



ЛЕКЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕТРОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Лекция 4. Современные требования к аналитическим характеристикам аналитических систем и их градации

М.И. Прищепа, кандидат технических наук, ЗАО «АНАЛИТИКА»

В данной лекции речь пойдет о текущих подходах к установлению требований к аналитическим характеристикам аналитических систем (далее – АС). Как упоминалось в Лекции 1, результаты количественных исследований состава и свойств биопроб пациентов как основная лабораторная продукция, должны по своему аналитическому качеству удовлетворять определенным требованиям, формируемым медицинскими задачами, решаемыми клиницистами, которые, главным образом, и являются заказчиками этой продукции. В свою очередь аналитическое качество результатов измерений обычно определяется их погрешностью, то есть максимально возможным их отклонением от реального содержания исследуемого аналита в пробе пациента. Тем не менее, вопрос об установлении требований к аналитическому качеству результатов лабораторных исследований долгое время остается открытым... Уже к концу прошлого столетия накопилось достаточно много публикаций, посвященных установлению требований к аналитическому качеству: и в виде оригинальных статей, и в виде обзоров, и в виде общих руководств по лабораторной медицине [1]. Даже проводились тематические конференции, специально организованные для обсуждения этого вопроса. Но не взирая на большое количество опубликованных рекомендаций, выбрать из них лучшие длительное время по разным причинам так и не удавалось.

Именно поэтому в Стокгольме в апреле 1999 года была проведена специальная конференция, целью которой было достижение консенсуса по вопросам установления требований к аналитическому качеству в лабораторной медицине, не зависимо от того является ли лаборатория большой или маленькой, частной или государственной, развивающейся или развитой. Спонсорами конференции стали Международный Союз Чистой и Прикладной Химии (IUPAC), Международная Федерация Клинической Химии и Лабораторной Медицины (IFCC) и Всемирная Организация Здравоохранения (WHO). Все те, кто опубликовал оригинальные работы по моделям установления требований к аналитическому качеству, были приглашены для выступления на конференции в качестве официальных участников. Приглашенные докладчики представляли 23 государства.

Эта конференция достигла своей цели: ее официальные документы и Положение о консенсусе были опубликованы в специальном издании журнала «Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation» [2]. В конце концов из всех имеющихся моделей установления требований к аналитическому качеству было выбрано пять. В Положении о консенсусе они были расположены в виде структурной иерархии. Она представлена в Таблице 4.1. Модели, которые расположены в верхней части иерархии, получили статус более предпочтительных по сравнению с моделями, которые расположились в ее нижней части. Также было рекомендовано, чтобы модели использовались для соответствующих клинических целей. Тем не менее, этим рекомендациям не был присвоен статус окончательных, а было предложено периодически проводить стратегические конференции, на которых анализировать новые подходы и в случае появления более лучших моделей инкорпорировать их соответствующим образом в эту иерархию после одобрения профессионалами.

Следует отметить, что одной из трудностей при сравнении требований к аналитическому качеству являлось то, что эти требования были представлены в разных форматах. Одни требования

уповали на воспроизводимость, другие - на систематическое смещение, третьи - на допускаемую полную ошибку. Требования на основе допускаемой полной ошибки используют в качестве критерия приемлемости показатель суммарного влияния случайных и систематических изменений. Многие полагают, что клиницисты мыслят в терминах полной ошибки и поэтому рекомендуют использовать именно ее в качестве показателя аналитического качества.

