



## 12 ЛЕКЦИЙ ПО ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕТРОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

### Лекция 9. Современные технологии детекции изменений аналитических характеристик

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

В настоящей лекции будут рассмотрены технологии мониторинга стабильности аналитических характеристик аналитических систем и методы детекции их изменений, которые были рекомендованы в последние десятилетия ведущими международными организациями и экспертами в области обеспечения качества лабораторных исследований. Главное внимание будет уделено аспектам надежности детекции этих изменений, а также вопросам их разграничения на существенные и несущественные.

В отличие от традиционных технологий, рассмотренных в [Лекции 8](#), в современных подходах мониторинга стабильности аналитических характеристик (далее – АХ), используется понятие запаса по точности аналитической системы (далее – АС), а также показатели, характеризующие величину произошедших изменений ее АХ. Помимо этих понятий в современных технологиях получили широкое применение так называемые функции мощности детекции случаев изменения АХ, характеризующие вероятность отбраковки результатов исследований в проведенной серии в зависимости от величины изменения их аналитических ошибок. Использование перечисленных понятий и функций мощности дало возможность определять для конкретной АС оптимальную комбинацию из набора контрольных правил (далее – КП) и количества контрольных измерений (далее КИ) в серии, обеспечивающих заданную надежность детекции запредельных изменений АХ, а также разделять происходящие в них изменения на существенные и несущественные.

Итак, начнем с описания новых терминов, которые используются в современных технологиях мониторинга стабильности АХ. К таким терминам прежде всего относится вероятность отбраковки результатов аналитических серий, которую обычно обозначают как  $P_r$  ( $r$  - от rejection). В узком смысле вероятность  $P_r$  определяют как вероятность того, что используемое КП при заданном числе КИ в серии выдаст сигнал на отбраковку проведенной аналитической серии [1]. Забегая вперед отметим, что при заданных КП и КИ в серии значение вероятности  $P_r$  зависит от величины изменения той или иной составляющей аналитической ошибки, то есть от величины изменения начальных значений систематического смещения или стандартной ошибки. При это следует также помнить, что КП, ввиду их статистической природы происхождения, могут выдавать сигналы на отбраковку серии не только в случаях изменения АХ, но и тогда, когда последние остаются стабильными в процессе эксплуатации АС.

Обычной реакцией на срабатывание КП является вполне естественное желание просто переделать текущую аналитическую серию еще раз. Как правило, так и поступают. Но такой вариант избавиться от возникшей проблемы ничего на самом деле не решает. И главным образом ввиду следующих двух причин. Так в случае, если серия была вполне удовлетворительной, а выдача сигнала на отбраковку серии является ложной из-за низких рабочих характеристик используемого КП, то тогда переделка текущей серии есть ненужное удвоение работы. Если же произошел реальный сбой в работе АС и она действительно вышла из-

под контроля, то тогда тем более нецелесообразно повторно проводить серию, используя АС в таком ее состоянии, поскольку серия от этого лучше стать никак не сможет, а работа будет удвоена, не принося никакой пользы. Третьего тут не дано. Уместным решением этой проблемы является заблаговременный выбор для ведения оперативного контроля АС таких КП и КИ в серии, которые будут обеспечивать достаточно низкую вероятность ложной отбраковки серий. Для таких случаев срабатывания КП алгоритм действий обычно следующий: приостановка эксплуатации АС, поиск неисправностей и их исправление, а также разработка по мере возможности превентивных мер по обеспечению бесперебойной работы АС. Повторять же серии по несколько раз в ожидании, что проблема сама собой рассосется, вряд ли имеет смысл.

Итак, в тех случаях, когда набор КП или используемое единичное правило срабатывает в отсутствие каких-либо изменений АХ, показатель  $P_f$  по сути является вероятностью ложной отбраковки серии. Действительно, в таких случаях детектируется сбой в работе АС, которого на самом деле не было. Вероятность ложной отбраковки серий обычно обозначают как  $P_{fr}$  (от false rejection). Значение показателя  $P_{fr}$  дает оценку того, как часто при выбранном наборе КП и количестве КИ в серии будут отбраковываться аналитические серии при отсутствии изменений начальных значений АХ. То есть как часто будут подвергаться ложной отбраковке на самом деле очень хорошие аналитические серии. В идеале значение для вероятности  $P_{fr}$  хотелось бы иметь равным 0%, но так не бывает. На практике для ведения оперативного контроля АС обычно выбирают такие наборы КП и такие количества КИ в серии, чтобы они могли обеспечивать вероятность  $P_{fr}$  менее 5%. Как станет ясно дальше, вероятность ложной отбраковки  $P_{fr}$  зависит не только от конкретного контрольного или предупредительного правила (далее – ПП), но и от количества КИ в серии. В Таблице 9.1 представлены значения показателя  $P_{fr}$  для ряда КП и ПП при единичном КИ в серии. В Таблице 9.2 представлены значения показателя  $P_{fr}$  для правила 1-2s при разном количестве КИ в серии. Как видно из первой таблицы, величину вероятности ложной отбраковки серий действительно можно значительно снижать, выбирая те или иные КП. Порой возникает потребность повысить эффективность детекции изменений АХ при использовании того же самого правила. Как станет ясно из дальнейшего, для этого необходимо увеличивать количество КИ в серии. В свою очередь, как это видно из Таблицы 9.2, увеличение КИ в серии приводит к увеличению показателя  $P_{fr}$  для одного и того же правила.

Таблица 9.1. Вероятность ложной отбраковки  $P_{fr}$  для разных контрольных правил при единичном контрольном измерении.

Контрольное/предупредительное правило	Вероятность ложной отбраковки $P_{fr}$ , %
1-2s	4,55
1-2,5s	1,24
1-3s	0,27
1-3,5s	0,05
1-4s	0,01

Таблица 9.2. Вероятность ложной отбраковки  $P_{fr}$  для предупредительного правила 1-2s в зависимости от числа контрольных измерений в аналитической серии.

Количество контрольных измерений	Вероятность ложной отбраковки $P_{fr}$ для правила 1-2s, %
1	4,55
2	8,89
3	13,04
5	20,78
10	37,24
15	50,27
20	60,60

В тех случаях, когда КП срабатывает вследствие фактически произошедших изменений АХ, вероятность отбраковки  $P_r$  называют вероятностью детекции ошибок и обозначают ее как  $P_{ed}$  (от error detection). Значения показателя  $P_{ed}$  показывают, как часто в процессе эксплуатации АС будут отбраковываться аналитические серии в зависимости от величины изменения АХ. В идеале значение показателя  $P_{ed}$  хотелось бы иметь равным 100% для всех случаев запредельных изменений АХ, по крайней мере для случаев клинически значимых их изменений. Но так тоже не бывает. На практике для ведения оперативного контроля АС обычно подбирают такие КП и такие количества КИ в серии, чтобы показатель  $P_{ed}$  имел значения не менее 90% для детекции случаев запредельных изменений АХ. Как станет видно из поведения функций мощности, о которых речь пойдет далее в этой лекции, значения показателя  $P_{ed}$ , то есть вероятности детекции ошибок, для одного и того же КП зависят существенно от величины самого изменения АХ, то есть от величины изменения начальных значений смещения или стандартной ошибки АС.

Как показывает опыт, в процессе эксплуатации АС ее правильность и прецизионность обычно не изменяются одновременно. Обычно их изменения происходят с существенно разной частотой. Наиболее часто изменяется величина систематического смещения, главным образом из-за дрейфа калибровки. В любом случае изменения правильности и прецизионности АС в процессе ее эксплуатации можно разделить на существенные и несущественные. Если после произошедших изменений величины смещения и/или стандартной ошибки полная ошибка не превышает своего предельно допустимого значения (далее – ПДЗ), то такие изменения значений АХ следует считать несущественными. В том смысле, что такие изменения не требуют отбраковки результатов текущей серии. Действительно, если изменение значений АХ является несущественным, то есть оно не приводит к превышению полной ошибкой своего ПДЗ, тогда вполне логично полагать, что АС продолжает находиться под контролем и после произошедших изменений АХ. Поэтому важно уметь определять заранее предельно допустимые величины изменений отдельно для систематического смещения и отдельно для стандартной ошибки, еще не приводящие к превышению полной ошибкой своего ПДЗ. При условии, что соответственно прецизионность или правильность АС остаются стабильными. В этой связи в современных технологиях мониторинга стабильности АХ используют меру изменения и показатель запаса как для прецизионности, так и для правильности АС.

В качестве меры изменения случайной составляющей полной ошибки, то есть начального значения стандартной ошибки, обычно используют безразмерный показатель  $\Delta RE$ , который показывает во сколько

раз к настоящему моменту времени изменилось начальное значение стандартной ошибки  $S_{ac}$ . Так, если показатель  $\Delta RE$  в какой-то момент эксплуатации АС оказывается равным 2, то это будет означать, что текущее значение стандартной ошибки  $S$  удвоилось по сравнению с ее начальным значением  $S_{ac}$ . Текущие значения показателя  $\Delta RE$  вычисляются по формуле:

$$\Delta RE = \frac{S}{S_{ac}} \quad (9.1)$$

В качестве меры изменения систематической составляющей полной ошибки, т.е. начального значения систематического смещения, обычно используют безразмерный показатель  $\Delta SE$ , который показывает на сколько начальных значений стандартной ошибки  $S_{ac}$  изменилось начальное значение систематического смещения  $B_{ac}$ . Так, если показатель  $\Delta SE$  в какой-то момент эксплуатации АС оказывается равным 2, это будет означать, что текущее значение систематического смещения увеличилось на два  $S_{ac}$  по сравнению со своим начальным значением. Текущие значения показателя  $\Delta SE$  вычисляются по формуле:

$$\Delta SE = \frac{(B - B_{ac})}{S_{ac}} \quad (9.2)$$

где  $B$  – текущее значение систематического смещения, а  $B_{ac}$  и  $S_{ac}$  – соответственно начальные значения систематического смещения и стандартной ошибки исследуемой АС.

Величину запаса по прецизионности принято оценивать безразмерным показателем критического изменения стандартной ошибки  $\Delta RE_{crit}$ , который представляет собой максимально допустимое изменение текущей стандартной ошибки  $S$  в единицах ее начального значения  $S_{ac}$ , в условиях, когда начальное значение систематического смещения  $B_{ac}$  остается неизменным. Для таких условий максимальное допустимое значение стандартной ошибки  $S_{crit} = \Delta RE_{crit} * S_{ac}$  (что следует из определения показателя  $\Delta SE_{crit}$ ) будет вычисляться по формуле:

$$S_{crit} = \frac{(TE_a - B_{ac})}{1,65} \quad (9.3)$$

где  $TE_a = B_{ac} + 1,65 * S_{crit}$  – предельно допустимое значение для полной ошибки  $TE_{ac}$  исследуемой АС в условиях стабильности ее правильности. Эксплуатационные значения  $TE_{ac}$  вычисляются по известной формуле  $TE_{ac} = B_{ac} + 1,65 * S_{ac}$ .

Исходя из вышесказанного, значения для показателя  $\Delta RE_{crit}$  будут рассчитываться по формуле:

$$\Delta RE_{crit} = \frac{S_{crit}}{S_{ac}} = \frac{\left(\frac{TE_a - B_{ac}}{S_{ac}}\right)}{1,65} \quad (9.4)$$

Так, например, если АС для определения содержания глюкозы в сыворотке вблизи 6 ммоль/л имеет начальные значения  $B_{ac} = 0,07$  ммоль/л и  $S_{ac} = 0,08$  ммоль /л, то тогда при  $TE_a = 0,36$  ммоль/л [2] получим для  $\Delta RE_{crit}$  следующее значение:  $\Delta RE_{crit} = [(0,36-0,07)/0,08]/1,65 = 2,20$ . При округлении до целых значение  $\Delta RE_{crit}$  будет равно 2. Таким образом для рассматриваемой АС в процессе ее эксплуатации допускается изменение начального значения показателя  $S_{ac}$  до 2 раз, т.е. вплоть до 0,16 ммоль/л. Соответственно в предположении стабильности начального значения  $B_{ac}$  систематического смещения АС. Тогда при достижении стандартной ошибкой своего предельно допускаемого значения, равного  $S_{crit} = 0,16$  ммоль/л, значение полной ошибки  $TE_{ac}$  будет равно 0,33 ммоль/л, что, из-за округления, оказалось чуть меньше ее предельно допускаемого значения  $TE_a$ , равного 0,36 ммоль/л.

