднее значение в эти дни немного выше, а если вниз, то немного ниже расчетного среднего $C_{\text{ср}}$. Это допустимая ситуация.

3. Точки карты "ползут" вверх или вниз под постоянным, но большим углом к оси X (см. точки 7–19 рис. 5). Это означает, что среднее по результатам измерения контрольного материала в эти дни довольно существенно отличается от использовавшегося при расчете кумулятивных сумм. В этом случае, хотя правильность исследований не меняется (угол постоянный), следует проанализировать причины, почему, собственно, получаемое среднее так сильно отличается от рассчитанного ранее.

4. Произошла смена направления (см. точки 7 и 19 рис. 5). Момент смены направления – это момент, когда по какой-то причине изменилось среднее по получаемым результатам. Получаемые результаты могут при этом стать даже ближе к рассчитанному ранее среднему $C_{\text{ср}}$ (если угол наклона к оси X уменьшился), но сам факт изменения наклона говорит о том, что среднее почему-то изменилось (не обязательно в худшую сторону) и требует соответствующего анализа от персонала лаборатории. Соотношение между контрольной картой Шухарта и картой кумулятивных сумм показано на рис. 5. Судя по точкам 1–19 карты Шухарта, ситуация под контролем и вмешательство не требует. А судя по карте кумулятивных сумм, в один из дней работы (точка 7) произошло измене-

ние правильности (результаты в среднем стали выше рассчитанного сред него) и требуется разобраться, почему.

Если точки карты кумулятивных сумм сильно "скачут" вверх-вниз, так что невозможно провести через них прямую линию, это означает, что воспроизводимость метода очень плоха. Прежде чем начинать вести карту кумулятивных сумм, необходимо добиться хорошей воспроизводимости метода.

2.2.4. Карты по ежедневным средним (контроль правильности)

Для многих исследователей в качестве дополнительного метода контроля может быть использован контроль по ежедневным средним. В этом случае для вычислений используются и наносятся на карту не результаты измерения контрольного материала, а усредненные за день результаты по пациентам (ежедневные средние). При этом усредняются не все результаты подряд, а только те, которые находятся в определенных пределах (диапазон усреднения).

Преимуществом метода по сравнению с методом использования контрольных материалов, является возможность выявления ошибок не только на аналитическом этапе, но и возникающие на преаналитическом этапе (например, связанные с забором или предварительной обработкой проб).

Прежде чем начинать ведение карты по ежедневным средним, нужно принять во внимание следующее:

- обследуемый изо дня в день контингент должен быть однородным (т.е. не должно быть сильных изменений по количеству, составу по полу, возрасту и т.п.);

- если в лаборатории в определенные дни происходит смена обследуемого контингента (например, по вторникам исследуются больные диабетом), среднее значение по этим дням в расчет принимать не следует;

- если усреднять все полученные значения, то даже один сильно патологический результат может существенно изменить среднее значение. Поэтому в расчет должны приниматься только те значения, которые укладываются в определенные пределы (диапазон усреднения);

- пределы усреднения могут быть установлены произвольно (чаще всего берется диапазон концентраций, включающий нормальные диапазоны, но шире его в 1,2–2 раза). Некоторые примеры таких пределов приведены в табл. 2;

- диапазон усреднения не должен быть слишком узким, т.к.

это снижает чувствительность данного метода контроля к выявлению ошибок, но и не должен быть слишком широким, т.к. при этом будет большой разброс средних изо дня в день;

- минимальное количество усредняемых ежедневно результатов варьирует от 15 до 50 и зависит как от вида теста, так и от лаборатории;

- большая часть пациентов должна иметь результаты в области усреднения. Не имеет смысла вести контроль качества по ежедневным средним, если практически все результаты данного типа сильно патологические (например, результаты АЛТ в отделении гепатита);

- придется обрабатывать довольно большие массивы данных, поэтому ручной расчет в данном случае не годится (очень трудоемок).

Таблица 2

Пределы усреднения для различных компонентов			
Исследуемый компонент	Единица измерения	Нижний предел	Верхний предел
Альбумин	г/л	30	55
Билирубин	мкмоль/л	3,4	32,5
Кальций	ммоль/л	2,0	3,0
Холестерин	ммоль/л	2,6	9,0
Креатинин	мкмоль/л	50	210
Глюкоза	ммоль/л	2,2	11,0
Калий	ммоль/л	3,0	5,5
Белок	г/л	50	90
Натрий	ммоль/л	130	150
Мочевина	ммоль/л	1,0	13,0
Мочевая кислота	ммоль/л	0,12	0,6
Щелочная фосфатаза	Е/л 37°C	22	270
АСТ	Е/л 37°C	5,0	60

Для построения карт по ежедневным средним (карты Шухарта или карты кумулятивных сумм) необходимо выполнить следующие действия:

- В течение 20 дней ежедневно высчитывается среднее по результатам пациентов, попавшим в диапазон усреднения.

- По этим значениям рассчитывается среднее, среднеквадратическая ошибка и CV%.

- Если рассчитанный CV% существенно больше, чем CV%, полученный изо дня в день по контрольным материалам, значит, количество усредняемых в день результатов пациентов недостаточно (при условии, что обследуемый

контингент однороден). В этом случае будет очень большой разброс точек на карте и интерпретировать ее будет затруднительно. Надо увеличить количество усредняемых результатов, иначе ведение карты по ежедневным средним теряет смысл.

Рассчитанные в п. 2 среднее и среднеквадратическая ошибка используются для построения карт Шухарта и (или) кумулятивных сумм так же, как это делается для контрольных материалов.

Карты по ежедневным средним анализируются по тем же правилам, что и карты по контрольным материалам. Предпочтительнее вести карту кумулятивных сумм, т.к. разброс точек на карте Шухарта по ежедневным средним больше, чем на карте по контрольным материалам, поэтому выявить на ней небольшие изменения правильности будет еще сложнее. Кроме того, при ведении такого контроля следует учитывать, что этот метод позволяет вести контроль правильности только на уровне среднего значения по пациентам. Контроль на более высоком и более низком уровне значений нужно вести какими-либо другими методами.

2.2.5. Требования к воспроизводимости и правильности при проведении ретроспективного контроля качества

Требования к воспроизводимости.