Таблица 4.1 Иерархия стратегий 1999 года по установлению требований к аналитическим характеристикам аналитических систем.

| Ранг | Стратегия | Подклассы |
|------|--|--|
| 1 | Оценка влияния аналитических характеристик на принятие специфических клинических решений | Характеристики аналитического качества в специфических клинических случаях |
| 2 | Оценка влияния аналитических характеристик на принятие общих клинических решений | А. Общие характеристики аналитического качества, основанные на биологических вариациях Б. Общие характеристики аналитического качества на основе мнения клиницистов |
| 3 | Профессиональные рекомендации | А. Рекомендации национальных и международных групп экспертов Б. Рекомендации индивидуальных экспертов или институтов |
| 4 | Аналитические требования, устанавливаемые регулятором или организаторами программ ВОК | А. Аналитические требования, устанавливаемые регулятором Б. Аналитические требования, устанавливаемые организаторами программ ВОК |
| 5 | Публикуемые данные относительно современного уровня науки и техники | А. Публикации организаторов программ профессионального тестирования и ВОК Б. Публикации индивидуальных методологий |

В любом случае, в идеале требования к аналитическим характеристикам следует определять путем численного оценивания их влияния на принятие клиницистами решений в специфических клинических ситуациях. Двигаясь, таким образом, от одного теста к другому, от одной клинической ситуации к другой клинической ситуации, можно определять требования к аналитическим характеристикам, прямо относящимся к клиническим результатам. Поэтому совсем не удивительно, что такой подход находится на самом вершине иерархии. К сожалению, такой подход является очень трудным и расчеты на его основе были сделаны только для нескольких аналитов и для ограниченного числа разных клинических случаев.

Как и предполагалось на конференции 1999 года, ее рекомендации через некоторое время подверглись пересмотру, что произошло через 15 лет на первой стратегической конференции Европейской федерации по клинической химии и лабораторной медицине (EFLM) в Милане в ноябре 2014 года [3]. В конечном итоге в новой иерархии были оставлены только 3 модели установления

требований к аналитическому качеству, представленные в Таблице 4.2, да и то потому, что ни одна из них не подходила равным образом ко всем анализам, исследуемым в лабораториях. Тем не менее, следует считать отдельным достижением, что показателем аналитического качества во всех трех моделях стало являться предельно допустимое значение полной ошибки TEa (allowable Total Error) результатов измерений. Значение TEa, которое также называют допустимой полной ошибкой, устанавливает предел как для прецизионности (случайной составляющей полной ошибки), так и предел для систематического смещения (систематической составляющей полной ошибки), приемлемый для единичного измерения или для результата единичного теста. Этот критерий аналитического качества обычно определяется или на основании данных программ ВОК, или устанавливается правительственными актами, или базируется на данных по биологической вариации, или выводится из медицинских требований.

Таблица 4.2 Иерархия моделей 2014 года по установлению требований к аналитическим характеристикам аналитических систем.

| Ранг | Модель | Подклассы |
|------|---|--|
| 1 | Разработка требований к аналитическим характеристикам на основе клинических результатов лечения | А. Определение требований к аналитическим характеристикам на основе их влияния непосредственно на клинические результаты Б. Определение требований к аналитическим характеристикам на основе их влияния на принятие клинических решений |
| 2 | Разработка требований к аналитическим характеристикам на основе биологических вариаций | Определение требований к основным аналитическим характеристикам на основе биологических вариаций и их влияния на принятие клинических решений |
| 3 | Разработка требований к аналитическим характеристикам на основе современного уровня науки и техники | Определение требований к аналитическим характеристикам на основе публикаций отчетов организаторами программ ВОК |

В первой модели 2014 года, в которой непосредственно предполагается сочетание работы лаборантов и мнений клиницистов, и поэтому она считается предпочтительной, выработка требований к аналитическому качеству базируется на исследовании влияния точности результатов исследования анализов на клинические результаты лечения. Установление значений TEa в данной модели предполагается проводить путем оценки влияния величины полной ошибки либо непосредственно на клинические результаты лечения группы пациентов, либо на принятие тех или иных клинических решений относительно болезни или риска заболевания, определяющих в конечном итоге, хотя и опосредованно, исход лечения [4]. Основным преимуществом этой модели является то, что при таком подходе требования к аналитическому качеству будут полностью соответствовать клиническим требованиям по оказанию пациентам медицинской помощи. К основным же недостаткам этой модели следует отнести то, что она требует тесных взаимоотношений между информацией о точности измерения уровня анализа, принятием медицинского решения и результатом лечения, что применимо только к относительно небольшому числу анализов.