Величину запаса по правильности АС принято оценивать безразмерным показателем критического изменения систематического смещения  $\Delta SE_{crit}$ , который представляет собой максимально допустимое изменение систематического смещения  $B_{ac}$  в единицах  $S_{ac}$ , в условиях, когда начальная прецизионность АС остается неизменной. Для таких условий максимальное допустимое значение систематического смещения будет равно  $B_{crit} = B_{ac} + \Delta SE_{crit} \cdot S_{ac}$ , и, согласно определения показателя  $\Delta SE_{crit}$ , будет вычисляться по формуле:

$$B_{crit} = TE_a - 1,65 \cdot S_{ac} \quad (9.5)$$

где  $TE_a = B_{crit} + 1,65 \cdot S_{ac}$  – предельно допускаемое значение для полной ошибки исследуемой АС в условиях стабильности ее прецизионности. Исходя из вышесказанного, значения показателя критического изменения смещения  $\Delta SE_{crit} = (B_{crit} - B_{ac}) / S_{ac}$  с учетом формулы (9.5) будут рассчитываться по формуле:

$$\Delta SE_{crit} = \frac{TE_a - 1,65 \cdot S_{ac} - B_{ac}}{S_{ac}} = \frac{TE_a - B_{ac}}{S_{ac}} - 1,65 \quad (9.6)$$

Так, например, если АС для определения содержания глюкозы в сыворотке вблизи 6 ммоль/л имеет изначальные значения  $B_{ac} = 0,07$  ммоль/л и  $S_{ac} = 0,08$  ммоль /л, то тогда при значении  $TE_a = 0,36$  ммоль/л [2] получим для  $\Delta SE_{crit}$  следующее значение:  $\Delta SE_{crit} = [(0,36 - 0,07) / 0,08] - 1,65 = 1,98$ . При округлении до целых значение  $\Delta SE_{crit}$  будет равно 2. Таким образом для такой АС в процессе ее эксплуатации допускается изменение начального значения смещения вплоть до двух начальных значений стандартной ошибки  $S_{ac}$ , то есть вплоть до 0,16 ммоль/л. При этом для предельного случая систематическое смещение  $B_{crit}$  будет равно 0,23 ммоль/л, а значение полной ошибки будет равно  $TE_{ac} = (0,23 + 1,65 \cdot 0,08)$  ммоль/л = 0,36 ммоль/л, то есть оно будет равно своему предельно допускаемому значению.

Теперь перейдем к рассмотрению понятия функции мощности. Оно имеет отношение к способу графического представления информации о рабочих характеристиках КП в виде значений вероятности отбраковки  $P_r$ , которые откладывают по оси ординат, в зависимости от величины изменения систематического смещения или стандартной ошибки, то есть в зависимости от показателей  $\Delta SE$  или  $\Delta RE$ , значения которых откладываются по оси абсцисс. Происхождение названия функции мощности имеет отношение к понятию статистической мощности в математической статистике. Из этого понятия следует, что чем больше мощность статистического теста, тем меньше вероятность совершить ошибку. В нашем случае, чем больше будет значение функции мощности, тем меньше будет вероятность пропустить произошедшее изменение  $\Delta X$ . Следует заметить, что значение вероятности ложной отбраковки  $P_{fr}$  определяется значением функции мощности, то есть значением вероятности отбраковки серий  $P_r$ , при значении абсциссы  $\Delta SE$  или  $\Delta RE$ , равной нулю. Отметим также, что функции мощности зависят не только от конкретных КП или их набора, но и от количества КИ в серии.

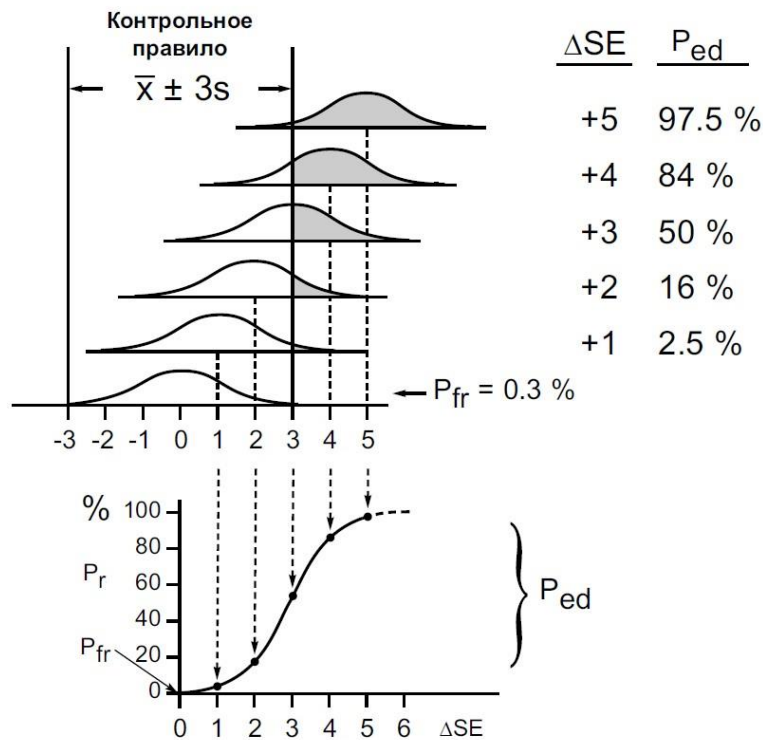


Рис. 9.1. Функция мощности детекции изменений систематического смещения для контрольного правила 1-3s. Ордината  $P_r$  соответствует вероятности  $P_{ed}$ , т.е.  $P_r = P_{ed}$ , везде, где абсцисса  $\Delta SE > 0$ , кроме точки  $\Delta SE = 0$ , где  $P_r = P_{fr}$ .

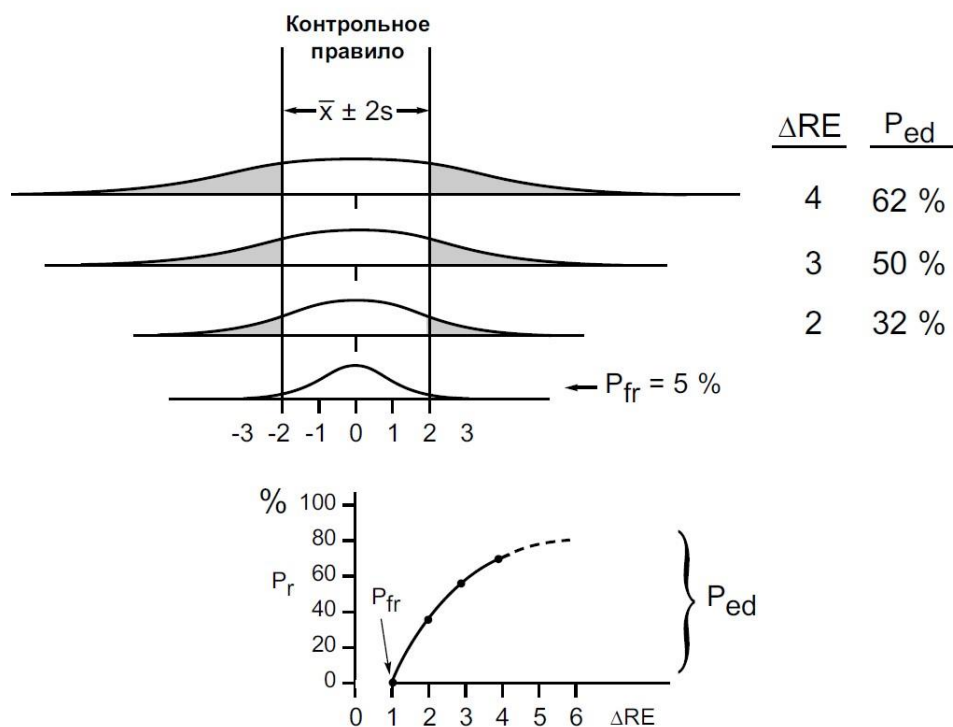


Рис. 9.2. Функция мощности детекции изменений стандартной ошибки для правила 1-2s. Ордината  $P_r$  соответствует вероятности  $P_{ed}$ , т.е.  $P_r = P_{ed}$ , везде, где абсцисса  $\Delta SE > 0$ , кроме точки  $\Delta SE = 0$ , где  $P_r = P_{fr}$ .

Далее будет представлено в деталях построение графиков функции мощности детекции изменений соответственно систематического смещения и стандартной ошибки АС при использовании традиционных КП и ПП. Сначала рассмотрим самый простой случай, когда в аналитической серии проводится только одно КИ, пользуясь графическим подходом и пояснениями, изложенными в документе [3].

На Рис 9.1 проиллюстрирована зависимость функции мощности от положительного изменения систематического смещения для КП 1-3s. Предполагается, что величина стандартной ошибки в процессе эксплуатации АС сохраняется равной ее начальному значению  $S_{ac}$ . Отметим сразу же, что аналогичная ситуация будет наблюдаться и при отрицательных изменениях систематического смещения. Затемненные области указывают на величину вероятности отбраковки  $P_r$ , значения которой проецируются на расположенный ниже график функции мощности. Начальное значение показателя  $P_r$ , когда никаких изменений АХ нет и абсцисса в виде показателя  $\Delta SE = 0$ , соответствует вероятности ложной отбраковки  $P_{fr}$ , в то время как вся остальная кривая описывает поведение вероятности детекции ошибки  $P_{ed}$ . Когда изменение начального значения систематического смещения превысит в 5 раз значение  $S_{ac}$ , т.е. когда показатель  $\Delta SE$  станет равным 5 и более, тогда вероятность детекции ошибки  $P_{ed}$  превысит значение 97,5%. Это будет означать, что такое изменение систематического смещения вряд ли будет пропущено при использовании КП 1-3s с одним КИ в серии. А если и будет пропущено, то не чаще одного раза из 40 случаев. Другое дело, если потребуется надежно определять изменения систематического смещения меньшего размера, например в случаях, когда показатель  $\Delta SE_{crit}$  для используемой АС оказывается равным 3 или даже меньше, что очень часто бывает на практике. Вероятность детекции ошибки в таких случаях будет меньше

50%. Т.е. каждое второе такое существенное изменение уже не будет определяться. В таких случаях, о чем речь пойдет далее, используют КП других типов и/или увеличивают число КИ в серии.

На Рис. 9.2 представлено поведение функции мощности в зависимости от изменения стандартной ошибки  $\Delta RE$  для правила 1-2s. Как видно из рисунка, мощность детекции изменений стандартной ошибки при использовании данного правила значительно слабее в сравнении с предыдущим случаем детекции изменений систематического смещения. Даже в случае значительного изменения стандартной ошибки вероятность  $P_{ed}$  весьма далека от 100%.

Таким образом видно, что мощности детектирования изменений смещения и стандартной ошибки существенно различаются, когда используется только одно КП и только одно КИ в серии. Причем величина вероятности ложной отбраковки  $P_{fr}$  определяется используемым контрольным или предупредительным правилом.

Для наглядного сравнения эффективности детекции изменений систематического смещения на Рис. 9.3, идея которого взята из документа [3], представлено несколько функций мощности соответственно для контрольных правил 1-2s, 1-3s и 1-4s. Для всех правил показатель предельно допустимого изменения систематического смещения  $\Delta SE_{crit}$  предполагается равным 4. Как видно из этого рисунка, правила имеют вероятности ложной отбраковки  $P_{fr}$ , равные соответственно 5%, 0,3% и 0,01%, и вероятности детекции ошибки  $P_{ed}$  при предельном значении изменении показателя  $\Delta SE$ , равные соответственно 97,5%, 84% и 50%. Очевидно, что ни одно из представленных на рисунке правил не сочетает в себе обе вероятности оптимальным образом при значениях показателя  $\Delta SE_{crit}$ , меньших 4.

