

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

(пособие для студентов и преподавателей)

Москва, 2018

Занина Е.Н.

Критерий качества лабораторных исследований. – 2018.

Данное пособие составлено для студентов и преподавателей, владеющих знаниями, необходимыми для обработки лабораторных данных в рамках учебной программы по математической статистике. В нем описаны основные методы и процедуры для обнаружения случайных и неслучайных ошибок, возникающих при определении биохимических показателей на контрольной или сливной сыворотке, а также на биоматериале пациентов.

Эти методы базируются на применении карты Шухарта в сочетании с правилами West Gard, разработанными для обнаружения ошибок в работе биохимических лабораторий.

В предлагаемом пособии «Критерий качества лабораторных исследований» изложена последовательность действий для построения карты Шухарта, на основе которой изо дня в день контролируется достоверность результатов биохимических анализов.

Таким образом, использование данного пособия в лабораторной практике позволяет минимизировать ошибки, возникающие при анализе биоматериалов.

© Занина Е.Н., 2018.

© Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский Национальный Исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), 2018.

Цель данной работы состоит в том, чтобы показать, как используются знания студентов, полученные при изучении курса «Теория вероятностей и математическая статистика» в их будущей профессии. Данная тема включена в расчетную работу студентов в качестве одной из пяти составляющих задач по математической статистике. Контроль качества клинических лабораторных исследований состоит в разработке и осуществлении на уровне клиничко-диагностических лабораторий системы контрольных мер для обнаружения и отслеживания погрешностей, которые могут появиться в процессе выполнения клинических лабораторных исследований, проб биоматериалов пациентов и исказить клиничко-лабораторную информацию о состоянии внутренней среды обследуемых пациентов медицинских учреждений.

Внутри лабораторный контроль состоит в постоянном, повседневном проведении контрольных мероприятий: исследований проб контрольных биоматериалов или применении мер с использованием проб пациентов. Обеспечение качества исследований состоит в разработке и осуществлении мер, предупреждающих отрицательное влияние факторов до лабораторного влияния (нарушения правил взятия биоматериала, маркировки, первичной обработки, условий хранения, транспортировки образцов биоматериалов, взятых у пациентов в диагностическую лабораторию) и пост лабораторного этапа (неадекватной интерпретации результатов исследований).

Однако клиничко-диагностическая лаборатория напрямую не несет ответственности за до лабораторные и пост лабораторные нарушения. Задача внутри лабораторного контроля не допускать ошибок на аналитическом этапе исследований образцов биоматериалов, взятых у пациентов. Ошибки, допускаемые при аналитическом исследовании проб пациентов, не лежат на поверхности и без специально разработанных методов не могут быть обнаружены.

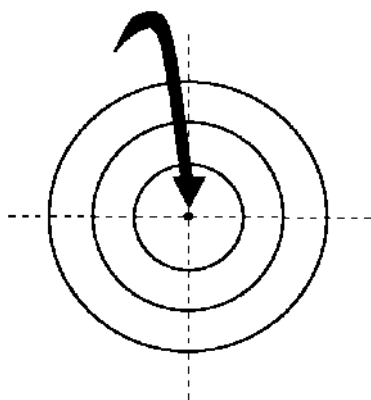
Все ошибки подразделяются на два типа: случайные (нарушение методики проведения процедуры, плохо вымытая посуда, человеческий фактор, падение напряжения в момент опыта и т. д.) и не случайные – систематические (неправильная калибровка растворов, измерительных приборов, использование реагентов и реактивов, израсходовавших свой ресурс и т. д.).

Предложенная методика "West Gard" для выявления случайных и систематических ошибок при аналитическом исследовании образцов пациентов была разработана Шухартом и представлена в виде карты

Шухарта (рис.1а) или графической диаграммы Леви-Дженингса (рис. 1) для проведения текущего ежедневного контроля за правильностью и точностью воспроизводимого результата биопроб пациентов.

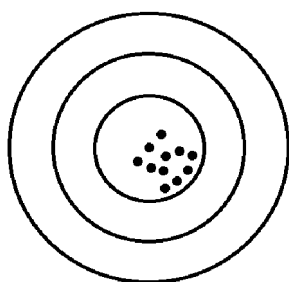
Задача каждой клинико-диагностической лаборатории при анализе биоматериала, взятого у пациентов, стремиться к точным значениям.

Качество измерений имеет общий характер во многих видах человеческой деятельности. Статистический анализ вероятностных ошибок можно проиллюстрировать на примере стрельбы по мишени. В лабораторной практике это равнозначно повторению анализа из одной и той же пробы.