Во второй модели выработка требований опирается на биологическую вариабельность аналитов. Концепция этой модели состоит в том, что аналитическая ошибка результата измерения уровня аналита должна быть меньше, чем его естественная биологическая вариабельность, что очень логично. В этой модели предельно допускаемое значение ТЕа определяется как доля внутри- и меж-индивидуальной вариаций аналита, поскольку предполагается, что именно в таком случае аналитические характеристики будут соответствовать клиническим требованиям. Основные достоинства второй модели состоят в том, что в ней используется определенный статистический подход, основанный на измеряемых параметрах биологической вариабельности, и что данные по биологической вариабельности имеются для многих аналитов. Кроме того, возможность в этой модели использовать показатель критической разницы RCV (Reference Change Value) при сравнении результатов позволяет детектировать фактические изменения в состоянии здоровья пациента. Слабость модели заключается в недостаточном уделении внимания к клиническим результатам или медицинским требованиям. Кроме того, в ней не рассматриваются вопросы различия в концентрации аналита, когда уже можно отличать здоровых от больных пациентов. И, наконец, надежность данных о биологической вариабельности для некоторых аналитов все еще пока вызывает сомнения.

В третьей модели выработка требований к аналитическому качеству основана на современных достижениях науки и техники. В этой модели предполагается считать приемлемыми для клинических целей те аналитические характеристики, которые могут быть достигнуты с помощью современных технологий. Преимущество этой модели заключается в том, что информация, необходимая для выработки требований по этой модели, может быть получена из результатов внутрилабораторного контроля качества (далее – ВКК) или программ внешней оценки качества (далее и ранее – ВОК), если в них используются контрольные материалы, адекватные биопробам пациентов. Слабость этого подхода состоит в том, что материалы, используемые в программах ВОК, зачастую не адекватны пробам пациентов из-за ошибок, обусловленных их матрицей. Кроме того, в данной модели не делается никаких оценок возможных отличий в клинической интерпретации результатов в зависимости от величины их разницы.

Как видно из вышеизложенного, во всех трех современных моделях установления требований к аналитическому качеству используется унифицированный показатель качества в виде полной ошибки ТЕас, вернее в виде ее предельно допускаемого значения ТЕа. Напомним, что обычный способ вычисления значений полной ошибки ТЕас заключается в «линейном» суммировании эксплуатационных значений систематического смещения B_{ac} и стандартного отклонения S_{ac} . Общепринятая в настоящее время формулы для вычисления на 95% уровне доверия полной ошибки ТЕас способом «линейного» суммирования нижеследующие:

$$TE_{ac} = B_{ac} + 1,65 \cdot S_{ac} \quad (4.1)$$

или

$$TE_{ac}, \% = B_{ac}, \% + 1,65 \cdot CV_{ac} \quad (4.2)$$

где S_{ac} используют, когда нужно работать в единицах физической величины, в которых представляются лабораторные результаты измерения. Показатель CV_{ac} используют, когда вариации и ошибки

рассматриваются в виде относительных величин или в процентах. Напомним, что $CV_{ac} = (S_{ac}/\text{среднее значение}) \cdot 100$, а $V_{ac}(\%) = (V_{ac}/\text{среднее значение}) \cdot 100$.

Для вычисления значений полной ошибки на 99% уровне доверия надо вместо коэффициента 1,65 использовать коэффициент, равный 2,33, то есть формула для TE_{ac} будет следующей:

$$TE_{ac}, \% = V_{ac}, \% + 2,33 \cdot CV_{ac} \quad (4.3)$$

Очевидно, что для вычисления предельно допускаемых значений TE_a полной ошибки TE_{ac} вместо эксплуатационных значений V_{ac} , S_{ac} и CV_{ac} следует просто использовать их предельно допускаемые значения:

$$TE_a = B_a + 1,65 \cdot S_a \quad (4.4)$$

или

$$TE_a, \% = B_a, \% + 1,65 \cdot CV_a \quad (4.5)$$

или

$$TE_a, \% = B_a, \% + 2,33 \cdot CV_a \quad (4.6)$$

Хотя результаты количественных лабораторных тестов используются для решения многих клинических задач, но два их главных общеклинических применения – это индивидуальный мониторинг состояния пациентов и постановка диагноза, когда используются референсные диапазоны. Опыт такого общеклинического применения лабораторных результатов [1,4] показывает, что, по крайней мере для этих целей, требования к их аналитическому качеству наилучшим образом было бы определять, вероятно, с использованием внутри- и межиндивидуальной биологической вариации. То есть, по сути, использовать вторую модель, предложенную на стратегических конференциях и в 1999, и в 2014 годах. Надо отметить, что именно такой же подход используется и в указаниях Минздрава РФ [5] и в Национальном стандарте РФ [6].

Выработка требований к аналитическому качеству в этой модели основана на предположении, что можно разработать общие требования к нему исходя из данных о биологических вариациях, а затем уточнить их с учетом мнений клиницистов. Такой подход действительно представляется очень разумным: именно клиницисты используют лабораторные результаты, поэтому они должны в конечном итоге определить, какое аналитическое качество результатов им потребуется для решения тех или иных клинических задач.

Анализ мнений клиницистов показывает [1], наибольшее влияние на принятие клинических решений, связанных с мониторингом эффективности лечения, когда клиницисты следят за изменением уровня специфического аналита у пациента, оказывает величина так называемого аналитического шума,

то есть величина прецизионности лабораторных результатов, характеризуемая или стандартным отклонением или коэффициентом вариации. В конце XX века ведущие мировые эксперты, включая Каллума Дж. Фразера, предложили следующие градации качества для коэффициента вариации CV_{ac} на базе внутрииндивидуальной биологической вариации CV_i [7]:

а) $0 < CV_{ac} \leq 0,25 \cdot CV_i$ - наиболее благоприятный диапазон эксплуатационных значений коэффициента вариации CV_{ac} для решения клинических задач, поскольку даже при значении $CV_{ac} = 0,25 \cdot CV_i$ к полезному биологическому сигналу будет добавляться не более 3% аналитического шума, обусловленного природой сложных измерений, проводимых при анализе биопроб. Но о таких эксплуатационных значениях коэффициента аналитической вариации для большинства аналитов пока можно только мечтать, с точки зрения современных достижений науки и техники. Хотя прорывы уже есть. Например, современные АС для измерений уровня триглицеридов и креатинкиназы в сыворотке, для которых значения CV_i соответственно равны 21,0% и 22,8%, уже обеспечивают в условиях рутинной эксплуатации АС коэффициенты вариации CV_{ac} менее, чем $0,25 \cdot CV_i$, то есть менее, чем соответственно 4,8% и 5,7%.

б) $0,25 \cdot CV_i < CV_{ac} \leq 0,5 \cdot CV_i$ - наиболее целесообразный (желательный) диапазон значений коэффициента вариации CV_{ac} , когда он превышает четверть, но не превышает половины внутрииндивидуальной биологической вариации. При таких эксплуатационных значениях CV_{ac} их можно считать целесообразными практически для любых аналитов, поскольку в этом диапазоне значений CV_{ac} к полезному биологическому сигналу будет добавляться от 3% до 12% аналитического шума, соответственно при $CV_{ac} = 0,25 \cdot CV_i$ и при $CV_{ac} = 0,5 \cdot CV_i$. Это действительно можно считать целесообразным, с точки зрения цены и достигаемого при этом аналитического качества, при котором, в принципе, еще достаточно надежно решаются все основные общеклинические задачи.

в) $0,5 \cdot CV_i < CV_{ac} \leq 0,75 \cdot CV_i$ - диапазон значений коэффициента аналитической вариации, который можно считать ещё удовлетворительным, поскольку к полезному биологическому сигналу будет примешиваться от 12% до почти 25% аналитического шума, соответственно при $CV_{ac} = 0,5 \cdot CV_i$ и при $CV_{ac} = 0,75 \cdot CV_i$.