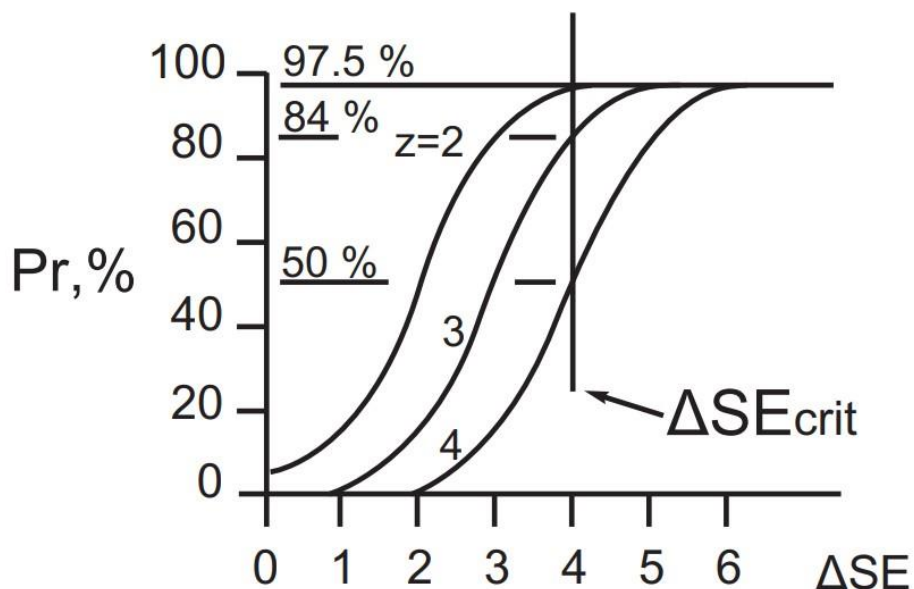


Рис. 9.3. Функции мощности детекции изменений систематического смещения для правил 1-2s, 1-3s и 1-4s в зависимости от величины изменения смещения  $\Delta SE$ . Показатель предельно допустимого изменения систематического смещения  $\Delta SE_{crit}$  предполагается равным 4 для всех правил. Соответствующие значения для вероятности ложной отбраковки  $P_{fr}$  взяты из Таблицы 9.1.



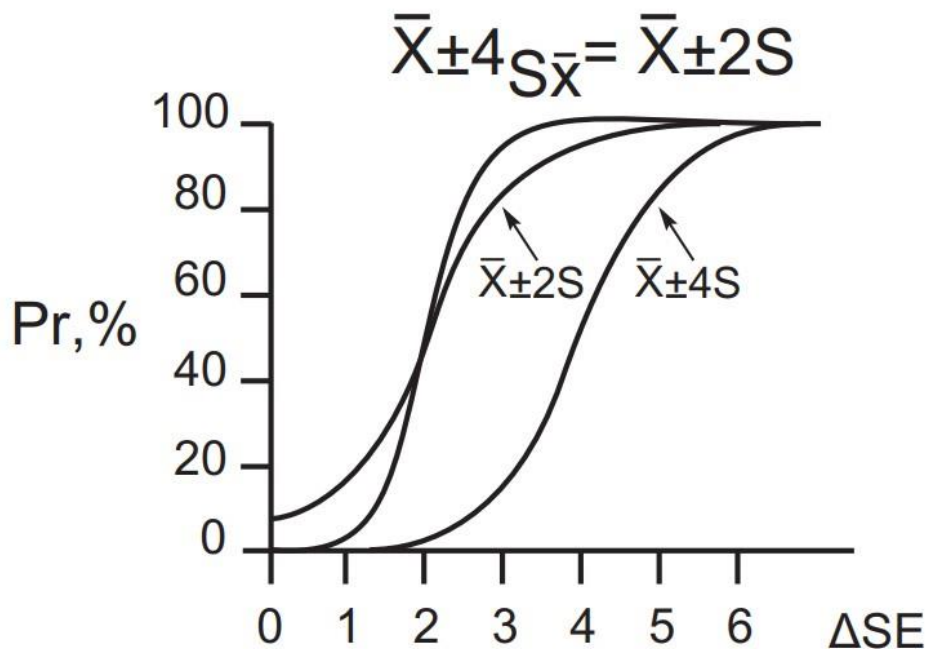


Рис. 9.4. Функции мощности детектирования изменений систематического смещения для КП  $1-4s_x$  (4 репликаты) и для традиционных правил  $1-2s$ ,  $1-4s$  в зависимости от величины изменения смещения  $\Delta SE$ . Правило  $1-4s_x$  построено на базе четырех репликат, сочетая в себе вероятность  $P_{ed}$  от правила  $1-2s$  и вероятность  $P_{fr}$  от правила  $1-4s$ .

Например, в случае АС, для которой показатель  $\Delta SE_{crit}$  будет равен 3, вероятности  $P_{fr}$  для тех же правил будут оставаться прежними, а вот вероятности детекции ошибки  $P_{ed}$  будут ниже 90% и равны соответственно 84%, 50% и 16%. В случае АС, для которой показатель  $\Delta SE_{crit}$  будет равен 2, вероятности  $P_{ed}$  для тех же правил окажутся еще меньше и составят только 50%, 16% и 2,5%. По этой причине современные технологии оперативного контроля АС не рекомендуют использовать традиционные КП в обособленном виде при одном КИ в серии. В таких случаях, как упоминалось выше, обычно рекомендуют либо увеличивать количество КИ в серии, либо использовать наборы традиционных КП, которые подбираются специальным образом, либо использовать КП на базе других статистик, например на базе средних по нескольким репликатам в серии или на базе экспоненциально взвешенных скользящих средних.

В качестве примера влияния на мощность детекции ошибок увеличенного количества КИ в серии на Рис. 9.4, идея которого взята также из документа [3], показана функция мощности для правила  $1-4s_x$ , построенного на базе средних по четырем репликатам. В этом правиле в качестве контрольного результата (далее - КР) и его стандартной ошибки  $S_x$  используется соответственно среднее значение этих четырех репликат и стандартная ошибка этого среднего, которая будет в два раза меньше стандартной ошибки результата однократного измерения  $S$ , то есть  $S_x = S/2$ . Это обусловлено тем, что стандартная ошибка среднего значения по репликатам меньше стандартной ошибки результатов однократных измерений, то есть отдельных репликат, в корень квадратный из их числа. В данном случае в корень квадратный из 4, поскольку среднее значение вычисляется по четырем репликатам. Использование результатов четырех контрольных измерений позволяет при  $\Delta SE_{crit} = 4$  скомбинировать в правиле  $1-4s_x$  низкое значение для  $P_{fr}$ , равное 0,01%,

что во много раз меньше 5%, и высокое значение для  $P_{ed}$ , равное 97,5%, что значительно больше 90%. Однако использование этого правила в случаях, когда показатель  $\Delta SE_{crit} = 2$ , позволяет обеспечивать значение для  $P_{ed}$ , равное только 50%, что явно меньше обычно требуемых 90%. Поэтому для тех случаев, когда показатель  $\Delta SE_{crit} = 2$  или около того, необходимо искать другие решения. Современные технологии в таких случаях обычно рекомендуют не только увеличивать число КИ в серии, но также использовать либо наборы традиционных КП, либо КП на базе других статистик.

Помимо традиционных КП и правил на основе средних по репликатам, в современных технологиях мониторинга стабильности АХ широко начали использоваться КП на основе так называемых экспоненциально взвешенных скользящих средних [4]. В англоязычном варианте эта статистика имеет название Exponentially Weighted Moving Average (далее – EWMA). Впервые ее понятие ввел Робертс [5] еще в 1959 году. Текущее значение EWMA получают усреднением двух его предыдущих значений, причем усреднение проводится таким образом, чтобы последнее из усредняемых значений оказывало все меньшее и меньшее влияние на последующие результаты усреднения. Статистика на основе экспоненциально взвешенной скользящей средней (далее – статистика EWMA) обычно используется для мониторинга стабильности процессов, где важно отслеживать небольшие или постепенные изменения контролируемого параметра, обусловленные медленным уходом его последующих значений от первоначального. Например, медленное изменение начального значения систематического смещения АС вследствие дрейфа калибровочной зависимости. Отметим, что в отличие от статистики EWMA при использовании традиционных КП решение о состоянии стабильности АХ в любой момент времени зависит только от самых последних результатов КИ, от точности определения первоначальных значений АХ и от устанавливаемых контрольных границ. В статистике на основе EWMA такое решение зависит от экспоненциально взвешенного скользящего среднего, которое, как станет ясно дальше, определяется на основе всех результатов КИ, полученных в процессе ведения мониторинга (включая результаты самых последних измерений). Как будет показано далее, путем подбора соответствующего значения для так называемой сглаживающей константы  $\lambda$  оперативный контроль АС на основе статистики EWMA может быть сделан весьма чувствительным к небольшим изменениям систематического смещения, в то время как традиционные КП срабатывают только в случае выхода последнего КР за установленные границы.

Чтобы лучше понимать за счет чего можно регулировать чувствительность КП на основе статистики EWMA к величине изменения систематического смещения, рассмотрим, каким образом строятся и работают эти правила. Значение экспоненциально взвешенного скользящего среднего  $Y_i$ , соответствующего контрольному результату  $X_i$  рассчитывают по следующей формуле:

$$Y_i = \lambda \cdot X_i + (1 - \lambda) \cdot Y_{i-1} \quad (9.7)$$

где индекс  $i$  принимает значения  $i = 1, 2, \dots, n$ , а значение  $Y_0 = X_{cp}$ , то есть представляет собой среднее значение результатов контрольных измерений, полученных в установочной серии,  $X_i$  –  $i$ -тый по счету КР, полученный в процессе ведения оперативного контроля,  $n$  – число КР, полученных при ведении оперативного контроля, включая  $Y_0$ ,  $\lambda$  – сглаживающая константа, которая может принимать значения от 0 и до 1, точнее  $0 < \lambda \leq 1$ .

По своей сути сглаживающая константа  $\lambda$  определяет статистический вес вклада предыдущих значений в текущее вычисляемое значение экспоненциально взвешенного скользящего среднего. Как видно из формулы (9.7), чем ближе ее значение к 0, тем сильнее влияние «более старых» значений экспоненциально взвешенного скользящего среднего на последующие. И наоборот. Например, если выбрать для  $\lambda$  значение, равное 1, то это будет приводить к тому, что текущее значение экспоненциально взвешенного скользящего среднего будет целиком определяться только самым последним КР. Фактически это будет означать, что статистика EWMA при значении  $\lambda = 1$  вырождается в статистику, используемую в традиционных КП. Таким образом, значения  $\lambda$ , близкие к 1, будут давать больше веса последним данным и меньше веса «более старым». Соответственно, значения  $\lambda$ , близкие к 0, будут давать больше веса более «старым данным». Обычно принято, как это следует из работы [6], для константы  $\lambda$  выбирать значения между 0,2 и 0,3, хотя в таком выборе есть доля некоторого произвола. Поэтому достаточно часто рекомендуют обращаться к работе [7], в которой приводятся таблицы, предоставляющие возможность выбирать значения для  $\lambda$  более обоснованно.

Для построения контрольных карт в статистике EWMA помимо начального значения экспоненциально взвешенного скользящего среднего  $Y_0$  необходимо также уметь вычислять его дисперсию. Для контрольных результатов с индексом  $i$  свыше 7 дисперсию экспоненциально взвешенного скользящего среднего  $(S_Y)^2$  можно приблизительно вычислять по нижеследующей достаточно простой формуле [8]:

$$(S_Y)^2 = \frac{\lambda}{2 - \lambda} \cdot (S_X)^2 \quad (9.8)$$

где  $(S_Y)^2$  – дисперсия экспоненциально взвешенного скользящего среднего,  $(S_X)^2$  – дисперсия результатов КИ, а  $S_X$  – их стандартное отклонение,  $\lambda$  – сглаживающая константа, принимающая значения от 0 и до 1. Соответственно верхняя  $Y_{ВКГ}$  и нижняя  $Y_{НКГ}$  контрольные границы для контрольных карт статистики EWMA для экспоненциально взвешенного скользящего средних с индексом  $i \geq 7$  можно вычислять по формулам:

$$Y_{ВКГ} = Y_0 + k \cdot S_Y \quad (9.9)$$

$$Y_{НКГ} = Y_0 - k \cdot S_Y \quad (9.10)$$

где  $k$  – коэффициент, значение которого зависит от используемого контрольного правила. Так при использовании контрольного правила EWMA $2S_Y$ , которое срабатывает в случае отклонения значения  $Y_i$  от  $Y_0$  свыше двух  $S_Y$ , коэффициент  $k$  выбирают равным 2, и соответственно при использовании контрольного правила EWMA $3S_Y$ , которое срабатывает в случае отклонения значения  $Y_i$  от  $Y_0$  свыше трех  $S_Y$ , коэффициент  $k$  выбирают равным 3.

В качестве примера предположим, что по итогам проведения установочной серии на гемоглобинометре, вводимом в эксплуатацию, были получены следующие оценочные значения, используемые обычно для построения контрольных карт:  $X_{ср} = 140$  г/л и  $S_x = 2$  г/л. Тогда для начального значения экспоненциально взвешенного скользящего среднего будем иметь  $Y_0 = X_{ср} = 140$  г/л. Также положим коэффициент  $k$  равным 3, а константу  $\lambda$  равной 0,3. Воспользуемся формулами (9.8) – (9.10) и получим значение для стандартного отклонения в статистике EWMA  $S_Y = 0,84$  г/л и соответственно значения для верхней границы  $Y_{вкг} = 142,52$  г/л и для нижней границы  $Y_{нкг} = 137,48$  г/л. Контрольные карты в статистике EWMA строят по тому же алгоритму, что и в статистике Шухарта/Леви-Дженнингса: проводят горизонтальную линию  $Y_0$  и параллельно ей линии  $Y_0 \pm 1 * S_Y$ ,  $Y_0 \pm 2 * S_Y$  и  $Y_0 \pm 3 * S_Y$ , по оси ординат откладываются значения  $Y_i$ , а по оси абсцисс – значения индекса  $i$  в качестве номеров контрольных результатов.