В соответствии с приложением № 5 к Приказу № 380 от 16 апреля 1975 г., максимально допустимое значение $CV\%$ рассчитывается по правилу Тонкса:

$$CV\%_{max} = \frac{\text{верхняя граница нормы} - \text{нижняя граница нормы}}{8 \cdot \text{середина нормы}} \cdot 100$$

Максимально допустимая величина σ т для уровня концентрации C рассчитывается по формуле:

$$\sigma_{max} = \frac{C \cdot CV\%_{max}}{100}$$

Например, для общего белка норма составляет 66–88 г/л. Середина нормы – 77 г/л. Поэтому максимально допустимое значение $CV\%$ для белка составляет $[(88-66)/8 \cdot 77] \cdot 100 = 3,57\%$.

Таким образом, если получается по контрольной карте для общего белка $CV\% = 3\%$, то это – удовлетворительный коэффициент воспроизводимости, а если 5% – неудовлетворительный.

Однако при хорошей работе лаборатории реальные значения $CV\%$ по многим тестам должны быть лучше (т.е. меньше), чем рассчитываемые по правилу Тонкса. Например, $CV\%$ определения об-

щего белка в лучших лабораториях Великобритании составляет 1,2–1,3% (см. табл. 4).

Требования к правильности.

Если у имеется контрольный материал с аттестованным значением определяемого компонента $C_{ат}$, то однократно измеренное значение C не должно отклоняться от аттестованного более чем на $2\sigma_{max}$ ($\Delta < 2\sigma_{max}$). А значение $C_{ср}$ (по 20–30 измерениям) не должно отклоняться от аттестованного более чем на $2\sigma_{max}/2$. Например, при аттестованном значении общего белка 60 г/л, максимально допустимая величина σ составит: $(60 \cdot 3,57) : 100 = 2,14$ г/л, значит, результат однократного измерения не должен отклоняться от аттестованного значения более чем на 4,28 г/л, т.е. результат 63 г/л будет “правильным”, а 66 г/л – “неправильным”. Если же провели 20–30 измерений, то средний результат не должен отклоняться от аттестованного значения более чем на $2,14/2 = 1,07$ г/л, т.е. средний результат 60,5 г/л будет “правильным”, а 63 г/л – “неправильным”.

2.2.6. Контрольные материалы для биохимических исследований

Контрольным материалом называется субстанция, в которой концентрация исследуемого вещества держится на определенном уровне в течение достаточно длительного промежутка времени (при соблюдении определенных правил хранения). Благодаря этому основному свойству результаты измерения концентрации вещества в контрольном материале могут быть использованы для контроля воспроизводимости проводимых измерений. Кроме того, концентрации веществ в контрольных материалах могут быть аттестованы в специальных лабораториях. В этом случае такие материалы могут использоваться для контроля правильности. Требования к контрольным материалам и их использованию:

– контрольный материал должен быть похож на пробы пациентов как в отношении состава, так и в отношении физических характеристик вязкости и плотности, т.е. он должен иметь матрицу, подобную исследуемому биоматериалу;

– контрольные материалы не рекомендуется использовать для калибровки аналитических методов. Аналогичным образом калибровочные материалы (калибраторы) не должны использоваться для контроля качества, поскольку требования к контрольным материалам и калибраторам различны. Главное отличие состоит в том, что калибраторы не должны содержать компоненты, дающие неспецифический сигнал и поэтому, как правило, имеют матрицу, отличающуюся от матрицы исследуемого биоматериала;

– для контроля воспроизводимости и правильности необходимо использовать не сколько контрольных материалов с различными уровнями концентрации определяемого компонента;

– в качестве контрольных материалов могут быть использованы слитые сыворотки и коммерческие контрольные материалы. При использовании материалов с неустановленными значениями концентраций или самодельных контролируется только воспроизводимость, при этом правильно необходимо контролировать дополнительно, используя контрольные материалы с установленными концентрациями компонентов;

– разведение лиофилизированных контрольных материалов должно осуществляться пипетками с подтвержденными объемами дозирования и с установленными погрешностями дозирования. Пипетки должны проходить регулярную поверку;

Лиофилизированные коммерческие контрольные материалы имеют следующие преимущества перед жидкими и самодельными контрольными материалами:

– большая стабильность органических и ферментативных компонентов;

– возможность приобретать достаточно большие партии контрольных материалов одной и той же серии. При этом реже возникает необходимость проведения установочных серий измерений, требующих больших временных и материальных затрат;

– уменьшение вероятности заражения гепатитом при работе (эта вероятность исчезает вообще при использовании в качестве сырья для контрольного материала основы животного происхождения);

– наличие контрольных материалов с аттестованными значениями, которые позволяют контролировать правильность измерений, и более дешевых материалов с неаттестованными значениями, которые могут быть использованы для контроля воспроизводимости и тенденций изменения правильности;

– уменьшение затрат рабочего времени персонала на приготовление контрольного материала.

Хотя на первый взгляд кажется, что лучше использовать человеческую сыворотку для приготовления контрольных материалов, в большинстве случаев сыворотка животного происхождения дает хорошие результаты.

Контрольные материалы с установленными концентрациями компонентов имеют то преимущество, что позволяют контролировать сразу и воспроизводимость, и правильность измерения.

Существует несколько видов коммерческих контрольных материалов с аттестованными значениями концентраций:

– аттестованное значение для каждого параметра определяется конкретным методом на конкретном приборе, как правило, самой фирмой. Такие материалы выпускаются фирмами для контроля только своих приборов и реагентов и поэтому имеют ограниченную область применения;

– аттестованные значения для каждого параметра определяются несколькими общепринятыми рутинными методами. Для каждого метода аттестованное значение (в этом случае оно называется “зависимое от метода значение”) определяется как среднее по всем значениям, полученным группой референтных лабораторий, использующих данный метод под контролем ведущей контрольной организации;

– для каждого параметра аттестованное значение определяется наиболее точным референтным (или определяющим) методом в специальных научных лабораториях при контрольной организации. Получаемые значения называются референтными и являются наиболее точными. Однако не для всех методов в настоящее время существуют утвержденные референтные и определяющие методы.