г) эксплуатационные значения коэффициента вариации CV_{ac} даже незначительно выше $0,75 \cdot CV_i$ следует уже начинать считать неудовлетворительными. При таких коэффициентах аналитической вариации даже в случае, когда реальный уровень аналита в биопробе пациента не изменился, каждый третий результат будет минимум на 25% больше или меньше реального содержания аналита в биопробе. Такие результаты, как показывает клиническая практика, уже нельзя считать достоверными с точки зрения надежности решения общеклинических задач.

д) при существенном превышении коэффициента аналитической вариации значения $0,75 \cdot CV_i$ к полезному биологическому сигналу будет примешиваться всё возрастающая доля аналитического шума. При $CV_{ac} = 1,00 \cdot CV_i$ к полезному биологическому сигналу будет примешиваться почти 42% аналитического шума, при $CV_{ac} = 1,25 \cdot CV_i$ - уже 50%, при $CV_{ac} = 1,50 \cdot CV_i$ - свыше 80%, при $CV_{ac} = 1,73 \cdot CV_i$ - уже ровно 100%. Далее, при $CV_{ac} = 2,00 \cdot CV_i$ к полезному биологическому сигналу будет примешиваться уже почти 124% аналитического шума, при $CV_{ac} = 2,50 \cdot CV_i$ - уже почти 170%, при $CV_{ac} = 3,00 \cdot CV_i$ - уже 216%, а при $CV_{ac} = 4,00 \cdot CV_i$ - 312%. И, наконец, при $CV_{ac} = 5,00 \cdot CV_i$ к полезному биологическому сигналу будет примешиваться почти 410% аналитического шума.

В наибольшей степени от величины систематического смещения зависят решения общеклинических задач, связанных с использованием границ нормального диапазона, таких как диагностика нозологий и скрининг [1]. Под нормальным или референсным диапазоном понимают диапазон изменений уровня аналита, в который попадают 95% обследуемых, которые здоровы во всех отношениях и соответственно имеют нормальный уровень аналита в своих биожидкостях. Таким образом, нормой является попадание за пределы нормального диапазона 5% обследованных с нормальным здоровьем и имеющих нормальный уровень аналита. Для эксплуатационных значений систематического смещения $V_{ac},\%$ экспертами были предложены следующие градации качества, рассчитываемые на базе внутрииндивидуальной CV_i и межиндивидуальной CV_g биологических вариаций [7]:

а) $0 < V_{ac},\% \leq 0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ - наиболее благоприятный диапазон эксплуатационных значений систематического смещения $V_{ac},\%$ для решения общеклинических задач, поскольку даже при значении $V_{ac},\% = 0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ из-за систематического смещения результатов доля сверхнормативного увеличения обследованных пациентов, которые, являясь нормальными по данному аналиту, выйдут из-за этого за пределы нормального (референсного) диапазона, не превысит 0,1% при нормативе в 5%, что в итоге составит 5,1% = (5% + 0,1%) вместо нормативных 5%. Таким образом, при систематическом смещении $V_{ac},\% = 0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ количество здоровых пациентов за пределами нормального диапазона возрастёт максимально на 2% ($100 \cdot 0,1\% / 5\%$).

б) $0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} < V_{ac},\% \leq 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ - наиболее целесообразный (желательный) диапазон эксплуатационных значений смещения $V_{ac},\%$ для решения общеклинических задач, поскольку даже при самом большом значении данного диапазона $V_{ac},\% = 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ из-за систематического смещения результатов измерений доля сверхнормативного увеличения обследованных пациентов, которые, являясь нормальными по данному аналиту, выйдут из-за этого за пределы нормального (референсного) диапазона, не превысит 0,8% при нормативе в 5%, что в итоге составит 5,8% (5% + 0,8%) вместо норматива в 5%. Таким образом, из-за систематического смещения у АС, равного $V_{ac},\% = 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$, количество здоровых пациентов за пределами нормального диапазона возрастёт максимально на 16% ($100 \cdot 0,8\% / 5\%$).