Как станет ясно из дальнейшего сравнения различных КП, правила на основе статистики EWMA обладают, по сравнению с традиционными правилами, существенно большей мощностью детекции «поломок» АС с низким запасом прочности по систематическому смещению. Здесь же отметим, что величина показателя  $P_{fr}$  для правил на основе статистики EWMA, как это видно из Рис. 9.5, зависит от величины сглаживающей константы  $\lambda$ .

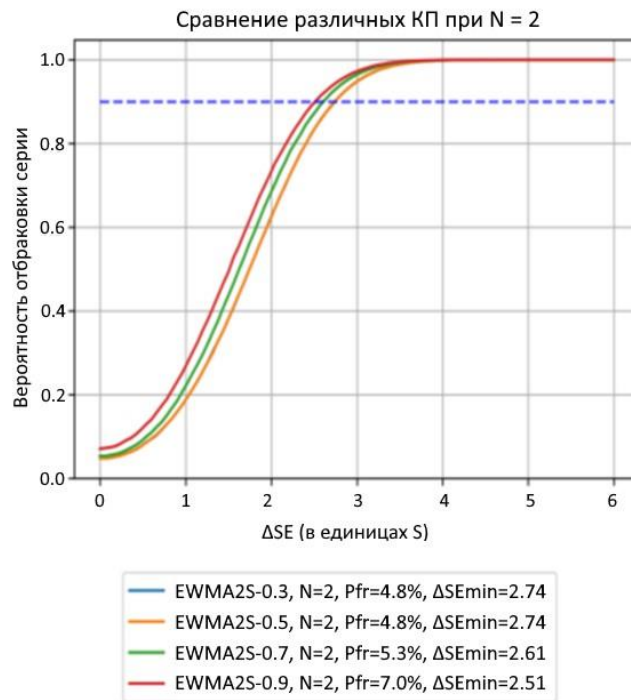


Рис. 9.5. Зависимость показателя  $P_{fr}$  для КП на основе статистики EWMA от величины сглаживающей константы  $\lambda$ . Для правила, обозначенного как EWMA2S-0,3, предполагается, что коэффициент  $k=2$  (см. формулы (9.9) и (9.10)), а сглаживающая константа  $\lambda=0,3$ . Показатель  $\Delta SE_{min}$  определяет величину изменения начального систематического смещения, при котором  $P_{ed} = 90\%$ .

Помимо КП на основе статистики EWMA повышенной чувствительностью к небольшим изменениям систематического смещения АС обладает также КП на основе критерия Колмогорова, предложенное в 2018

году сотрудником ЗАО «АНАЛИТИКА» Иваном Васильевым. Алгоритм работы КП на основе критерия согласия Колмогорова в принципе такой же, как и у других КП. Он состоит в проверке на выбранном уровне значимости нулевой гипотезы о принадлежности выборки КП закону их распределения в генеральной совокупности, то есть по сути в проверке того, что эмпирическое распределение соответствует его предполагаемой модели. Распределение КП в генеральной совокупности предполагается нормальным с параметрами, которые рассчитываются на основе данных установочной серии. И если этот критерий согласия не выполняется, то нулевая гипотеза и КП считаются нарушенными. Проверка нулевой гипотезы на основе критерия Колмогорова проводится путем сравнения статистики  $D_n$  Колмогорова с ее предельно допустимым значением  $D_n(\alpha)$ , которое в свою очередь зависит от объема выборки  $n$  и выбранного уровня значимости  $\alpha$ , соответствующего вероятности ложноположительных результатов. Уровень значимости  $\alpha$  обычно выбирают равным 5%. Значения статистики  $D_n$  Колмогорова рассчитывают по формуле:

$$D_n = \sup |F_n(x) - F(x)| \quad (9.11)$$

Здесь понятие супремума  $\sup$  (сокращенно от supremum) означает точную верхнюю границу множества соответствующих разностей  $|F_n(x) - F(x)|$ . Соответственно,  $F_n(x)$  – это эмпирическая функция распределения, описанная Колмогоровым, а  $F(x)$  – это теоретическая функция распределения случайной величины  $x$ . Если окажется, что  $D_n > D_n(\alpha)$ , это будет означать, что произошло практически невероятное событие. В таком случае нулевая гипотеза отклоняется, а КП считается нарушенным на уровне значимости  $\alpha$ . При этом вероятность ошибочного отклонения на самом деле верной гипотезы не превышает принятый уровень значимости  $\alpha$ . Поскольку в рассматриваемом случае теоретическое распределение КП предполагается нормальным, то значения теоретической функции распределения  $F(x)$  случайной величины  $x$  с математическим ожиданием  $\mu$  и дисперсией  $\sigma^2$  вычисляют по формуле:

$$F(x) = \Phi(z) + 0,5 \quad (9.12)$$

где  $\Phi(z) = \Phi[(x-\mu)/\sigma]$  – известная интегральная функция Лапласа, некоторые значения которой приведены в Таблице 9.3. Что касается эмпирической функции распределения  $F_n(x)$  случайной величины  $x$ , представленной выборкой  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , то ее значения рассчитываются по формуле:

$$F_n(x) = \frac{n_x}{n} \quad (9.13)$$

где  $n_x$  – количество элементов выборки, значения которых меньше значения  $x$ , а  $n$  – объем выборки. Как видно из формулы (9.13), эмпирическая функция распределения  $F_n(x)$  определяет для каждого  $x$  частоту появления элементов выборки, значения которых меньше или равны  $x$ . Отличие эмпирической функции распределения от теоретической состоит в том, что последняя определяет не частоту, а вероятность появления значений случайной величины  $x$ , меньших или равных  $x$ . Если элементы полученной выборки

проранжировать так, чтобы выполнялось условие  $x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_{n-1} \leq x_n$ , то тогда очевидно, что для всех  $x < x_1$  значения  $F_n(x)$  будут равны 0, поскольку  $n_x = 0$ , а для всех  $x \geq x_n$  значения  $F_n(x)$  будут равны 1, поскольку  $n_x = n$ . Также очевидно, что по мере увеличения числа элементов (то есть числа КР) в получаемых выборках, разница  $|F_n(x) - F(x)|$  будет стремиться к 0, если элементы полученных выборок будут принадлежать одной и той же генеральной совокупности. Если этого не будет происходить, то это будет означать, что параметры распределения КР в их генеральной совокупности изменились в какой-то момент времени наблюдения за стабильностью АХ АС.

Для приближенного расчета значений  $D_n = \sup |F_n(x) - F(x)|$  на практике обычно используют формулу (9.14), вытекающую из формул (9.11) и (9.13):

$$D_n = \sup |F_n(x) - F(x)| = \max \left| \frac{n_x}{n} - F(x) \right| = \max \left| F(x) - \frac{n_x}{n} \right| \quad (9.14)$$

Как упоминалось выше, критические значения  $D_n(\alpha)$  зависят от объема выборки  $n$  и выбираемого уровня доверия  $\alpha$ . Эти критические значения для статистики Колмогорова либо вычисляют самостоятельно, либо берут из соответствующих справочников, наиболее известным из которых является справочник [9]. Некоторые критические значения для статистики Колмогорова из этого справочника приведены в Таблице 9.4, где  $n$  – объем рассматриваемой выборки контрольных результатов, а  $\alpha$  – уровень значимости. В случае необходимости при  $n \geq 10$  и выборе уровня значимости  $\alpha$  от 1% до 20% критические значения  $D_n(\alpha)$  с достаточно высокой точностью можно рассчитывать по следующей формуле:

$$D_n(\alpha) \approx \sqrt{\frac{\lambda}{2 \cdot n}} - \frac{1}{6} \cdot n, \quad (9.15)$$

где  $\lambda = -\ln(0,005 \cdot \alpha)$

Таблица 9.3. Таблица значений интегральной функции Лапласа  $\Phi(z)$ .

$z$	$\Phi(z)$	$z$	$\Phi(z)$	$z$	$\Phi(z)$	$z$	$\Phi(z)$	$z$	$\Phi(z)$	$z$	$\Phi(z)$
0,00	0,0000	0,50	0,1915	1,00	0,3413	1,50	0,4332	2,00	0,4772	3,00	0,498650
0,01	0,0040	0,51	0,1950	1,01	0,3438	1,51	0,4345	2,02	0,4783	3,20	0,499310
0,02	0,0080	0,52	0,1985	1,02	0,3461	1,52	0,4357	2,04	0,4793	3,40	0,499660
0,03	0,0120	0,53	0,2019	1,03	0,3485	1,53	0,4370	2,06	0,4803	3,60	0,499841
0,04	0,0160	0,54	0,2054	1,04	0,3508	1,54	0,4382	2,08	0,4812	3,80	0,499928
0,05	0,0199	0,55	0,2088	1,05	0,3531	1,55	0,4394	2,10	0,4821	4,00	0,499968
0,06	0,0239	0,56	0,2123	1,06	0,3554	1,56	0,4406	2,12	0,4830	4,50	0,499997
0,07	0,0279	0,57	0,2157	1,07	0,3577	1,57	0,4418	2,14	0,4838	5,00	0,499997
0,08	0,0319	0,58	0,2190	1,08	0,3599	1,58	0,4429	2,16	0,4846		
0,09	0,0359	0,59	0,2224	1,09	0,3621	1,59	0,4441	2,18	0,4854		
0,10	0,0398	0,60	0,2257	1,10	0,3643	1,60	0,4452	2,20	0,4861		
0,11	0,0438	0,61	0,2291	1,11	0,3665	1,61	0,4463	2,22	0,4868		
0,12	0,0478	0,62	0,2324	1,12	0,3686	1,62	0,4474	2,24	0,4875		
0,13	0,0517	0,63	0,2357	1,13	0,3708	1,63	0,4484	2,26	0,4881		
0,14	0,0557	0,64	0,2389	1,14	0,3729	1,64	0,4495	2,28	0,4887		
0,15	0,0596	0,65	0,2422	1,15	0,3749	1,65	0,4505	2,30	0,4893		
0,16	0,0636	0,66	0,2454	1,16	0,3770	1,66	0,4515	2,32	0,4898		
0,17	0,0675	0,67	0,2486	1,17	0,3790	1,67	0,4525	2,34	0,4904		
0,18	0,0714	0,68	0,2517	1,18	0,3810	1,68	0,4535	2,36	0,4909		
0,19	0,0753	0,69	0,2549	1,19	0,3830	1,69	0,4545	2,38	0,4913		
0,20	0,0793	0,70	0,2580	1,20	0,3849	1,70	0,4554	2,40	0,4918		
0,21	0,0832	0,71	0,2611	1,21	0,3869	1,71	0,4564	2,42	0,4922		
0,22	0,0871	0,72	0,2642	1,22	0,3883	1,72	0,4573	2,44	0,4927		
0,23	0,0910	0,73	0,2673	1,23	0,3907	1,73	0,4582	2,46	0,4931		
0,24	0,0948	0,74	0,2703	1,24	0,3925	1,74	0,4591	2,48	0,4934		
0,25	0,0987	0,75	0,2734	1,25	0,3944	1,75	0,4599	2,50	0,4938		
0,26	0,1026	0,76	0,2764	1,26	0,3962	1,76	0,4608	2,52	0,4941		
0,27	0,1064	0,77	0,2794	1,27	0,3980	1,77	0,4616	2,54	0,4945		
0,28	0,1103	0,78	0,2823	1,28	0,3997	1,78	0,4625	2,56	0,4948		
0,29	0,1141	0,79	0,2852	1,29	0,4015	1,79	0,4633	2,58	0,4951		
0,30	0,1179	0,80	0,2881	1,30	0,4032	1,80	0,4641	2,60	0,4953		
0,31	0,1217	0,81	0,2910	1,31	0,4049	1,81	0,4649	2,62	0,4956		
0,32	0,1255	0,82	0,2939	1,32	0,4066	1,82	0,4656	2,64	0,4959		
0,33	0,1293	0,83	0,2967	1,33	0,4082	1,83	0,4664	2,66	0,4961		
0,34	0,1331	0,84	0,2995	1,34	0,4099	1,84	0,4671	2,68	0,4963		
0,35	0,1368	0,85	0,3023	1,35	0,4115	1,85	0,4678	2,70	0,4965		
0,36	0,1406	0,86	0,3051	1,36	0,4131	1,86	0,4686	2,72	0,4967		
0,37	0,1443	0,87	0,3078	1,37	0,4147	1,87	0,4693	2,74	0,4969		
0,38	0,1480	0,88	0,3106	1,38	0,4162	1,88	0,4699	2,76	0,4971		
0,39	0,1517	0,89	0,3133	1,39	0,4177	1,89	0,4706	2,78	0,4973		
0,40	0,1554	0,90	0,3159	1,40	0,4192	1,90	0,4713	2,80	0,4974		
0,41	0,1591	0,91	0,3186	1,41	0,4207	1,91	0,4719	2,82	0,4976		
0,42	0,1628	0,92	0,3212	1,42	0,4222	1,92	0,4726	2,84	0,4977		
0,43	0,1664	0,93	0,3238	1,43	0,4236	1,93	0,4732	2,86	0,4979		
0,44	0,1700	0,94	0,3264	1,44	0,4251	1,94	0,4738	2,88	0,4980		
0,45	0,1736	0,95	0,3289	1,45	0,4265	1,95	0,4744	2,90	0,4981		
0,46	0,1772	0,96	0,3315	1,46	0,4279	1,96	0,4750	2,92	0,4982		
0,47	0,1808	0,97	0,3340	1,47	0,4292	1,97	0,4756	2,94	0,4984		
0,48	0,1844	0,98	0,3365	1,48	0,4306	1,98	0,4761	2,96	0,4985		
0,49	0,1879	0,99	0,3389	1,49	0,4319	1,99	0,4767	2,98	0,4986		