Производители контрольных материалов, например фирма HUMAN, аттестует каждый компонент в контрольных материалах (Humatrol N, Humatrol P, Serodos и Serodos plus и др.) в ряде референтных лабораторий Германского института стандартизации и документации в медицинских лабораториях (INSTAND) в соответствии с рекомендациями Главного медицинского совета Германии по контролю качества и количественным измерениям в лабораториях. В этих контрольных материалах для каждого компонента аттестовано (*target value*) несколько зависимых от метода значений и референтное значение (*reference method*), если для этого компонента существует референтный метод. Каждая лаборатория, использующая такой контрольный материал, находит аттестованное значение для контролируемого компонента в соответствии с применяемым в лаборатории методом.

Кроме аттестованных значений, в инструкции к контрольным материалам приводятся допустимые интервалы (*maximum permitted range*). Они зависят от требований контрольных организаций тех стран, где они произведены. В некоторых материалах (например, фирмы HUMAN и некоторых других немецких фирм) границы допустимых интервалов приведены в соответствии с германскими нормами – это те пределы, куда должен попасть результат однократного измерения контрольного материала. При использовании этого контрольного материала границы допустимого интервала можно принять за контрольные границы карты Шухарта в течение начального установочного этапа ведения карты.

В других контрольных материалах приведены допустимые интервалы для среднего значения (из 15-30 измерений). В этом случае некоторые полученные единичные значения могут выпадать за допустимый интервал, однако среднее по 15-30 значениям должно находиться в его пределах. Способы аттестации контролируемых параметров и пределы допустимых отклонений должны быть описаны в инструкциях к контрольному материалу.

3. Рекомендуемые системы контроля качества

Клинические лаборатории значительно отличаются друг от друга по функции, оснащению, количеству выполняемых анализов. В зависимости от этого, системы ведения контроля качества должны быть разные.

Крупные лаборатории, с большим количеством проб в день, ведут интенсивный контроль качества. В автоанализаторах (которые часто используются в таких лабораториях) эти функции обычно предусмотрены и не требуют существенных дополнительных усилий.

Небольшие лаборатории используют более простую систему ведения контроля качества, так чтобы сильно не увеличивать нагрузку персонала, но сохранять контроль над ситуацией.

3.1 Система ведения контроля качества № 1

(предназначена для небольших лабораторий, выполняющих короткие серии измерений)

Для таких лабораторий рекомендуется использование контрольных материалов с установленными концентрациями компонентов. Рекомендуются следующие процедуры контроля качества:

– ведение карты Шухарта и, если имеется компьютерная программа, карты кумулятивных сумм для одного контрольного материала в каждой серии (производится однократное измерение контрольного материала в каждой серии (даже если серия состоит из одной пробы)).

Среднее значение и границы карты определяются по установочной серии измерений исследуемого компонента в контрольном материале (см. п. 2.2.1).

Однако можно сразу начать вести контрольную карту, при этом за среднее в карте Шухарта берется аттестованное значение ($C_{ат}$), указанное в документации к контрольному материалу, а границы карты рассчитываются (по правилу Тонкса) как $C_{ат} - 2\sigma_{max}$, $C_{ат} + 2\sigma_{max}$ (предупредительные границы) и $C_{ат} - 3\sigma_{max}$, $C_{ат} + 3\sigma_{max}$ (контрольные границы) (см. 2.2.5.)& В качестве среднего значения для расчета точек карты кумулятивных сумм берется $C_{ат}$. Например, если начинают использовать контрольный материал для общего белка с аттестованным значением $C_{ат} = 60$ г/л, то в качестве среднего значения карты надо взять 60 г/л, в качестве предупредительных границ – $60 - 2 \cdot 2,14 = 55,7$ г/л и $60 + 2 \cdot 2,14 = 64,3$ г/л, в качестве контрольных границ – $60 - 3 \cdot 2,14 = 53,6$ г/л и $60 + 3 \cdot 2,14 = 66,4$ г/л (см. п. 2.2.5).

После получения 20–30 точек пересчитываются среднее значение и границы карты в соответствии с п. 2.2.1.;

– среднее и стандартное отклонение перерасчитываются через каждые 20–30 измерений для контроля правильности и воспроизводимости измерений. Если среднее или среднеквадратическое отклонение существенно изменились, следует предпринимать действия по выяснению причин;

– ведение карты Шухарта для контрольного материала с другим уровнем определяемого компонента. При этом производится однократное измерение контрольного материала через каждые 4–5 серий;

– рекомендуется участие в программе межлабораторного контроля качества.

3.2 Система ведения контроля качества № 2

(используется для лабораторий с полуавтоматическими и автоматическими анализаторами; серия измерений более чем из 50 проб)

Рекомендуются следующие процедуры контроля качества:

– ведение карт Шухарта и кумулятивных сумм по двум контрольным материалам с разными уровнями содержания компонентов;

– перерасчет среднего и стандартного отклонения через каждые 20–30 исследований для контроля правильности и воспроизводимости;

– ведение карты кумулятивных сумм по ежедневным средним по пациентам для тех компонентов, для которых количество проб пациентов в день достаточно большое.

– участие в двух независимых программах межлабораторного контроля качества.

3.3 Система ведения контроля качества № 3

(используется для лабораторий с полуавтоматическими и автоматическими анализаторами; исследуется более 100 проб; возможно, что не за одну серию)

Рекомендуются следующие процедуры контроля качества:

– ведение карт Шухарта по средним и кумулятивных сумм для 2–3 контрольных материалов с разными уровнями содержания компонентов. Измерение каждого контрольного материала производится через каждые 20–30 проб пациентов. На карту ежедневно наносится среднее значение по всем измерениям данного контрольного материала за день;

– перерасчет среднего и стандартного отклонения через каждые 20–30 исследований для контроля правильности и воспроизводимости;

– ведение карт по дубликатам (или репликатам, если контрольный материал из меряется более двух раз за день). Для этой карты можно использовать результаты измерения одного и того же контрольного материала за день. Разность между дубликатами должна наноситься на карту сразу же после получения очередного измерения контрольного материала. Это позволит отслеживать изменение воспроизводимости в течение дня;

– ведение карты кумулятивных сумм по ежедневным средним по пациентам для тех компонентов, для которых количество проб пациентов в день достаточно большое;

– участие в 2–3 независимых программах межлабораторного контроля качества.