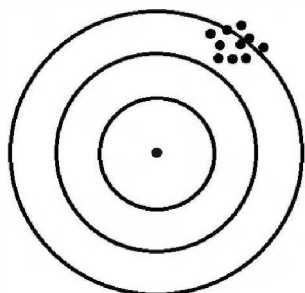
Мишень с указанием цели (правильного значения).

При этом могут возникнуть несколько ситуаций.



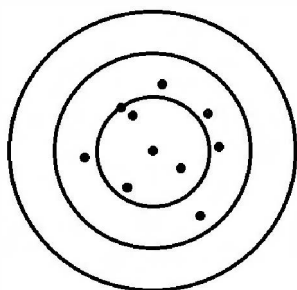
Мишень с правильной стрельбой (хорошая воспроизводимость и хорошая правильность).

Точность измерения – качество измерений, отражающее близость их результатов к истинному значению измеряемой величины, при котором малы все виды погрешностей, систематические и случайные.



Хорошая воспроизводимость или сходимость, но плохая правильность.

Правильность – это качество измерений, отражающее близость к нулю систематических погрешностей в их результатах, т. е. среднего значения результатов измерений к истинной величине измеряемого параметра.

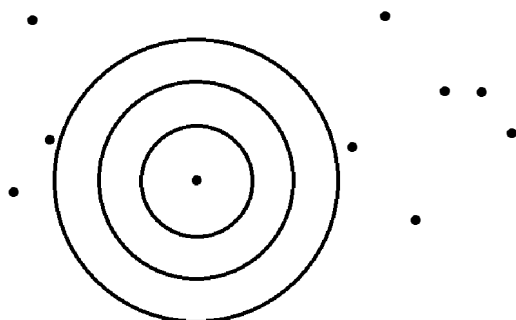


Хорошая правильность, но плохая сходимость.

Сходимость – это качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполненных в одинаковых условиях (по одной мишени, в одно и то же время, одним стрелком).

Воспроизводимость – качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполненных в разных условиях (по разным мишеням, в разное время).

Воспроизводимость результатов измерений бывает в серии (сходимость), во времени (изо дня в день) и межлабораторная воспроизводимость.



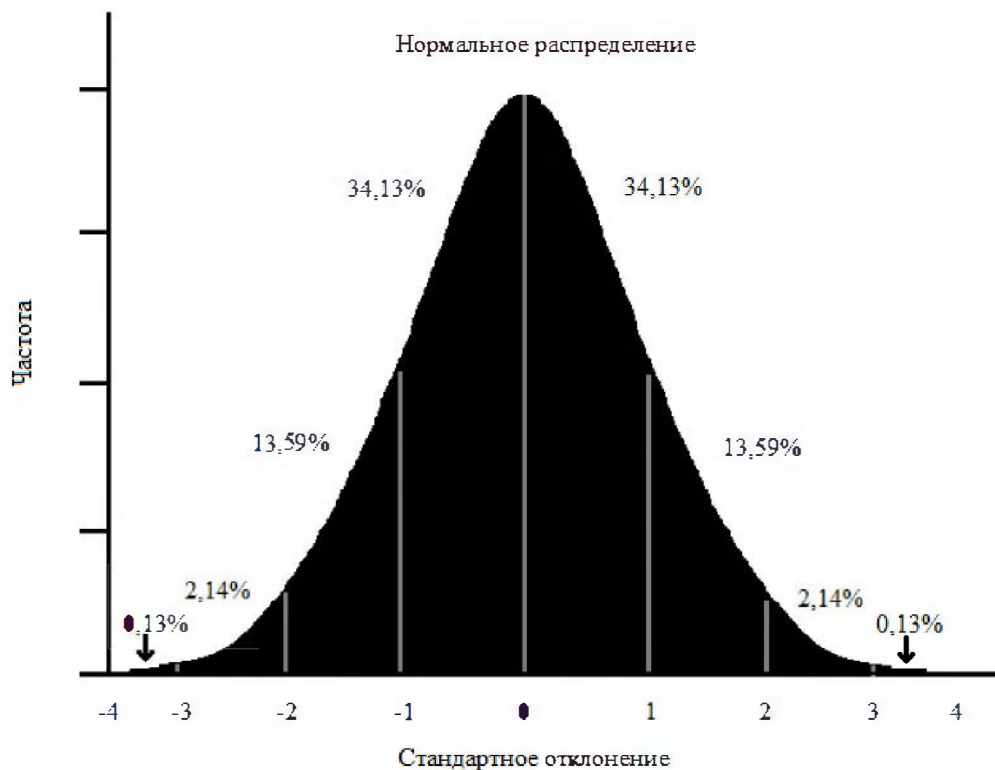
Попадание вне мишени.