Таблица 9.4. Критические значения для наибольших отклонений эмпирического распределения от теоретического (критерий Колмогорова).

n / $\alpha$	10%	5%	1%	n / $\alpha$	10%	5%	1%
<b>1</b>	0,95000	0,97500	0,99500	<b>41</b>	0,18687	0,20760	0,24904
<b>2</b>	0,77639	0,84189	0,92929	<b>42</b>	0,18468	0,20517	0,24613
<b>3</b>	0,63604	0,70760	0,82900	<b>43</b>	0,18257	0,20283	0,24332
<b>4</b>	0,56522	0,62394	0,73424	<b>44</b>	0,18053	0,20056	0,24060
<b>5</b>	0,50945	0,56328	0,66853	<b>45</b>	0,17856	0,19837	0,23798
<b>6</b>	0,46799	0,51926	0,61661	<b>46</b>	0,17665	0,19625	0,23544
<b>7</b>	0,43607	0,48342	0,57581	<b>47</b>	0,17481	0,19420	0,23298
<b>8</b>	0,40962	0,45427	0,54179	<b>48</b>	0,17302	0,19221	0,23059
<b>9</b>	0,38746	0,43001	0,51332	<b>49</b>	0,17128	0,19028	0,22828
<b>10</b>	0,36866	0,40925	0,48893	<b>50</b>	0,16959	0,18841	0,22604
<b>11</b>	0,35242	0,39122	0,46770	<b>51</b>	0,16796	0,18659	0,22386
<b>12</b>	0,33815	0,37543	0,44905	<b>52</b>	0,16637	0,18482	0,22174
<b>13</b>	0,32549	0,36143	0,43247	<b>53</b>	0,16483	0,18311	0,21968
<b>14</b>	0,31417	0,34890	0,41762	<b>54</b>	0,16332	0,18144	0,21768
<b>15</b>	0,30397	0,33760	0,40420	<b>55</b>	0,16186	0,17981	0,21574
<b>16</b>	0,29472	0,32733	0,39201	<b>56</b>	0,16044	0,17823	0,21384
<b>17</b>	0,28627	0,31796	0,38086	<b>57</b>	0,15906	0,17669	0,21199
<b>18</b>	0,27851	0,30936	0,37062	<b>58</b>	0,15771	0,17519	0,21019
<b>19</b>	0,27136	0,30143	0,36117	<b>59</b>	0,15639	0,17373	0,20844
<b>20</b>	0,26473	0,29408	0,35241	<b>60</b>	0,15511	0,17231	0,20673
<b>21</b>	0,25858	0,28724	0,34427	<b>61</b>	0,15385	0,17091	0,20506
<b>22</b>	0,25283	0,28087	0,33666	<b>62</b>	0,15263	0,16956	0,20343
<b>23</b>	0,24746	0,27490	0,32954	<b>63</b>	0,15144	0,16823	0,20184
<b>24</b>	0,24242	0,26931	0,32286	<b>64</b>	0,15027	0,16693	0,20029
<b>25</b>	0,23768	0,26404	0,31657	<b>65</b>	0,14913	0,16567	0,19877
<b>26</b>	0,23320	0,25907	0,31064	<b>66</b>	0,14802	0,16443	0,19729
<b>27</b>	0,22898	0,25438	0,30502	<b>67</b>	0,14693	0,16322	0,19584
<b>28</b>	0,22497	0,24993	0,29971	<b>68</b>	0,14587	0,16204	0,19442
<b>29</b>	0,22117	0,24571	0,29466	<b>69</b>	0,14483	0,16088	0,19303
<b>30</b>	0,21756	0,24170	0,28987	<b>70</b>	0,14381	0,15975	0,19167
<b>31</b>	0,21412	0,23788	0,28530	<b>71</b>	0,14281	0,15864	0,19034
<b>32</b>	0,21085	0,23424	0,28094	<b>72</b>	0,14183	0,15755	0,18903
<b>33</b>	0,20771	0,23076	0,27677	<b>73</b>	0,14087	0,15649	0,18776
<b>34</b>	0,20472	0,22743	0,27279	<b>74</b>	0,13993	0,15544	0,18650
<b>35</b>	0,20185	0,22425	0,26897	<b>75</b>	0,13901	0,15442	0,18528
<b>36</b>	0,19910	0,22119	0,26532	<b>76</b>	0,13811	0,15342	0,18408
<b>37</b>	0,19646	0,21826	0,26180	<b>77</b>	0,13723	0,15244	0,18290
<b>38</b>	0,19392	0,21544	0,25843	<b>78</b>	0,13636	0,15147	0,18174
<b>39</b>	0,19148	0,21273	0,25518	<b>79</b>	0,13551	0,15052	0,18060
<b>40</b>	0,18913	0,21012	0,25205	<b>80</b>	0,13467	0,14960	0,17949

В качестве примера использования критерия Колмогорова проверим на уровне значимости  $\alpha = 5\%$  нулевую гипотезу о принадлежности выборки КР нормальному закону их распределения в генеральной



совокупности с параметрами  $\mu = 100$  г/л,  $\sigma = 3$  г/л. В качестве выборки КР возьмем, например, 10 проранжированных результатов КИ уровня аналита в аликвотах одного и того же контрольного материала, которые были получены в нескольких последовательно проведенных аналитических сериях и которые обозначим как  $x_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ): 93, 95, 97, 98, 100, 101, 102, 104, 106 и 109 г/л. Результаты расчетов сведем в Таблицу 9.5. Поскольку интегральная функция Лапласа нечетная, будем иметь ввиду, что  $\Phi(-z) = -\Phi(z)$ . Значения для  $\Phi(z)$  и  $D_n(\alpha)$  будем выбирать из Таблиц 9.3 и 9.4. Значения для  $D_n$  будем вычислять по формуле (9.14).

Таблица 9.5. Пример использования критерия Колмогорова.

Номер КР, $i$	Значение КР( $x_i$ )	$F_n(x) = n_x/n$	$z = (x-\mu)/\sigma$	$\Phi(z)$	$F(x) = \Phi(z)+0,5$	$ F_n(x)-F(x) $	$D_{10}$	$D_{10}(\alpha)$
1	94	0,1	-2,000	-0,477	0,023	0,077		
2	97	0,2	-1,000	-0,341	0,159	0,041		
3	99	0,3	-0,333	-0,131	0,369	0,069		
4	105	0,4	1,667	0,452	0,952	0,552		
5	106	0,5	2,000	0,477	0,977	0,477		
6	107	0,6	2,333	0,490	0,990	0,390		
7	108	0,7	2,667	0,496	0,996	0,296		
8	109	0,8	3,000	0,499	0,999	0,199		
9	110	0,9	3,333	0,499	0,999	0,099		
10	112	1,0	4,000	0,500	1,000	0,000		
							0,552	0,409

Так как  $D_{10} = 0,552$ , что больше его критического значения  $D_{10}(\alpha) = 0,409$ , то соответственно на 5% уровне значимости нулевая гипотезы о принадлежности выборки КР закону их теоретического распределения в генеральной совокупности отвергается. Это обуславливает срабатывание КП на основе критерия Колмогорова, что подтверждает, что исследуемая АС вышла из под контроля при проведении одной из рассматриваемых серий, скорее всего в той из них, в которой был получен КР с индексом  $i = 4$  или КР с индексом  $i = 5$ .

На Рис. 9.6 и 9.7 представлены графики функций мощности детекции изменений систематического смещения типовой АС, предназначенной для определения концентрации эритроцитов в крови, различными наборами КП, в том числе на основе статистики EWMA и статистики Колмогорова. По своей сути, как упоминалось выше, такие графики функций мощности от систематического смещения определяют вероятности отбраковки аналитических серий различными наборами КП в зависимости от величины изменения  $\Delta SE$  начального систематического смещения. На каждом из двух рисунков рассматривается типовая АС для определения концентрации эритроцитов в крови, для которой после проведения установочной серии были получены следующие значения:  $X_{cp} = 4,48 \cdot 10^{12}/л$ , относительное систематическое смещение  $B_{ac}, \% = 0,08\%$ , коэффициент вариации  $CV_{ac} = 0,96\%$ . Согласно [2] для такого аналита предельно допускаемые значения для коэффициента вариации  $CV_a = 1,6\%$ , для относительного смещения  $B_a, \% = 1,7\%$ , для полной ошибки  $TE_a(\%) = B_a, \% + 1,65 \cdot CV_a = 4,34\%$ . Тогда, используя в формуле (9.6) перечисленные выше значения, получим для  $\Delta SE_{crit} = [(4,34 - 0,08)/0,96] - 1,65 = 2,79$ .