Замечания по системам контроля качества.

Рекомендуется, чтобы лаборант, выполняющий исследования, не знал аттестованные значения в контрольных материалах. Если значение известно оператору, невозможно исключить сознательную поправку результата.

Контрольные материалы должны располагаться в серии измерений случайным образом, а не в строго определенном месте.

Ведение внутрилабораторного контроля качества с использованием программного обеспечения "QC"

Ведение внутрилабораторного контроля качества в полном объеме требует от работников клинично-диагностических лабораторий больших временных затрат. Использование специальной компьютерной программы для проведения статистической обработки полученных результатов позволяет значительно уменьшить трудоемкость этого процесса. Специалистами АО "Аналитика" создано программное обеспечение QC (*Quality control* – Контроль Качества), которое обеспечивает ведение внутрилабораторного контроля качества в полном соответствии с требованиями международных стандартов и нормативно-методических документов РФ (приказы Министерства здравоохранения СССР № 380 от 16.04.75 г., № 545 от 23.04.85 г.) при минимальных трудозатратах со стороны лабораторного персонала.

Программа QC, предназначена для автоматизированного ведения внутрилабораторного статистического контроля качества в биохимических, гематологических, иммунологических отделениях клинично-диагностических лабораторий. Данная программа зарегистрирована в Министерстве здравоохранения и разрешена к использованию в медицинских учреждениях РФ (Сертификат МЗиМП РФ № 176 от 22.12.95 г.).

Программа поддерживает все виды контроля качества: по контрольным материалам с известными и неизвестными значениями определяемых параметров; по слитой сыворотке; с повторным измерением контрольного материала или пробы пациента; по ежедневным средним (с использованием только результатов измерения проб пациентов).

Программа позволяет: вводить, хранить и просматривать информацию по используемым контрольным материалам (название, серия, срок годности, аттестованные значения определяемых параметров); вводить, хранить, просматривать и распечатывать результаты контрольных измерений; производить автоматический расчет, вывод на экран и распечатку всех видов контрольных карт.

С помощью программы можно производить автоматический анализ контрольных карт по международным правилам; автоматически производить необходимые статистические расчеты; печатать для всех определяемых параметров оценки нормальных диапазонов популяции.

Использование программы QC существенно облегчит работу врача-лаборанта по контролю качества измерений, избавив его от необходимости проводить статистические расчеты на калькуляторе и строить контрольные карты на бумаге. Кроме того, использование программы позволит снизить количество ошибок, допускаемых при ведении контроля качества вручную.

В комплекте с программой поставляется набор контрольных сывороток, инструкция по работе, методические материалы по ведению контроля качества.

4. Межлабораторный контроль качества. Краткий обзор

Участие в межлабораторном контроле качества позволяет лаборатории сравнить свою работу с работой других лабораторий, использующих подобные методы, и получить независимую оценку качества выполнения исследований. Если результаты лаборатории во внутрилабораторном контроле качества удовлетворительны, а в межлабораторном – плохие, это означает, что внутрилабораторная схема контроля выбрана неправильно и не отражает истинного состояния дел.

Кроме того, программы межлабораторного контроля качества позволяют выявить лучшие методы среди используемых лабораториями и, если лаборатории прилагают постоянные усилия по улучшению своих результатов, уменьшить разброс результатов между лабораториями и повысить сравнимость исследований, выполняемых в разных лабораториях.

Как правило, в каждой стране имеется государственная программа контроля качества. Ее основная задача – контроль работы лаборатории с целью определения или подтверждения способности лаборатории правильно выполнять исследования. По результатам государственного контроля в некоторых странах лаборатории могут разрешить или на время запретить выполнять то или иное исследование.

Чтобы получить независимую оценку своей работы, лаборатории, как правило, участвуют еще в двух–трех независимых негосударственных программах контроля качества, которые носят не контролирующий, а больше информационный и образовательный характер. Эти программы помогают лабораториям повысить качество работы и подготовиться к государственному контролю.

4.1. Общие положения

Существует два основных варианта ведения межлабораторного контроля качества:

– результаты исследований в подконтрольных лабораториях выражаются относительно результатов специальной научной лаборатории, владеющей референтными (или определяющими) методами;

– результаты исследования в подконтрольных лабораториях выражаются относительно среднего результата по всем лабораториям.

Первый вариант является более правильным теоретически, зато труднодостижимым (оборудование референтной лаборатории требует больших затрат труда и средств), поэтому второй вариант используется чаще. При большом количестве подконтрольных лабораторий он не так уж и плох: результаты специально проведенных исследований показали, что усредненный по многим лабораториям результат практически равен результату референтных лабораторий.

Основные этапы межлабораторного контроля качества:

☛ Рассылка материалов для исследования в подконтрольные лаборатории.

☛ Сбор полученных результатов.

☛ Выявление и исключение из дальнейших расчетов результатов с грубыми ошибками.

☛ Расчет по полученным результатам среднего значения и стандартного отклонения для лабораторий, использующих одни и те же методы определения концентрации данного компонента.

☛ Расчет среднего и стандартного отклонения для всех подконтрольных лабораторий.

В результате проведения такого контроля можно:

☛ Установить методы, которыми не следует пользоваться для определения данного компонента (если группа лабораторий, работающих этими методами, "выбивается" из общего ряда).

☛ Выявить лаборатории, в которых даются неправильные результаты.

По окончании обработки данных организация, проводящая межлабораторный контроль, сообщает лабораториям-участникам о полученных результатах. Руководители этих лабораторий принимают (если нужно) необходимые меры.

Результаты контроля можно представить в виде графика функции плотности распределения результатов в подконтрольных лабораториях (см. рис. 1). Для каждого участника отмечается положение его результатов на гистограмме.

Таблица 3.