в) $0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} < V_{ac},\% \leq 0,375 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ - диапазон эксплуатационных значений систематического смещения $V_{ac},\%$, который можно считать минимально удовлетворительным для решения общеклинических задач, поскольку при самом большом рабочем значении этого диапазона $V_{ac},\% = 0,375 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ из-за систематического смещения результатов доля сверхнормативного увеличения обследованных пациентов, которые, являясь нормальными по данному аналиту, выйдут из-за этого за пределы нормального (референсного) диапазона, будет равна около 1,7% при нормативе в 5%, что, в итоге, составит максимально 6,7% (5% + 1,7%) вместо норматива в 5%. А максимальное сверхнормативное возрастание количества здоровых людей за пределами нормального диапазона составит 34% ($100 \cdot 1,7\% / 5\%$). Таким образом, наличие таких систематических смещений у АС будет приводить к тому, что количество здоровых пациентов за пределами нормального диапазона будет увеличиваться от 16% при $V_{ac},\% = 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$ до 34% при $V_{ac},\% = 0,375 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$.

Для эксплуатационных значений полной ошибки $TE_{ac},\%$ с 95% уровнем доверия экспертами были предложены следующие градации качества, рассчитываемые по формуле (4.2) на базе внутрииндивидуальной CV_i и межиндивидуальной CV_g биологических вариаций [7]:

а) $0 < TE_{ac}, \% \leq 0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,4125 \cdot CV_i$ - наиболее благоприятный диапазон эксплуатационных значений полной ошибки $TE_{ac}, \%$ для решения общеклинических задач ($0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,4125 \cdot CV_i = 0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 1,65 \cdot 0,25 \cdot CV_i$);

б) $0,125 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,4125 \cdot CV_i < TE_{ac}, \% \leq 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,825 \cdot CV_i$ - наиболее целесообразный (желательный) диапазон эксплуатационных значений смещения $V_{ac}, \%$ для решения общеклинических задач ($0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,825 \cdot CV_i = 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 1,65 \cdot 0,5 \cdot CV_i$);

в) $0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,825 \cdot CV_i < TE_{ac}, \% \leq 0,375 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 1,2375 \cdot CV_i$ - диапазон эксплуатационных значений полной ошибки $TE_{ac}, \%$, который можно считать минимально удовлетворительным для решения общеклинических задач ($0,375 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 1,2375 \cdot CV_i = 0,375 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 1,65 \cdot 0,75 \cdot CV_i$).

В настоящее время общепринятые в мировой практике требования к аналитическому качеству на базе биологических вариаций выражаются в терминах предельно допустимых значений CV_a , $V_a, \%$ и $TE_a, \%$ при 95% уровне доверия, определяющих желательный диапазон эксплуатационных значений соответственно коэффициента вариации CV_{ac} , систематического смещения $V_{ac}, \%$ и полной ошибки $TE_{ac}, \%$. Выглядят эти требования следующим образом:

$$CV_{ac} < CV_a = 0,5 \cdot CV_i \quad (4.7)$$

$$V_{ac}, \% < V_a, \% = 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} \quad (4.8)$$

$$TE_{ac}, \% < TE_a, \% = 0,250 \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)} + 0,825 \cdot CV_i \quad (4.9)$$

Всю информацию по биологическим вариациям, необходимую для вычисления предельно допускаемых значений CV_a , $V_a, \%$ и $TE_a, \%$, а также и сами эти предельные значения для наиболее целесообразного (желательного) диапазона можно найти на сайте www.westgard.com [8]. Следует иметь в виду, что на этом сайте в таблице аналитических характеристик для предельно допускаемого значения CV_a используется обозначение $I(\%)$, значение $V_a, \%$ обозначено как $V(\%)$, а значение $TE_a, \%$ - как $TE(\%)$. В качестве примера в Таблице 4.3 представлены предельно допускаемые значения CV_a , $V_a, \%$ и $TE_a, \%$ для альбумина, билирубина, глюкозы, железа, общего белка, триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, вычисленные по формулам (4.7), (4.8) и (4.9) с использованием данных о биологических вариациях, представленных на сайте [8].