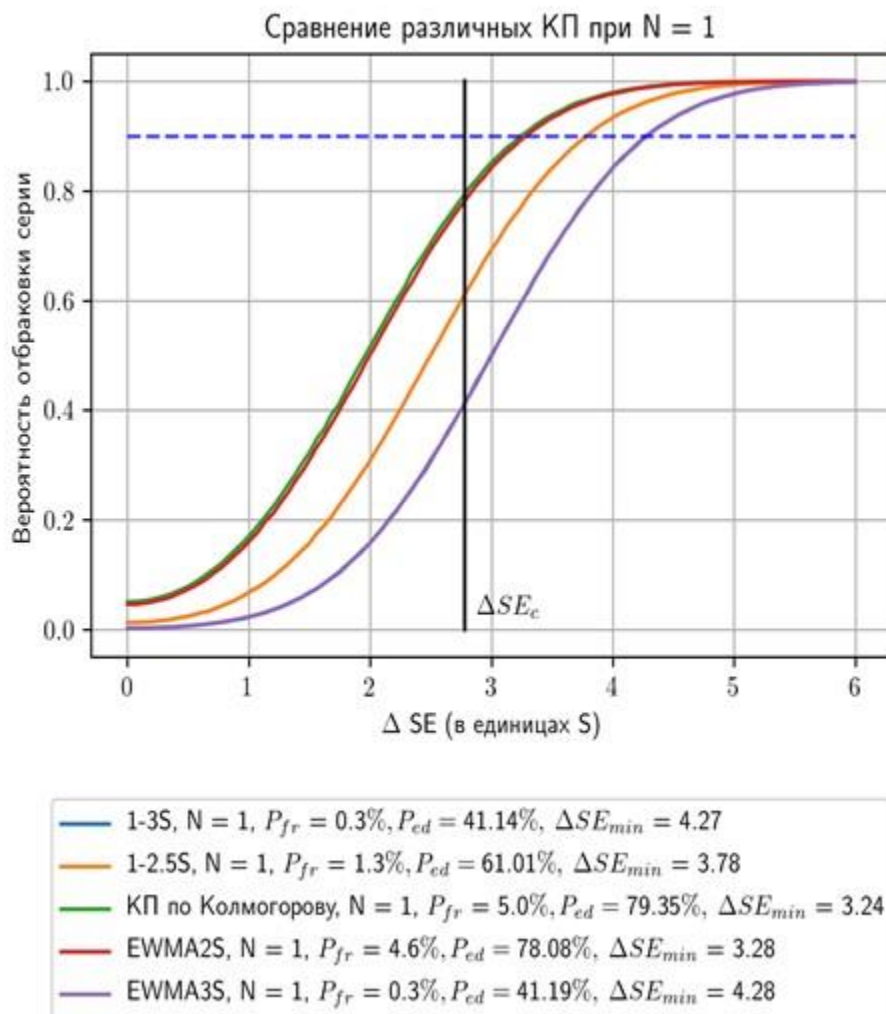
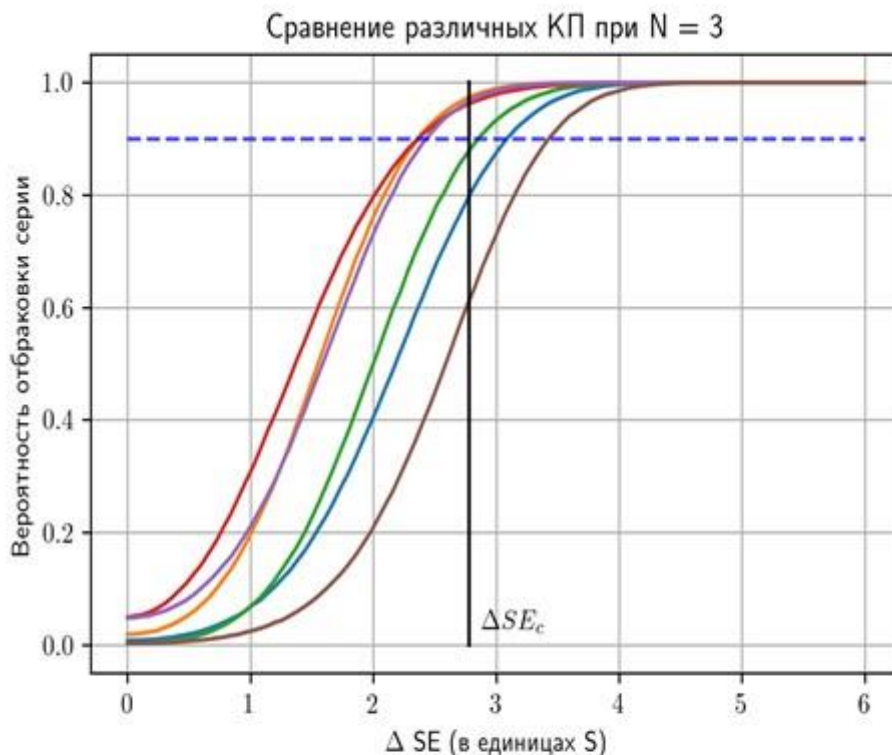


Рис. 9.6. Сравнение функций мощности детекции изменений систематического смещения AC, предназначенной для определения концентрации эритроцитов в крови, с использованием различных КП. Графики функций мощности для правил 1-3s и EWMA3S практически совпадают. Сглаживающая константа  $\lambda = 0,5$  для всех КП на основе статистики EWMA. Количество КИ в каждой аналитической серии  $N = 1$ . Показатель критического изменения систематического смещения  $\Delta SE_{crit}(\Delta SE_c)$  равен 2,79. Показатель  $\Delta SE_{min}$  – это изменение систематического смещения AC в единицах начальной стандартной ошибки S, вероятность детекции которого равна 90%.



—	1-3S, N = 3, $P_{fr} = 0.8\%$ , $P_{ed} = 79.65\%$ , $\Delta SE_{min} = 3.09$
—	1-3S, 2-2S, R4S, 3-1S, N = 3, $P_{fr} = 1.9\%$ , $P_{ed} = 97.37\%$ , $\Delta SE_{min} = 2.37$
—	2of3-2S, N = 3, $P_{fr} = 0.3\%$ , $P_{ed} = 87.81\%$ , $\Delta SE_{min} = 2.86$
—	КП по Колмогорову, N = 3, $P_{fr} = 4.9\%$ , $P_{ed} = 96.22\%$ , $\Delta SE_{min} = 2.36$
—	EWMA2S, N = 3, $P_{fr} = 4.8\%$ , $P_{ed} = 96.62\%$ , $\Delta SE_{min} = 2.43$
—	EWMA3S, N = 3, $P_{fr} = 0.3\%$ , $P_{ed} = 61.06\%$ , $\Delta SE_{min} = 3.43$

Рис. 9.7. Сравнение функций мощности детекции изменений систематического смещения AC, предназначенной для определения концентрации эритроцитов в крови, с использованием различных КП. Сглаживающая константа  $\lambda=0,5$  для всех КП на основе статистики EWMA. Количество КИ в каждой аналитической серии  $N=3$ . Показатель критического изменения систематического смещения  $\Delta SE_{crit}(\Delta SE_c)$  равен 2,79. Показатель  $\Delta SE_{min}$  – это изменение систематического смещения AC в единицах начальной стандартной ошибки S, вероятность детекции которого равна 90%.

Напомним, что для того, чтобы тот или иной набор КП соответствовал международным требованиям к качеству детекции случаев выхода AC из-под контроля, достаточно выполнения следующих условий: показатель  $P_{fr} \leq 5\%$ , а показатель  $P_{ed} \geq 90\%$  при величине изменения начального смещения  $\Delta SE = \Delta SE_{crit}$ . Как видно из рисунков выше, для всех наборов КП вероятность отбраковки аналитической серии увеличивается при увеличении показателя  $\Delta SE$ , т.е. по мере возрастания систематического смещения AC. Значит для того, чтобы тот или иной набор КП соответствовал международным требованиям, достаточно выполнения следующих условий:  $P_{fr} \leq 5\%$  и  $\Delta SE_{min} \leq \Delta SE_{crit}$ . Показатель  $\Delta SE_{min}$  – это изменение систематического

смещения АС в единицах начальной стандартной ошибки  $S_{ac}$ , вероятность детекции которого конкретным набором КП равна 90%. Величина  $\Delta SE_{min}$  для конкретного набора КП на графиках определяется точкой пересечения искомой функции мощности с горизонтальной прямой, соответствующей уровню вероятности отбраковки серии, равному 0,9 (или 90%, что тоже самое).

Как видно из Рис. 9.6, если количество КИ в каждой аналитической серии  $N$  только одно ( $N = 1$ ), то ни один из рассматриваемых наборов КП не может с требуемой вероятностью выявлять случаи предельного изменения систематического смещения, так как ни для одного из рассматриваемых наборов КП условие  $\Delta SE_{min} \leq \Delta SE_{crit}$  не выполняется. Это означает, что с одним КИ в серии с помощью рассматриваемых наборов КП требуемого уровня качества детекции предельных изменений смещения рассматриваемой АС достичь нельзя, что вынуждает увеличивать количество КИ в серии.

На Рис. 9.7 рассматривается вариант с увеличением количества КИ в каждой аналитической серии до трех ( $N = 3$ ). Как видно из этого рисунка, при использовании некоторых наборов КП из одного правила, таких как 1-3s, 2of3<sub>2s</sub> (два из трех подряд КП выходят за  $X_{cp}+2S$  или за  $X_{cp}-2S$ ) и EWMA3s даже с тремя КИ в серии не обеспечивают нужных требований, так как для них условие  $\Delta SE_{min} \leq \Delta SE_{crit}$  не выполняется. В тоже время КП по Колмогорову, КП на основе EWMA2s и набор из 4 КП, включающий правила 1-3s, 2-2s, R-4s и 3-1s, обладают достаточной мощностью детекции предельных изменений величины систематического смещения. Для них в соответствии с международными требованиями выполняются условия:  $P_{fr} \leq 5\%$  и  $\Delta SE_{min} \leq \Delta SE_{crit}$ . Можно использовать любое из этих правил для надежной детекции случаев выхода АС из-под контроля, которая имеет показатель  $\Delta SE_{crit} = 2,79$  или близкой к нему. В качестве случаев выхода АС из-под контроля понимаются случаи изменений начальной величины систематического смещения АС свыше установленной нормы.

Расчеты, проведенные Дж. Вестгардом и другими известными специалистами в области статистических методов лабораторной медицины, показали что традиционные наборы КП при изменениях значений показателя  $\Delta SE$  от 0 до 1,5 имеют низкую эффективность: вероятность отбраковки аналитических серий при таких изменениях начального смещения не превышает 50% даже при количестве КИ в серии  $N > 4$ . Отдельно следует отметить, что если число КИ в одной аналитической серии будет равно 1, то вероятность отбраковки серий при изменениях  $\Delta SE$  от 0 до 1,5 не будет превышать 10%. Отсюда вытекает, что при достаточно малых значениях  $\Delta SE_{crit}$  не представляется возможным вести оперативный контроль АС наборами из традиционных КП в соответствии с международными требованиями к его качеству даже при увеличении КИ в серии до четырех. Напомним еще раз, что в международных стандартах рекомендуется использовать такие наборы КП и такое количество КИ в аналитической серии, чтобы вероятность ложной отбраковки «хороших» серий  $P_{fr}$  была ниже 5%, а вероятность  $P_{ed}$  отбраковки «плохих» серий при  $\Delta SE = \Delta SE_{crit}$  была не ниже 90%.

Стоит отметить, что если для выбранного набора КП показатель  $\Delta SE_{min} < \Delta SE_{crit}$ , то можно с уверенностью утверждать, что вероятность детекции случаев выхода АС из-под контроля будет больше 90%. Величина показателя  $\Delta SE_{min}$  зависит только от набора КП и количества КИ в серии, а величина показателя  $\Delta SE_{crit}$  зависит только от измерительных свойств самой АС. Поэтому для любой АС с АХ в пределах установленных требований можно в принципе всегда подобрать соответствующий набор КП и

количество КИ в серии, которые будут обеспечивать выполнение требуемых условий:  $P_{fr} \leq 5\%$  и  $\Delta SE_{min} \leq \Delta SE_{crit}$ .

Как уже упоминалось выше, при достаточно небольшой величине показателя  $\Delta SE_{crit}$  практически любые наборы из одиночных КП крайне неэффективны при малых количествах КИ в серии. Из Рис. 9.6 видно, что такие КП при количестве КИ в серии  $N = 1$  могут быть эффективными, только если  $\Delta SE_{crit}$  не меньше 3,5. Поэтому нужно либо подбирать специальный набор из нескольких КП, одновременно несколько увеличивая и показатель  $N$ , либо значительно увеличивать для одиночных КП количество КИ в серии. В противном случае произошедшие выходы АС из-под контроля могут быть обнаружены с требуемой вероятностью только лишь по прошествии нескольких аналитических серий. Также отметим, что чрезмерно большое количество КИ в серии приводит, в свою очередь, к увеличению вероятности ложной отбраковки  $P_{fr}$ . Поэтому международные руководства рекомендуют при подборе КП для ведения оперативного контроля конкретной АС с минимально возможным количеством КИ в серии помимо наборов из традиционных КП также использовать правила на основе EWMA с различными контрольными границами. Аналогичной мощностью детектирования «поломок» АС с небольшими по величине показателями  $\Delta SE_{crit}$  обладает также рассмотренное выше КП на основе критерия Колмогорова. Расчеты показывают, что КП по Колмогорову при допустимом значении  $P_{fr}$  и не очень большом количестве КИ в серии обеспечивает нужную эффективность детекции предельных изменений смещения у АС с низкими значениями показателя  $\Delta SE_{min}$ , которую многие другие наборы КП могут обеспечивать только при величине  $P_{fr}$  порядка 8-9%. Это связано с тем, что по мере увеличения количества КИ в серии вероятность  $P_{fr}$  для КП по Колмогорову будет стремиться к 5% снизу, а показатель  $\Delta SE_{min}$  будет стремиться к нулю. Т.е., если большого количества КИ в серии не избежать, то КП по Колмогорову будет предпочтительнее, чем использование любого из традиционных наборов КП.

Как упоминалось выше, руководство [10] по ведению оперативного контроля качества результатов количественных тестов, разработанное CLSI в 2006 году, и проект руководства по ведению ВКК аналитических результатов в медицинской лаборатории [3], разработанный в 1996 году европейской рабочей группой экспертов по лабораторной медицине, рекомендуют использовать именно вероятности  $P_{fr}$  и  $P_{ed}$  в качестве основных критериев правильности выбора соответствующих набора КП и количества КИ в серии. Для ведения оперативного контроля АС оба руководства рекомендуют использовать такие наборы КП и такое количество КИ в серии, чтобы вероятность  $P_{fr}$  ложной отбраковки на самом деле «хорошей» серии была ниже 5%, а вероятность отбраковки  $P_{ed}$  действительно «плохой» серии была бы не меньше 90% при  $\Delta SE = \Delta SE_{crit}$ . Таким образом оба руководства рекомендуют, чтобы лаборатория, подбирая для ведения оперативного контроля АС набор КП и количество КИ в серии, была уверена, что их сочетание будет адекватно ее аналитическим характеристикам. Т.е., что они будут обеспечивать при ведении оперативного контроля АС поддержание вероятности  $P_{fr}$  на уровне не более 5%, а вероятности детекции  $P_{ed}$  на уровне не менее 90%.