Результаты контроля за профессиональной деятельностью официально зарегистрированных клинико-диагностических лабораторий США в I кв. 1983 г. в рамках программы AAVIA IM по 10 основным анализам (анализируемым компонентам)

Анализируемый компонент	Число контролируемых лабораторий	Среднее отклонение результата от аттестованного значения, %
Билирубин	1187	16,9
Холестерин	1185	9,2
Глюкоза	1727	7,2
Мочевина	1360	8,6
Мочевая кислота	1269	11,7
Эритроциты	1628	3,7
Гемоглобин	1837	3,1
Гематокрит	1917	9,0
Лейкоциты	1855	6,5
Протромбин	1521	7,4

5. Формирование требований к воспроизводимости и правильности выполнения лабораторных исследований

Результаты лабораторных исследований составляют важную часть объективной информации о пациенте, которая используется врачом для постановки и подтверждения диагноза, контроля за эффективностью лечения и выявления осложнений, при массовых обследованиях. Поэтому качество выполнения лабораторных исследований должно удовлетворять не которым необходимым условиям, которые были названы аналитическими требованиями. Кроме того, аналитические требования должны использоваться для объективной оценки методов, наборов реагентов и аппаратуры, иными словами, аналитических систем, которые применяются или которые предполагают применять в лаборатории.

Аналитические требования должны, по возможности, базироваться на строгих теоретических основах, но быть осуществимыми и соответствовать поставленной клинической задаче.

Главными аналитическими характеристиками, как уже упоминалось, являются воспроизводимость и правильность. По рекомендации Международной организации по клинической химии (IFCC), воспроизводимость выражается в виде стандартного отклонения или коэффициента вариации результатов повторных измерений

одной и той же пробы, а правильность – в виде разности между средним значением серии повторных измерений и истинным значением.

Аналитические требования не являются жесткими и неизменными; они постоянно уточняются, совершенствуются методики их формирования. При этом учитываются как традиционные эмпирические подходы, так и современные научные достижения и взгляды.

5.1. Формирование требований к воспроизводимости

Результаты повторных исследований одной и той же пробы, как бы тщательно они не проводились, имеют некоторую невоспроизводимость. Поэтому постоянный контроль воспроизводимости получаемых результатов является первой задачей внутрилабораторного контроля качества.

В настоящее время при выработке аналитических требований к воспроизводимости используются следующие подходы, базирующиеся на референтных (нормальных) интервалах, точке зрения клиницистов, лучших достижениях лабораторной практики, биологической вариации и некоторые другие. Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и свои недостатки. Рассмотрим их.

Референтные (нормальные) интервалы часто используются для установления аналитических требований к воспроизводимости. Наиболее часто применяется правило Тонкса, согласно которому допустимая ошибка (т.е. $2CV\%_{max}$) рассчитывается исходя из 1/4 референтного диапазона (п. 2.2.5).

Однако четвертая часть – это эмпирическая доля референтного интервала, кроме того границы референтных интервалов зависят от популяции, способа статистической обработки результатов, а также от характеристик используемого аналитического метода. Очевидно, что метод с плохой воспроизводимостью будет приводить к расширению референтного (нормального) интервала и, тем самым, ухудшать аналитические требования. Основные преимущества такого подхода – его простота и наличие значений референтных интервалов для всех определяемых параметров. В последнее время считается, что требования к воспроизводимости на основе референтных (нормальных) интервалов представляют исключительно исторический интерес и ими не стоит руководствоваться в текущей лабораторной практике.

Использование точки зрения клиницистов приводит к формированию наиболее неадекватных аналитических требований. Как правило, клиницистам задают вопросы типа: "Какое изменение параметра (например, глюкозы) для пациента с определенным диагнозом (например, диабет) вы считаете значимым?". На основе усредненных "значимых", с точки зрения клиницистов, изменений рассчитываются требования к воспроизводимости по определенным статистическим правилам. При этом зачастую не учитывается, что изменение параметра является результатом не только аналитической вариации, но также преаналитической и внутрииндивидуальной вариаций. Мнение клиницистов само по себе субъективно и часто основывается на опыте работы отдельной лаборатории, который может быть как хорошим, так и плохим. Кроме того, трудно найти общее мнение относительно аналитических требований у клиницистов разных специализаций.

Данный подход подвергался серьезной критике с момента его появления, и в настоящее время его не рекомендуют использовать.

Некоторые страны для формирования аналитических требований используют лучшие достижения лабораторной практики. Как правило, лучшими достижениями считаются результаты, достигнутые лучшими 20% лабораторий при проведении межлабораторного контроля качества. Данный подход имеет ряд преимуществ: получаемые требования довольно строги и в то же время выполнимы. Лучшие результаты легко доступны в странах, где проводится межлабораторный контроль качества.

Однако большинство данных, получаемых при проведении межлабораторного контроля качества, основано на анализе контрольных материалов. Имеются доказательства того, что показатели качества работы лаборатории при использовании контрольных материалов не всегда идентичны показателям, полученным с использованием проб пациентов. Более того, лаборатории могут прибегать к специальным ухищрениям при анализе контрольных материалов, чтобы повысить свой рейтинг (т.е. оценку исполнения), особенно в тех случаях, когда от этого зависит их лицензирование.

Кроме того, лабораторные технологии могут совершенствоваться, а показатели работы лабораторий соответственно улучшаться. В этом случае будут меняться и аналитические требования, формируемые на основе лучших достижений. В конце концов, это может привести к необоснованно (с клинической точки зрения) завышенным аналитическим требованиям. Поэтому современные

достижения следует скорее рассматривать как показатель технических возможностей лабораторий. В качестве примера в табл. 4 приведены данные по воспроизводимости (CV%) для 20% лабораторий Великобритании, участвовавших в межлабораторном контроле качества.

Таблица 4.

Значения CV% для 20% лабораторий Великобритании, показавших наилучшие результаты в межлабораторном контроле качества в 1989 году

Анализируемый компонент	CV%
Альбумин	1,72
Билирубин	2,29
Глюкоза	2,07
Железо	2,66
Кальций	1,54
Калий	1,02
Креатинин	1,62
Мочевина	1,91
Натрий	0,67
Общий белок	1,28
Триглицериды	2,50
Холестерин	1,69

Одной из причин вариации конечного результата является биологическая вариация. Но часто эта вариация просто игнорируется при интерпретации. Содержание ряда компонентов в организме может циклически меняться в течение суток или месяца. Однако для большинства компонентов не существует выраженных ритмов, и, скорее всего, имеют место случайные вариации вокруг определенных значений, являющихся индивидуальной характеристикой организма. Такая флуктуация вокруг определенного значения называется внутрииндивидуальной биологической вариацией (CV%_{внутриинд}). Вариация между установленными индивидуальными значениями данного компонента у разных людей называется межиндивидуальной вариацией (CV%_{межинд}).