Грубая ошибка, свойственная человеческой натуре.

Главными аналитическими характеристиками являются воспроизводимость и правильность. Воспроизводимость выражается в виде стандартного отклонения или коэффициента вариации результатов повторных измерений одной и той же пробы, а правильность определяется в виде разницы между средним значением серии повторных измерений и истинным значением.

Основные статистические понятия, используемые в контроле качества.

1. Нормальный закон распределения случайной величины, для которого среднее значение приблизительно равно моде и математическому ожиданию.



2. Среднее арифметическое значение, где n - число измерений $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$, а x_i - значения конкретных измерений.
3. Отклонение от правильного значения (абсолютная величина) - $b = \bar{x} - \mu$, где μ - истинная величина, а \bar{x} - среднее значение. Отклонение от правильного значения можно выразить в процентах: $d = \frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu} \times 100\%$
4. Стандартное отклонение $s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$ (корень из несмещенной оценки дисперсии s^2).
5. $V = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$ - коэффициент вариации
6. Т-критерий выбраковки сомнительных результатов из вариационного ряда определений. $T_{\text{расч}} = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$. Используется для исключения сомнительных вариантов:
 - а) если $T_{\text{расч}} < T_{\text{табл.}}$ (при $n=20$), то значение $x_i (i: \overline{1, 20})$ не является сомнительным и не подлежит выбраковке.
 - б) если $T_{\text{расч}} \geq T_{\text{табл.}}$ (при $n=20$), то значение $x_i (i: \overline{1, 20})$ является сомнительным и подлежит выбраковке, то есть удалению из выборки. Проба должна быть переделана и ее сомнительное значение должно быть заменено. При этом пересчитываются все статистические параметры.

Существует много методов контроля качества лабораторных исследований по выявлению погрешности при анализе лабораторных

исследований биоматериала пациентов. Можно выделить несколько видов погрешностей.

1. Грубые погрешности – это отдельные значения исследуемой компоненты, выходящие за пределы области ($\bar{x} \pm 2s$), установленные для данного вида анализа. Такие данные отбрасываются.
2. Случайные погрешности – одиночные значения, не выходящие за пределы области, установленной для данного компонента, но стремящиеся к выходу за ее пределы. Случайные погрешности выявляются с помощью контроля сходимости результатов за день или воспроизводимости результатов за несколько дней.
3. Систематические погрешности – значения исследуемого компонента, отличающиеся от истинного значения и вызванные постоянно действующей причиной как кратковременной, так и длительной.

Систематические погрешности выявляются с помощью контроля качества и точности. Если случайные погрешности выявляются легко, то систематические погрешности выявить и устранить гораздо сложнее.

Основной метод контроля качества (воспроизводимости, точности и правильности одновременно) – это метод контрольных карт. Методика построения контрольных карт West Gard для выявления случайных и систематических ошибок при аналитическом исследовании биоматериала пациентов была разработана Шухартом и представлена в виде карты Шухарта и графической диаграммы Леви Дженингса для проведения текущего ежедневного контроля за правильностью и точностью воспроизводимого результата биопроб пациентов (рис. 1а).

Этапы метода

1. Определение исследуемого компонента в выбранном контрольном материале 20 раз в течение 2-3 недель.
2. Составление статистической таблицы результатов измерений.
3. Статистический анализ результатов.
4. Анализ рассчитанного коэффициента вариаций. Сравнение с табличным значением.

В случае неудовлетворенного результата анализируется весь вариационный ряд результатов анализа с контрольным материалом, и выбраковываются сомнительные варианты с помощью Т-критерия. Сомнительные результаты удаляют и заменяют результатом дополнительного исследования компонента. После этого заново рассчитывают статистические коэффициенты.

5. Определение контрольных пределов (построение контрольной карты).

$$(\bar{x} + S); (\bar{x} + 2S); (\bar{x} + 3S);$$

$$(\bar{x} - S); (\bar{x} - 2S); (\bar{x} - 3S)$$

В течение 20 дней проводится серия испытаний определенного биоматериала в одних и тех же условиях, то есть по одной и той же методике, одним и тем же прибором, с одними и теми же реактивами на контрольном материале или на сливной сыворотке. На основе полученных измерений исследуемого биоматериала строится гистограмма и вычисляются основные характеристики \bar{x} - среднее значение; ... \hat{M}_0 – мода; \hat{M}_e - медиана;... s^2 - несмещенная оценка дисперсии; \hat{A}_s ... - коэффициент асимметрии; ... \hat{E}_x - эксцесс; ... $V\%$ - коэффициент вариации.