Следует отметить, что правила [11] и другие руководства [12, 13] по проведению процедур ВКК, используемые в настоящее время отечественными лабораториями, в принципе не предусматривают использование критериев качества для ведения процедур оперативного контроля АС, например в виде вероятностей  $P_{fr}$  и  $P_{ed}$ . В этих документах также не предусматриваются принципы адекватного выбора

наборов КП и количеств КИ в аналитической серии. Во всех этих документах для ведения оперативного контроля любой АС рекомендуется один и тот же набор КП в виде 7 мультиправил Вестгарда. Количество КИ в серии тоже жестко регламентируется: для ведения оперативного контроля АС лаборатория должна использовать два аттестованных контрольных материала в двух диапазонах определяемых показателей, проводя в каждой аналитической серии однократное измерение показателя в контрольных материалах и образцах пациентов, причем число измерений в аналитической серии не ограничивается. Стабильность АХ АС оценивается по результатам исследования контрольных материалов в каждой аналитической серии, для чего полученные в серии КР проверяются последовательно по каждому из 7 мультиправил. Так как некоторые КП из этого набора, такие как правила 4-1s и 10Xср, требуют для проверки стабильности АХ АС больше, чем 2 КР, то даже при условии их эффективности, о которой в действующих руководствах никакой информации нет, сигнал о выходе АС из под контроля, произошедшем в процессе проведения текущей серии, можно получить только с задержкой в несколько серий. То есть не в режиме реального времени, как хотелось бы. Например, проверка стабильности АХ АС на основе правила 10Xср требует наличия 10 КР подряд. Допустим, что в каждой серии проводится по одному КИ. Тогда, если в процессе проведения какой-либо серии произойдет выход АХ АС за пределы установленной нормы, что в конце концов приведет к нарушению правила 10Xср, то лаборатория узнает об этом только через 9 серий после случившейся «поломки». Как показывает опыт, при ведении оперативного контроля АС, у которых  $\Delta SE_{crit} < 2,5$ , обнаружить «поломку» непосредственно после проведения серии крайне сложно. Единственное КП, которое может сработать сразу же, – это правило 1-3s. Причем, если у АС показатель  $\Delta SE_{crit} < 2,5$ , то вероятность срабатывания правила 1-3s при одном КР в серии будет не больше 31%, что нельзя считать эффективным определением «поломок» АС.

Для сравнения эффективности детекции случаев недопустимых изменений систематики АС на Рис 9.8 представлены функции мощности отбраковки «плохих» серий как набором из 7 традиционных мультиправил Вестгарда, так и более современными наборами КП на основе статистик EWMA и Колмогорова. Предполагается, что в каждой серии проводится по одному КИ. Как видно из графиков и таблицы, представленных на этом рисунке, вероятность  $P_{fr}$  для всех рассматриваемых наборов КП не превышает 5%. В то же время вероятность  $P_{ed}$ , которая увеличивается по мере роста величины изменения систематического смещения АС, для набора из 7 традиционных мультиправил Вестгарда достигает значения в 90% только для таких АС, которые имеют показатель  $\Delta SE_{crit} \geq 4,5$ , что соответствует АС с крайне высокими по точности характеристиками. Заметим, что такие аналитические характеристики пока еще практически не достижимы.

Отсутствие в традиционных технологиях ведения оперативного контроля АС механизмов оценки эффективности детекции случаев выхода АС из-под контроля при использовании любого набора КП, в том числе традиционного набора из 7 мультиправил Вестгарда, со временем потребовало их доработки.

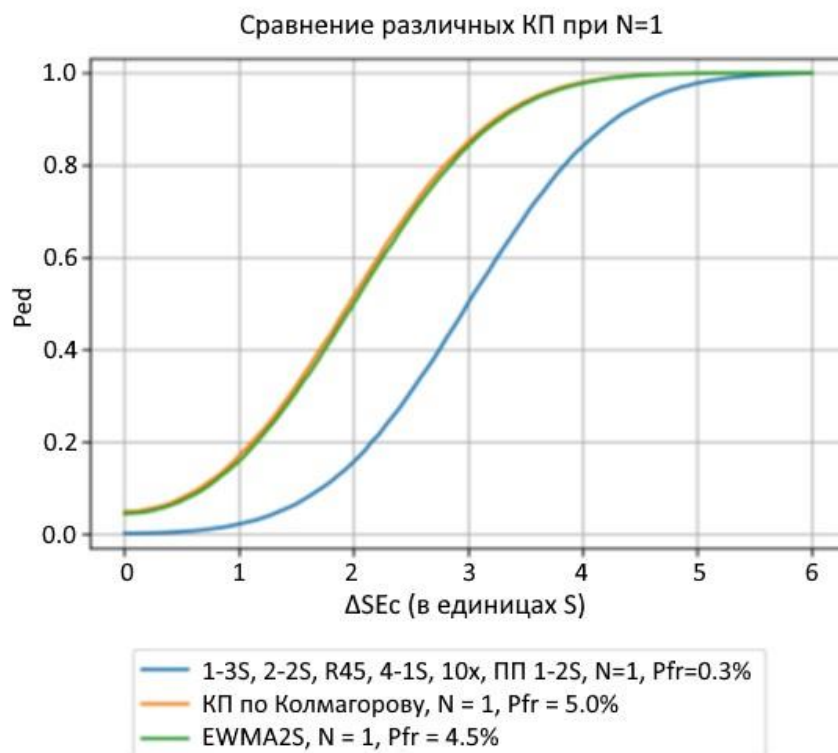


Рис. 9.8. Сравнение функций мощности детекции изменений систематического смещения с использованием наборов традиционных и современных КП на базе статистик EWMA и Колмогорова. Для КП на основе статистики EWMA сглаживающая константа  $\lambda = 0,5$ .

Современные международные руководства по ведению ВКК, например руководства [10, 3, 16], уже содержат новые показатели качества отбраковки аналитических серий в виде вероятностей  $P_{fr}$  и  $P_{ed}$  и механизмы адекватного подбора КП и количества КИ в серии с оптимальным их сочетанием, в зависимости от запаса прочности по точности аналитических характеристик АС, вводимой в эксплуатацию.

Для «персонального» подбора набора КП и количества КИ в серии, учитывающего эксплуатационные значения аналитических характеристик АС, используются графики так называемых функций мощности детекции наборами КП случаев изменения АХ в процессе эксплуатации АС, которые, в свою очередь, зависят от количества КИ в серии. Базовый алгоритм подбора адекватных АС набора КП и количества КИ в серии, рекомендуемый в руководстве [10], был заимствован из известной технологии сигма-метрик, разработанной компанией Моторола, и адаптирован для ведения оперативного контроля АС [15].

Технология сигма-метрик позволяет подбирать для каждой конкретной АС такой набор КП, который будет обеспечивать заданный уровень для вероятности обнаружения случаев запредельных изменений АХ АС при минимально возможном количестве КИ в серии. Цель, которая преследуется в технологии сигма-метрик, состоит в подборе для конкретной АС такого набора КП и такого количества КИ в серии, чтобы они обеспечивали не менее, чем 90% вероятность отбраковки  $P_{ed}$  фактически «плохих» аналитических серий при условии, что вероятность их ложной отбраковки  $P_{fr}$  не будет превышать 5%. В любом случае следует иметь в виду, что если значения АХ АС, установленные по результатам проведения установочной серии,

окажутся близкими к своим предельно допустимым значениям, то невозможно обеспечить должный уровень контроля качества результатов без значительного увеличения количества КИ в аналитической серии.

В технологии сигма-метрики обычно используют следующие параметры:

- $B_{ac}$  и  $S_{ac}$  – систематическое смещение и стандартная ошибка (среднеквадратичное отклонение) искомой АС, определенные по результатам установочной серии;
- $N$  – количество КИ в одной аналитической серии;
- $\Delta SE$  – безразмерный показатель меры изменения систематического смещения, который показывает на сколько значений стандартной ошибки  $S_{ac}$  изменилось начальное значение систематического смещения  $B_{ac}$  АС в процессе ее эксплуатации; текущие значения показателя  $\Delta SE$  рассчитываются по формуле (9.2);
- $\Delta SE_{crit}$  – безразмерный показатель запаса по правильности, который характеризует критическое изменение систематического смещения и представляет собой максимально допустимое изменение в единицах  $S_{ac}$  начального систематического смещения  $B_{ac}$ ; значения показателя  $\Delta SE_{crit}$  рассчитываются по формуле (9.6);
- $\Delta SE_{min}$  – минимальное значение показателя  $\Delta SE$ , при котором вероятность отбраковки серии конкретным набором КП будет равна 90%;
- $P_{fr}$  – вероятность ложной отбраковки на самом деле «хороших» аналитических серий;
- $P_{ed}$  – вероятность отбраковки серии на самом деле «плохих» аналитических серий.

Сразу отметим, что для практической реализации механизма технологии сигма-метрики требуются данные о функциях мощности различных наборов КП, то есть о вероятностях отбраковки аналитических серий в зависимости от изменения той или иной аналитической характеристики АС в процессе ее эксплуатации. Например, от изменения систематического смещения АС, которое в технологии сигма-метрики характеризуется показателем  $\Delta SE$ , измеряемым в единицах стандартной ошибки  $S_{ac}$ . Графики функций мощности для достаточно большого количества различных наборов КП представлены, например, в руководстве [10] и в статье Дж. Вестгарда [1].

Последовательность шагов, которые необходимо предпринять для реализации адекватного выбора КП и количества КИ в серии для ведения оперативного контроля АС с должным качеством, изложена в руководстве [10] и состоит в следующем:

- выбирают конкретные значения для вероятностей  $P_{fr}$  и  $P_{ed}$ , как основных показателей качества процедуры отбраковки серий при ведении оперативного контроля АС, полагая, что значение для  $P_{fr}$  не должно быть более 5%, а значение для  $P_{ed}$  должно быть не менее 90% при существенных изменениях АХ;
- определяют предельно допускаемое абсолютное или относительное значение для полной ошибки  $TE_a$  для исследуемого аналита, используя, например, данные, приведенные в таблице на сайте Дж. Вестгарда [2];
- оценивают начальные эксплуатационные значения для систематического смещения  $B_{ac}$  и стандартной ошибки  $S_{ac}$  по данным установочной серии;
- определяют для исследуемого аналита значение его уровня, наиболее важного для принятия клинических решений;



- на основе клинически важного значения уровня аналита и абсолютных значений для  $TE_a$ ,  $B_{ac}$  и  $S_{ac}$  рассчитывают их относительные значения в процентах;

- определяются с типом и видом КП (традиционные, на основе статистики EWMA или других статистик), которые предполагается использовать в качестве кандидатов для ведения оперативного контроля конкретной АС;

- оценивают предполагаемую эффективность отбраковки серий в процессе эксплуатации АС в терминах вероятности отбраковки серий, включая вероятность ложной отбраковки «хороших» серий, используя для этого имеющиеся в литературе или рассчитанные самостоятельно графики функций мощности детекции существенных изменений АХ наборами КП, выбранными в качестве кандидатов для ведения оперативного контроля АС;

- устанавливают требования к качеству детекции случаев запредельных изменений АХ АС, полагая вероятность отбраковки «плохих» серий, равной 90% или более, а вероятность ложной отбраковки «хороших» серий, равной 5% или менее процентов;

- и, наконец, выбирают конкретный набор КП и конкретное количество КИ в серии, которые будут обеспечивать с заданной вероятностью детекцию случаев критического изменения рассматриваемой АХ АС, используя графики функций мощности для выбранных в качестве кандидатов наборов КП при различных количествах КИ в серии.

Последний шаг в этой технологии предусматривает вычисление критической величины изменения для АХ, обычно для систематического смещения  $\Delta SE_{crit}$ . Именно такое изменение начального систематического смещения должно детектироваться с вероятностью не менее 90%. Значения этого показателя, как упоминалось выше, рассчитывают по формуле (9.6), а именно:

$$\Delta SE_{crit} = \frac{TE_a - B_{ac}}{S_{ac}} - 1,65 \quad (9.16)$$

где начальные значения для  $B_{ac}$  и  $S_{ac}$ , а также предельно допускаемое значение для полной ошибки  $TE_a$ , обычно берутся в процентах, т.е. вместо, например, стандартной ошибки  $S_{ac}$  используется коэффициент вариации  $CV_{ac}$ .