Требование к воспроизводимости на основе биологической вариации формулируется следующим образом: величина CV% должна быть меньше или равна половине внутрииндивидуальной биологической вариации. Этот подход в настоящее время получил широкое распространение как, в целом, наиболее правильный.

Преимущества такого подхода следующие: модель проста для

понимания и применения, в литературе имеется множество данных по биологическим вариациям. Главная проблема состоит в том, что для некоторых параметров такие требования являются более строгими, чем это может быть достигнуто в настоящее время. В таких случаях их следует рассматривать в качестве цели.

В табл. 5 для сравнения приведены требования к воспроизводимости для ряда субстратов на основе биологической вариации, правила Тонкса и мнения клиницистов.

Таблица 5

Аналитические требования к воспроизводимости (CV%), основанные на различных подходах

Исследуемый компонент	CV%		
	биологическая вариация	правило Тонкса	мнение клиницистов
Альбумин	1,4	6,3	7,0
Глюкоза	2,2	7,4	4,2
Калий	2,2	5,4	4,2
Кальций	0,9	5,4	2,3
Креатинин	2,2	8,3	—
Мочевина	6,2	10,0	7,4
Натрий	0,4	1,1	1,3
Общий белок	1,5	4,3	4,3
Холестерин	2,2	8,8	8,0

Как следует из данных таблицы, аналитические требования, основанные на биологической вариации, для данных субстратов являются более строгими, чем остальные.

Еще один интересный подход к формированию требований к воспроизводимости состоит в анализе влияния аналитических характеристик методов на интерпретацию полученных результатов в различных клинических ситуациях. Дело в том, что результаты исследований используются для различных целей, например, постановка диагноза, контроль за проводимой терапией, массовое обследование, и т.д. Поэтому для наиболее успешной интерпретации результатов требования к воспроизводимости в принципе должны быть разные в зависимости от конкретного клинического случая.

Например, предлагается, что при исследовании проб одного и того же пациента для контроля его состояния или эффективности терапии должно выполняться следующее соотношение:

$$CV\% \leq CV\%_{\max} = 1/2 CV\%_{\text{внутриинд}}$$

в то время как при первичном обследовании пациента с целью постановки/уточнения диагноза и при массовых обследованиях (скрининге) для выявления группы риска в здоровой популяции необходимо выполнение следующего соотношения:

$$CV\% \leq CV\%_{\max} = 1/2 \sqrt{(CV\%_{\text{внутриинд}})^2 + (CV\%_{\text{межинд}})^2}$$

Для сравнения на рис. 8 приведены требования к воспроизводимости ($CV\%_{\max}$) в первом и втором случае.

CV% _{max}	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Натрий	0*								
Кальций	0*								
Хлориды	0*								
Альбумин	0*								
Общий белок	0*								
Щелочная фос-таза	0		*						
Кальций	0*								
Глюкоза	0*								
Креатинин	0*								
Холестерин	0	*							
Фосфор	0*								
Мочевая кислота	0*								
Тироксин	0	*							
Мочевина		0	*						
Железо			0	*					
Креатинкиназа			0		*				
Кортизол	0					*			
Триглицериды			0				*		

Рис. 8. Сравнение аналитических требований в разных клинических ситуациях
 0 - контроль состояния пациента или эффективности терапии
 * - первичное обследование, скрининг

Однако в большинстве случаев в одной и той же серии исследуются пробы пациентов для разных целей. Таким образом, требования должны максимально удовлетворять большинству поставленных задач. Поэтому наиболее правильным в настоящее время считается подход на основе внутрииндивидуальной биологической вариации как наиболее строгий.

5.2. Формирование требований к правильности

Довольно небольшое количество попыток было предпринято, чтобы выработать требования к правильности. Идеальным теоретическим требованием к правильности является отсутствие систематической ошибки (сдвига). Только в этом случае результаты, по-

лученные в разное время, в разных местах, на разных приборах, будут сравнимы, и станет возможным использование единых интернациональных или национальных критериев интерпретации.

Почти все предложенные требования носят эмпирический характер. Наиболее разумным из них представляется следующий: систематическая ошибка ($D\%$) не должна превышать половины максимально допустимой случайной ошибки, т.е.

$$D\% \leq D\%_{\max} = 1/2 CV\%_{\max}$$

где $CV\%_{\max}$ — максимально допустимая случайная ошибка, рассчитанная на основе одного из вышеперечисленных подходов (см. п. 5.1), официально принятого в стране. Например, если рассчитывать допустимую случайную ошибку по правилу Тонкса, исходя из 1/8 референтного (нормального) интервала, то требование к систематической ошибке (SE) по абсолютной величине (Δ) будет $\Delta_{SE} \leq 1/16$ референтного диапазона, т.е. среднее по 20–30 значениям не должно отклоняться от истинного значения более чем на 1/16 часть нормального диапазона для данного параметра.

Для правильности было предложено следующее соотношение, базирующееся на теоретических основах систематическая ошибка (в процентах по отношению к истинному значению $D\%$) не должна превышать одной четверти от групповой биологической вариации ($CV\%_{\text{груп}}$):

$$D\% \leq D\%_{\max} = 1/4 CV\%_{\text{груп}} \sqrt{(CV\%_{\text{внутриинд}})^2 + (CV\%_{\text{межинд}})^2}$$

Если все результаты в пределах какой-либо географической зоны удовлетворяли бы по правильности данному условию, то в этой зоне можно было бы принять единые референтные (нормальные) интервалы. Это соотношение основывается на предположении, что распределение результатов нормальное. Для других типов распределений предлагаются более сложные модели, однако они принципиально не меняют картину.

6. Современные требования к качеству выполнения лабораторных тестов

Рабочая группа Европейского комитета (*EGE-Lab Working Group of IFCC*, 1992 г.) по испытаниям реагентов и аналитических систем, применяемых в лабораторной клинической диагностике,

после тщательного изучения всех подходов рекомендовала использовать следующие требования к воспроизводимости и правильности.