Таблица 4.3. Пример общепринятых в мировой практике требований к аналитическому качеству на базе биологических вариаций.

| Аналит | CVi,% | CVg,% | CVa,% | Ba,% | TEa,% |
|-----------------|-------|-------|-------|------|-------|
| Альбумин | 3,20 | 4,75 | 1,60 | 1,43 | 4,07 |
| Билирубин общий | 21,80 | 28,40 | 10,90 | 8,95 | 26,94 |
| Глюкоза | 5,60 | 7,50 | 2,80 | 2,34 | 6,96 |
| Железо | 26,50 | 23,20 | 13,25 | 8,81 | 30,67 |
| Белок общий | 2,75 | 4,70 | 1,38 | 1,36 | 3,63 |
| Триглицериды | 19,90 | 32,70 | 9,95 | 9,57 | 25,99 |
| Холестерин | 5,95 | 15,30 | 2,98 | 4,10 | 9,01 |

Как следует из данной и предыдущих лекций, лабораторные исследования не позволяют получать с абсолютной точностью фактические значения для содержания аналита в биопробах. Получаемые результаты измерений и эксплуатационные значения аналитических характеристик используемой АС позволяют определять только границы доверительных интервалов для фактических уровней аналита, но не сами эти значения. При этом далеко не все результаты лабораторных исследований можно считать достоверными с точки зрения решения клинических задач. Степень достоверности результатов измерений содержания исследуемого аналита в биопробах при использовании конкретной АС, что характеризует их клиническую приемлемость, определяется эксплуатационным значением полной ошибкой TE_{ас} и ее предельно допустимым значением TE_а. Если эксплуатационное значение TE_{ас} статистически значимо превышает свое предельно допустимое значение TE_а, то такую АС нельзя использовать в лабораторной практике, а результаты, получаемые с ее помощью, следует считать клинически неприемлемыми. Это связано с тем, что текущие результаты измерений, получаемые на такой АС, при заданном уровне доверия могут отклоняться от фактического уровня аналита свыше дозволённых пределов, которые, в свою очередь, устанавливаются на основе биологических вариаций и с учетом мнений клиницистов.

Краткие выводы по Лекции 4:

- 1) современные подходы по определению требований к аналитическому качеству включают три модели – на базе клинических результатов, на базе биологических вариаций и на базе текущих достижений науки и техники;
- 2) широкое распространение в лабораторной практике получила вторая модель, позволяющая определять на базе внутри- и межиндивидуальных вариаций предельно допустимые значения для основных аналитических характеристик АС, включая систематическое смещение, стандартное отклонение/коэффициент вариации и полную ошибку;
- 3) аналитическое качество имеет три градации, определяющие три диапазона эксплуатационных значений для основных аналитических характеристик – наиболее благоприятный диапазон для решения общеклинических задач, наиболее целесообразный (желательный) и минимально удовлетворительный диапазон;
- 4) если эксплуатационное значение статистически значимо превышает свое предельно допустимое значение, то такую АС нельзя использовать в лабораторной практике, а получаемые на ней результаты следует считать клинически неприемлемыми.

Литература к лекции 4.

1. Fraser C.G. Biological Variation: From Principles to Practice. – Washington DC: AACCC Press, 2001.
2. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 1999. – Vol. 59 (7, special issue).
3. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2015. – Vol. 53. – № 6 (special issue).
4. Horvarth A.R., Bossuyt P.M., Sandberg S. et al. Test Evaluation Working Group of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Setting analytical performance specifications based on outcome studies – is it possible? // Clin Chem Lab Med. – 2015. – Vol. 53. – № 6. – PP. 841-848.
5. Приказ МЗ РФ от 07.02.2000 №45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ». Приложение 2. «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных лабораторных исследований».
6. ГОСТ Р 53133.1-2008. Национальный стандарт РФ. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований.» Часть 1. «Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях».
7. Fraser C.G., Petersen P.H. Analytical Performance Characteristics Should Be Judged against Objective Quality Specifications // Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45. – Issue 3. – PP. 321-323.
8. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>