Выражение  $[(TE_a, \% - B_{ac, \%}) / CV_{ac}]$  получило название Sigma-metric. Собственно, отсюда и происходит название технологии сигма-метрик. Показатели  $\Delta SE_{crit}$  и Sigma-metric связаны между собой следующим образом:

$$\Delta SE_{crit} = \text{Sigma-metric} - 1,65 \quad (9.17)$$

$$\text{Sigma-metric} = \Delta SE_{crit} + 1,65 \quad (9.18)$$

В результате алгоритм выбора процедуры для оперативного контроля АС, рекомендуемый в руководстве [10], включает вкратце следующую последовательность действий:

а) вычисление по результатам установочной серии начальных эксплуатационных значений  $B_{ac}$  и  $S_{ac}$  соответственно для систематического смещения и стандартной ошибки АС;

б) уточнение наименования аналита, исследуемого на АС, с целью определения максимально допустимого значения  $TE_a$  для полной ошибки  $TE_a = B_a + 1,65 \cdot S_a$ , где  $B_a$  и  $S_a$  – предельно допустимые значения смещения и стандартной ошибки АС для измерений уровней искомого аналита в пробах пациентов;

б) установление уровня аналита, важного для принятия клинических решений;

в) вычисление с использованием клинически важного уровня аналита относительных значений в процентах для показателей  $TE_{a,\%}$ ,  $B_{ac,\%}$  и  $S_{ac,\%}$ , т.е. значений для  $TE_{a,\%}$ ,  $B_{ac,\%}$  и  $CV_{ac}$ ;

г) вычисление значения для показателя Sigma-metric =  $(TE_{a,\%} - B_{ac,\%}) / CV_{ac}$ ;

д) вычисление значения для показателя  $\Delta SE_{crit} = [(TE_{a,\%} - B_{ac,\%}) / CV_{ac}] - 1,65$ ;

е) установление значений вероятностей  $P_{fr}$  и  $P_{ed}$ , как основных показателей качества отбраковки серий;

ж) определение с помощью графиков функций мощности и установленных значений для вероятностей  $P_{fr}$  и  $P_{ed}$  соответствующей комбинации из набора КП и количества КИ в серии.

Практическое применение алгоритма выбора набора КП и количества КИ в серии для процедуры ведения адекватного оперативного контроля продемонстрируем с помощью примера, приведенного в руководстве [10] для набора из традиционных КП. В качестве аналита в примере используется холестерин, для которого в соответствии с [2] относительное предельно допустимое значение для полной ошибки  $TE_a = 9\%$ . Предполагается также, что для уровня принятия клинических решений, соответствующего концентрации 200 мг/дл, для смещения и коэффициента вариации АС по данным установочной серии были получены значения  $B_{ac,\%} = 1,0\%$  и  $CV_{ac} = 2,0\%$ . Таким образом показатель  $\Delta SE_{crit}$  для рассматриваемой АС составит величину:  $\Delta SE_{crit} = \{(TE_{a,\%} - B_{ac,\%}) / CV_{ac}\} - 1,65 = 2,35$ .

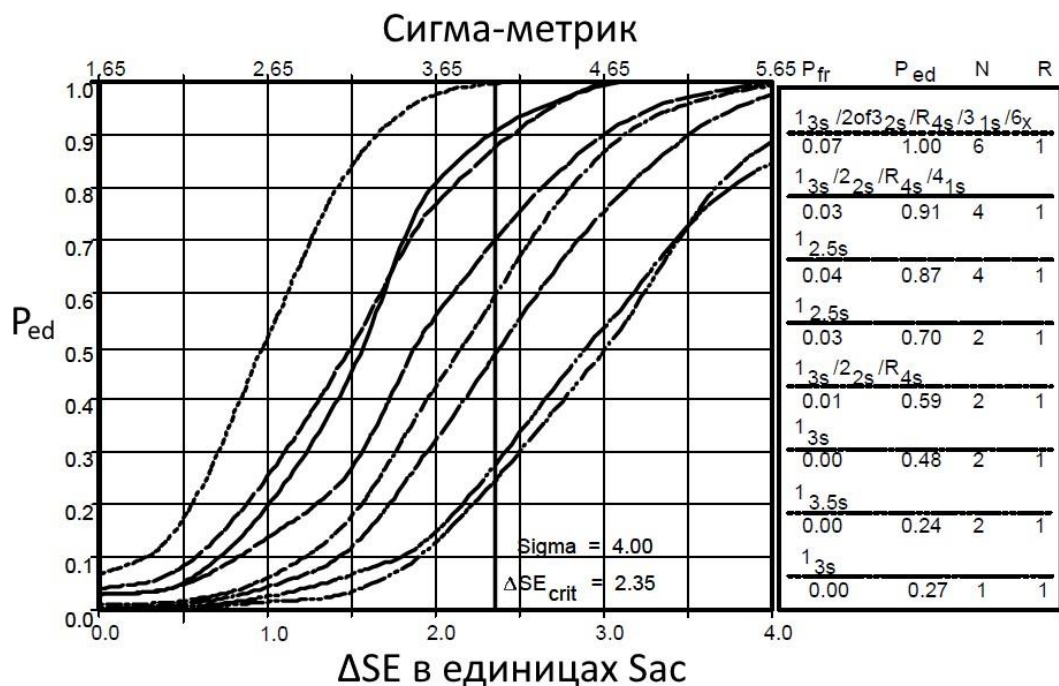


Рис. 9.9. Функции мощности детекции изменений систематического смещения типовой АС для измерения уровней холестерина традиционными КП. Показатель  $\Delta SE_{crit} = 2,35$ , N – количество КИ в серии, R – количество серий.

На Рис. 9.9 показаны графики функций мощности детекции случаев изменения систематического смещения АС, предназначенной для измерения уровней холестерина, с использованием традиционных КП в том же виде, как они представлены в руководстве [10]. Как видно из этого рисунка, первый набор КП оказывается очень эффективным для детекции запредельного изменения смещения, если количество КИ в серии N = 6. Хотя при такой комбинации первого из наборов КП и N = 6 обеспечивается вероятность отбраковки  $P_{ed}$ , равная почти 100%, но в то же время вероятность ложной отбраковки  $P_{fr}$  оказывается вблизи 7%, т.е. существенно выше максимально допустимого для нее значения в 5%. Оптимальными для ведения оперативного контроля данной АС следует признать вторую и третью комбинации наборов КП и количества КИ в серии N = 4. Обе эти комбинации имеют вероятность  $P_{ed}$  для критического изменения смещения вблизи 90% и вероятность  $P_{fr}$  меньше 5%.

При подборе КП и количества КИ с серии следует иметь ввиду, что увеличение для одного и того же КП количества КИ в серии приводит, с одной стороны, к увеличению вероятности  $P_{ed}$ , как это следует из данных для правила 1-3s, приведенных на Рис. 9.6 и 9.7, но, с другой стороны, как видно из Таблицы 9.2, это приводит к увеличению вероятности  $P_{fr}$ . Заметим также, что, как следует из формулы 9.16, при одном и том же начальном значении стандартной ошибки  $S_{ac}$  значения показателей  $\Delta SE_{crit}$  и Sigma-metric будут увеличиваться по мере уменьшения начального значения систематического смещения  $V_{ac}$ . Иными словами, чем меньше будет начальное значение систематического смещения, тем больше будет величина  $\Delta SE_{crit}$  и тем эффективнее будет детекция «поломок» АС одним и тем же набором КП с одним и тем же числом КИ в серии, поскольку по мере роста показателя  $\Delta SE$  увеличиваются и значения функций мощности.

## Краткие выводы по Лекции 9.

1. В современных технологиях ВКК для оценки качества процедуры ведения оперативного контроля АС используются два показателя: вероятность  $P_{fr}$  ложной отбраковки на самом деле «хороших» аналитических серий и вероятность  $P_{ed}$  отбраковки на самом деле «плохих» аналитических серий.

2. Хорошими считаются аналитические серии, если полная ошибка  $TE_{ac}$ , полученных в них результатов, не превышает своего предельно допустимого значения  $TE_a$  или если результаты были получены в условиях, когда начальная прецизионность АС остается стабильной в процессе ее эксплуатации, а величина изменения начального систематического смещения не превышает своего предельно допустимого значения.

3. Предельно допустимое изменение  $\Delta SE_{crit}$  начального эксплуатационного значения систематического смещения  $B_{ac}$  определяется в единицах начального значения стандартной ошибки  $S_{ac}$  и вычисляется по формуле  $\Delta SE_{crit} = [(TE_a - B_{ac})/S_{ac}] - 1,65$ .

4. Приемлемыми для ведения оперативного контроля АС считаются такие процедуры, при выполнении которых вероятность ложной отбраковки хороших серий  $P_{fr}$  не превышает 5% в условиях стабильности аналитических характеристик АС, а вероятность отбраковки плохих серий  $P_{ed}$  равна или превышает 90% при изменении систематического смещения, равного или свыше  $\Delta SE_{crit}$ .

5. Основными параметрами процедуры оперативного контроля АС, обуславливающими ее качество, являются набор КП и количество КИ в аналитической серии.

6. Соответствующую комбинацию, состоящую из набора КП и количества КИ в серии, которая способна обеспечить требуемое качество процедуры оперативного контроля исследуемой АС, подбирают по результатам анализа эффективности детекции изменений аналитических характеристик АС различными комбинациями этих параметров, предлагаемыми в качестве кандидатов. С этой целью для каждой комбинации строят так называемый график функции мощности, представляющий собой вероятность отбраковки серий в зависимости от величины изменения аналитической характеристики, обычно от величины изменения систематического смещения АС. Для ведения оперативного контроля АС выбирают такую комбинацию набора КП и количества контрольных измерений в серии, которая обеспечивает вероятность отбраковки плохих серий  $P_{ed}$  не менее 90% и вероятность ложной отбраковки хороших серий  $P_{fr}$  менее 5%.

## Литература к Лекции 9.

1. J. Westgard, T. Groth. Power Functions for Statistical Control Rules. *Clinical Chemistry*, Vol.25, №6, 1979, p.p. 863-869.
2. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
3. P. Petersen, C. Ricos, D. Stoeckl, J. Libeer, H. Baadenhuijsen, C. Fraser, L. Thienpont. Proposed Guidelines for Internal Quality Control of Analytical Results in the Medical Laboratory. *Eur J Clin Chem Biochem*, Vol.34, 1996, p.p. 983-999.
4. Kristian Linnert. The Exponentially Weighted Moving Average (EWMA) Rule Compared With Traditionally Used Quality Control Rules. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Vol.44, Issue 4, 2006, pp. 396-399.

5. S.W.Roberts. Control Chart Tests Based on Geometric Moving Averages. *Technometrics*, Vol.1, №3, 1959, pp. 239-250.
6. J.S.Hunter. «Exponentially weighted moving average». *Journal of Quality Technology*, Vol.18, Issue 4, 1986.
7. J.M.Lucas, M.S.Saccucci «Exponentially weighted moving average control schemes: Properties and enhancements», *Technometrics*, Vol.32, №1, 1990, pp. 1-29.
8. EWMA Control Charts. NIST/Sematech Engineering Statistics Handbook. National Institute of Standards and Technology, <https://doi.org/10.18434/M32189>
9. Большев Л.Н, Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. Издание третье. Главная редакция физ-мат литературы, М: Наука, 1983. Стр. 347.
10. Clinical and Laboratory Standard Institute Guideline C24-A3. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline – 3d Edition, June 2006.
11. Приказ МЗ РФ от 07.02.2000 №45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ».
12. Приказ МЗ РФ от 26.05.2003 №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». Приложение. «ОСТ 91500.13.0001-2003».
13. ГОСТ Р 53133.2-2008. Национальный стандарт РФ. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения ВКК качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием КМ».
14. <https://www.westgard.com/six-sigma-calculators.htm>
15. Westgard J.O. Six Sigma Quality Design and Control: Desirable Precision and Requisite QC for Laboratory Measurement Processes. Madison, WI: Westgard QC, Inc., 2001.
16. Jean-Marc Giannoli, Stephanie Albarede, Thierry Avellan, Jean-Pierre Bouilloux, Regine Cartier, Richard Cohen, Nathalie Colard, Luc Essemilaire, Jean-Louis Galinier, Mathieu Kuentz, Mickael Paris, Henri Portugal, Florian Scherrer, Jean-Pascal Siest, Anne Vassault, Jean-Michel Vialle. Recommendations for the application and follow-up of quality controls in medical laboratories (in France). *Biochem Med (Zagreb)* 2021; 31(2).
17. J.O.Westgard. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2003; 40: pp. 593–611.