Чтобы карта Шухарта и диаграмма Леви-Дженингса наилучшим образом выявляла ошибки при аналитическом исследовании проб пациентов в течение следующих 20 дней, на которые рассчитана работа карты, необходимо требование аппроксимации гистограммы нормальным законом распределения. Если значения исследуемого материала не очень друг от друга отличаются и коэффициент вариации оказывается в пределах допустимой нормы, то можно ожидать сходимость гистограммы к нормальному закону распределения. Если же некоторые измерения слишком отличаются друг от друга, то по критерию Стьюдента следует проверить, являются ли эти значения закономерными или выбросом. Если это выбросы, то проводят новые измерения и заменяют их прежние значения, при этом пересчитывают все характеристики заново. Потом приступают к построению диаграммы Леви-Дженингса и карты Шухарта (без гистограммы).

Через среднее значение проводят ось абсцисс и на ней отмечают дни (слева направо), в которые проводится текущий контроль исследуемого биоматериала. К оси абсцисс проводят ось ординат, потом вверх и вниз от среднего значения по оси ординат откладывают $\pm s$; $\pm 2s$; $\pm 3s$..Через полученные точки проводят горизонтальные линии параллельные оси абсцисс, которая проходит через среднее значение. На этой карте осуществляют ежедневный контроль исследуемого биоматериала в течение последующих 20 дней и более, пока сохраняются одинаковые условия проведения эксперимента.

Правила West Gard позволяют выявлять случайные и систематические ошибки при *проведении контрольных проб, взятых из той же серии контрольного материала, по которой строилась контрольная карта Шухарта.* Контроль осуществляется изо дня в день на выбранном биоматериале в течение 20 дней. Для этого в начале дня делают один контрольный анализ данного биоматериала на сливной или контрольной сыворотке. Если полученное количественное значение не выходит за пределы $(\bar{x} \pm 2s)$, то можно ожидать, что все анализы биопроб пациентов в этот день окажутся в пределах допустимой нормы воспроизводимости, так как выполнены в одинаковых условиях с контрольной точкой, при этом ни одно из правил West Gard не было нарушено. Полученные анализы пациентов могут быть использованы для пост аналитических исследований. Если же контрольное значение выйдет за пределы $(\bar{x} \pm 2s)$, то появляется так называемый «сигнальный критерий» 1_{2sD} , который требует проверки всех существующих

контрольных правил West Gard для выявления наличия других ошибок (см. схему «Контроль данных»).