6.1 Требования к общей воспроизводимости

Коэффициент вариации при повторных измерениях одной и той же пробы должен удовлетворять одному из следующих критериев:

$$CV\% \leq CV\%_{\max} = 1/2 CV\%_{\text{внутриинд}} \quad (1)$$

$$CV\% \leq CV\%_{\max} = CV\%_{\text{лучших лабораторий}} \quad (2)$$

Критерий (2) рекомендуется использовать в том случае, если нет данных по биологической вариации или критерий (1) не выполним при текущем уровне развития лабораторной технологии. Но в любом случае критерий (2) следует рассматривать как временный по своей природе, а критерий (1) – как цель, к которой надо стремиться.

Следует учитывать, что данные критерии выражают требования к общей воспроизводимости, а не только к воспроизводимости внутри серии, или сходимости, как ее иногда называют. Хотя оценка внутрисерийной воспроизводимости важна и необходима в качестве первого шага исследования аналитической системы, для большинства клинических ситуаций именно общая воспроизводимость является наиболее правильной характеристикой и должна удовлетворять рекомендованному критерию.

Общая воспроизводимость обычно бывает несколько хуже, чем внутрисерийная, однако это величины одного порядка. Если же общая воспроизводимость значительно хуже, то это означает, что система работает недостаточно устойчиво и необходимо исследовать причины плохой воспроизводимости изо дня в день.

6.2 Требования к правильности

Отклонение среднего результата от истинного значения (либо в абсолютных величинах, либо в процентах по отношению к истинному) должно удовлетворять одному из следующих условий:

$$D\% \leq D\%_{\max} = 1/4 CV\%_{\text{груп}} = \sqrt{(CV\%_{\text{внутриинд}})^2 + (CV\%_{\text{межинд}})^2} \quad (1)$$

$$\Delta_{SE} \leq 1/16 \text{ референтного диапазона} \quad (2)$$

Критерий (2) рекомендуется использовать в том случае, если нет данных по биологической вариации или критерий (1) не выполним при текущем уровне развития лабораторной технологии. Но, в любом случае, критерий (2) следует рассматривать как временный по своей природе, а критерий (1) – как цель, к которой надо стремиться. Если используется критерий (2), то референтные интервалы должны устанавливаться в соответствии с рекомендациями IFCC.

В том случае, когда оба критерия (1) и (2) являются слишком жесткими, то допускается временно использовать следующий критерий:

$$D\% \leq D\%_{\max} = 2 CV\%_{\max} \quad (3)$$

6.3 Численные значения требований к правильности и воспроизводимости для некоторых тестов

Ниже, в табл. 6, приведены максимально допустимые значения показателей воспроизводимости ($CV\%_{\max}$) и правильности ($D\%_{\max}$), рекомендованные Комитетом для ряда лабораторных биохимических тестов.

Таблица 6
Рекомендуемые требования к воспроизводимости ($CV\%_{\max}$) и правильности ($D\%_{\max}$) для различных тестов

Анализируемый компонент	$CV\%_{\max}$	$D\%_{\max}$	Анализируемый компонент	$CV\%_{\max}$	$D\%_{\max}$
Альбумин	1,4 (18)	1,1 (2,8)	ЛДГ	3,9	4,1 (7,8)
АЛаТ	13,6	13,6	Литий	3,6	4,2
Амилаза	3,7	6,5 (7,4)	Магний	1,1 (2,6)	1,6 (2,2)
АСаТ	7,2	6,2	Мочевина	6,3	5,3
Бикарбонаты	2,3 (4,9)	1,6 (4,6)	Натрий	0,3 (0,7)	0,2 (0,6)
Билирубин	11,3	9,8	Общий белок	1,4	1,5 (2,8)
γ-ГТ	7,4	21,8	Тироксин (общий)	3,4 (4,1)	4,1 (6,8)
Глюкоза	2,2	1,9 (4,4)	Тиреотропин	8,1	8,9
Дигоксин	3,8 (4,7)	3,9	Трансферрин	2,4 (4,0)	2,3 (4,8)
Железо	15,9	8,9	Триглицериды	11,5	15,6
IgG	1,9 (3,7)	5,0	Триодтиронин	4,0 (4,7)	5,5 (8,0)
IgA	2,2 (3,8)	12,5	Ураты	4,2	4,0 (8,4)
IgM	2,3 (5,4)	12,7	Фосфаты	4,0	3,1 (8,0)
Калий	2,4	1,6 (4,8)	Хлориды	0,7 (1,0)	0,5 (1,4)
Кальций	0,9 (1,5)	0,7 (1,8)	Холестерин	2,7	4,1
Кисл. фосфатаза	4,5	2,1 (9,0)	Холинестераза	2,7	4,7
Креатинин	2,2	2,8 (4,4)	Щел. фосфатаза	3,4	6,4
Креатинкиназа	20,7	19,8			

Значение $CV\%_{\max}$ рассчитано на основе внутрииндивидуальной биологической вариации (см. крит. (1) требований к воспроизводимости). Для тех тестов, где данный критерий представляется трудновыполнимым в настоящее время, в скобках приведены допустимые коэффициенты вариации на основе лучших достижений.

Параметр $D\%_{\max}$ рассчитан на основе групповой биологической вариации (см. критерий (1) требований к правильности). Для тех тестов, где данный критерий представляется трудновыполнимым в настоящее время, в скобках приведены допустимые склонения на основе двойного допустимого коэффициента вариации (см. критерий (3) требований к правильности).

Данные по биологическим вариациям были получены путем усреднения большого количества соответствующих данных из литературы. Требования, представленные в скобках, следует рассматривать как временные по своей природе.

6.4 Численные значения требований к воспроизводимости при исследовании некоторых параметров мочи

Хотя клинические анализы мочи составляют значительную часть анализов в биохимических лабораториях, мало внимания уделяется установлению аналитических требований для анализа этой биологической жидкости. В 1981–1985 гг. были разработаны аналитические требования для воспроизводимости 10 анализов мочи: на натрий, калий, мочевины, креатинин, кальций, фосфаты, ураты, глюкозу, белок и осмоляльность. При этом использовались три подхода, а именно: последние достижения, биологическая вариация и мнение клиницистов (табл. 7).

Таблица 7

Аналитические требования для количественных анализов мочи (1981–1985 гг.)				
Исследуемый компонент	Единицы измерения	Современные достижения, σ	Биологическая вариация, σ	Мнение клиницистов, σ
Белок	г/л	0,05	0,009	0,04
Глюкоза	ммоль/л	0,5	0,06	0,7
Калий	ммоль/л	2,5	7,7	0,5
Кальций	ммоль/л	0,1	0,6	0,2
Креатинин	мкмоль/л	1,0	1,7	0,4
Мочевина	ммоль/л	10,0	36,0	3,6
Натрий	ммоль/л	5,0	15,0	0,7
Осмоляльность	ммоль/кг	2,5	66,0	7,1
Ураты	ммоль/л	0,13	0,5	0,1
Фосфаты	ммоль/л	1,25	3,3	0,7

Как следует из данных табл. 7, аналитические требования при использовании различных подходов значительно отличаются по величине. Возникает вопрос, какое требование следует выбрать. Рекомендуется для анализа на натрий, калий, мочевины, креатинин, фосфаты и ураты использовать мнение клиницистов; на кальций и осмоляльность требования следует определять на основе современных достижений; на глюкозу и белок следует определять исходя из биологической вариации.

6.5 Требования к допустимой полной аналитической ошибке единичного результата

Оценка аналитических характеристик производится обычно при разработке нового метода, либо при введении нового метода в рутинное использование. При этом необходимо исследовать отдельно правильность и воспроизводимость и сравнивать их с принятыми требованиями.

Однако при рутинном использовании метода, при внутри- и межлабораторном контроле качества лаборатории чаще всего имеют дело с единичным результатом, т.е. результатом, полученным после однократного измерения пробы или контрольного материала.

Единичный результат отклоняется от истинного значения на величину *полной аналитической ошибки*, определяемой суммарным воздействием случайной (невоспроизводимости) и систематической (неправильности) ошибок, которые в этом случае невозможно разделить. Поэтому, помимо требований к правильности и воспроизводимости, необходимо также иметь требования к полной аналитической ошибке.

Рабочая группа Европейского комитета рекомендовала использовать следующие требования к полной ошибке единичного результата ($D\%_{\text{полн}}$):

$$D\%_{\text{полн}} \leq D\%_{\text{полн max}} = 2,33CV\%_{\text{max}} + D\%_{\text{max}} \text{ для 99\% доверительного уровня,}$$

$$D\%_{\text{полн}} \leq D\%_{\text{полн max}} = 1,65CV\%_{\text{max}} + D\%_{\text{max}} \text{ для 95\% доверительного уровня,}$$

где $CV\%_{\text{max}}$ и $D\%_{\text{max}}$ – принятые в стране максимально допустимые случайная и систематическая ошибки.

Если для $CV\%_{\text{max}}$ и $D\%_{\text{max}}$ принять рекомендованные Комитетом критерии, основанные на биологических вариациях (см. пп. 6.1–6.3), то требования к полной ошибке будут выглядеть так:

$$D\%_{\text{полн}} \leq D\%_{\text{полн max}} = 2,33 \cdot 1/2 CV\%_{\text{внутриинд}} + 1/4 \sqrt{(CV\%_{\text{внутриинд}})^2 + (CV\%_{\text{межинд}})^2}$$

$$D\%_{\text{полн}} \leq D\%_{\text{полн max}} = 1,65 \cdot 1/2 CV\%_{\text{внутриинд}} + 1/4 \sqrt{(CV\%_{\text{внутриинд}})^2 + (CV\%_{\text{межинд}})^2}$$

В табл. 8 приведены численные значения требований к полной ошибке, рассчитанные на основе биологических вариаций (для 99% доверительного уровня).

Таблица 8

Требования к полной ошибке на основе биологической вариации для ряда тестов

Анализируемый компонент	$D\%_{\text{полн max}}$
Натрий	0,9
Хлориды	2,13
Кальций	2,8
Магний	4,16
Альбумин	4,36
Общий белок	4,8
Глюкоза	7,0
Калий	7,2
Креатинин	7,9
Холестерин	10,4
Фосфаты	12,4
Литий	12,6
ЛДГ	13,2
Ураты	13,8
Щел. фосфатаза	14,3
Амилаза	15,1
Мочевина	20,8
АСаТ	23,1
γ-ГТ	29,2
Билирубин	36,2
Триглицериды	42,6
АЛаТ	45,3
Железо	45,9
Креатинкиназа	68,0

Первая группа тестов (от натрия до альбумина) имеет узкие биологические вариации и, соответственно, очень строгие требования к допустимой полной ошибке, достижимые в настоящее время далеко не во всех странах, в то время как третья группа тестов (от мочевины до креатинкиназы) имеет широкие границы биологических вариаций и низкие требования к полной ошибке. Современный уровень лабораторной технологии во многих стра-

нах позволяет достигать гораздо лучших результатов для этих тестов.

Приведенные здесь требования к полной ошибке рекомендуются для межлабораторных схем контроля качества, основанных на однократных измерениях контрольных материалов.

Однако, прежде чем использовать эти требования в качестве внутрилабораторных, необходимо оценить их приемлемость в тех или иных клинических ситуациях. Например, ввиду особой важности определения креатинкиназы для контроля за состоянием пациентов с инфарктом миокарда, можно потребовать, чтобы систематическая ошибка удовлетворяла идеальному требованию, т.е. $D\%_{\text{max}} = 0$, тогда требования к полной ошибке однократного измерения будут определяться по формуле:

$$D\%_{\text{полн}} \leq D\%_{\text{полн max}} = 2,33 \cdot 1/2 CV\%_{\text{внутриинд}} = 2,33 \cdot 1/2 \cdot 41,4 = 48,2\% \text{ (на 99\% доверительном уровне).}$$

Это требование будет лучше соответствовать клиническим ситуациям, в которых наиболее часто используется этот тест, чем $D\%_{\text{полн max}} = 68,0\%$ (см. табл. 8).