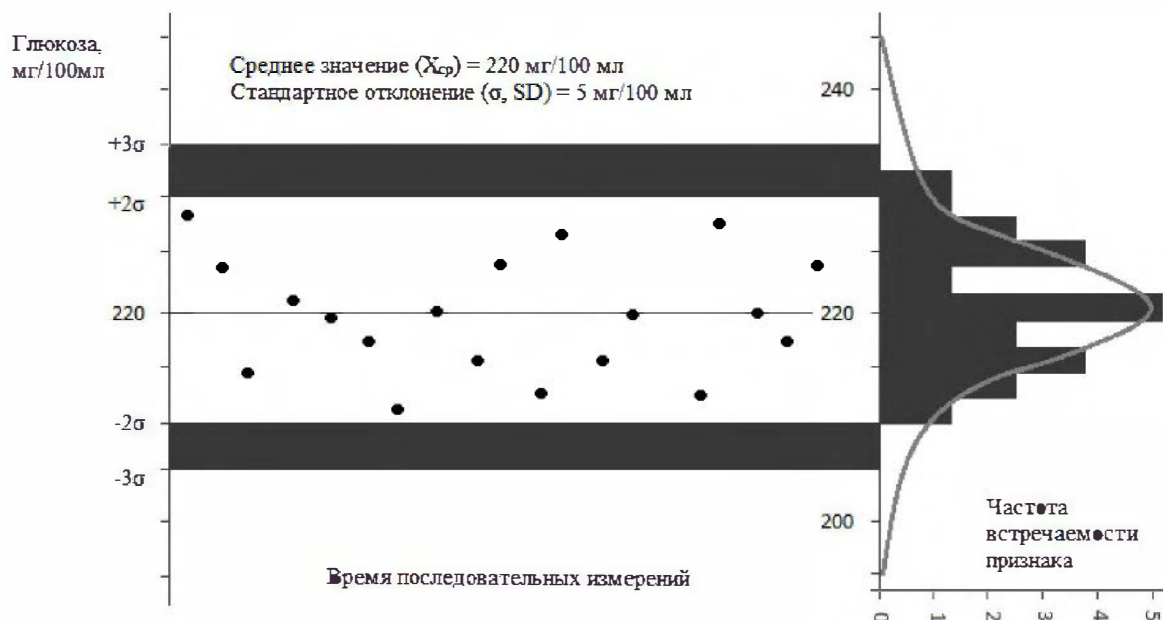


Рис. 1. Графическая статистика: диаграмма Леви-Дженингса и гистограммы (контрольная карта West Gard).

Без гистограммы это называется контрольная карта Shewhart (Шухарта).

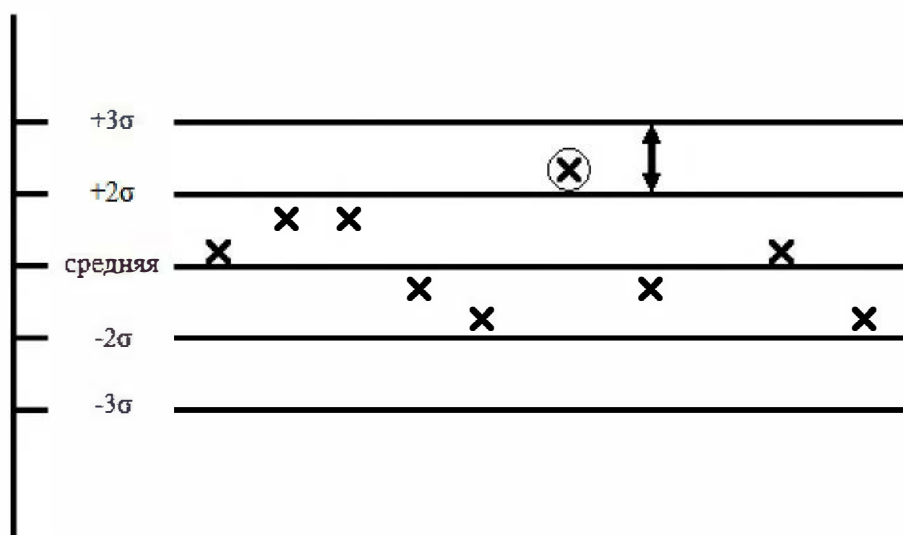


Рис.1а. Контрольная карта Shewhart (Шухарта).

Существует 6 строгих правил Westgard (см. схемы карт Шухарта 1_{2SD} ; 1_{3SD} ; 2_{2SD} ; R_{4SD} ; 4_{1SD} ; $10X$) выявления случайных и систематических ошибок при проведении контрольных проб, взятых из той же серии контрольного материала, по которой строилась контрольная карта Шухарта. Эти правила (критерии) представлены в таблице №1 с описанием типа ошибок при нарушении соответствующих правил. Контроль осуществляется изо дня в день на выбранном биоматериале в течение 20 дней.

Если окажется, что ни один из критериев не нарушен, кроме сигнального, то мы имеем дело со случайной ошибкой (как правило, человеческий фактор), и данные работы лаборатории на материале проб пациентов могут быть переданы врачу для дальнейшей диагностики и назначения лечения., однако требуется проверка всех условий проведения эксперимента.

Если при этом нарушено одно из нижележащих правил, то серия бракуется, и данные вышли из- под контроля. В этот день анализы проб пациентов ликвидируются, а лечащему врачу предложено повторить анализы после выявления ошибки в работе лаборатории. При этом проверяются все условия (исправность прибора, калибровка растворов, уточнение методов расчетов, пригодность реактивов и т.д.).

При изменении некоторых условий (например, изменение реактива) карта Шухарта перестраивается. Для этого в течение 20 дней, изо дня в день, на контрольном материале или на сливной сыворотке строится новая выборка, соответственно и новая карта Шухарта.

Построенная карта Шухарта используется для ежедневного контроля работы по данному биоматериалу сотрудников лаборатории. Для этого врач проводит ежедневно контрольные измерения данного биоматериала и отмечает на карте Шухарта. Для контроля качества исследованного материала существует правила Westgard, которые позволяют выявлять случайные и неслучайные ошибки при проведении эксперимента.

С помощью правил West Gard определяются предупредительные (нестрогие) критерии, а также строгие критерии, которые позволяют определять ошибки скрытые от глаз сотрудников, проводящих анализы на пробах пациентов.

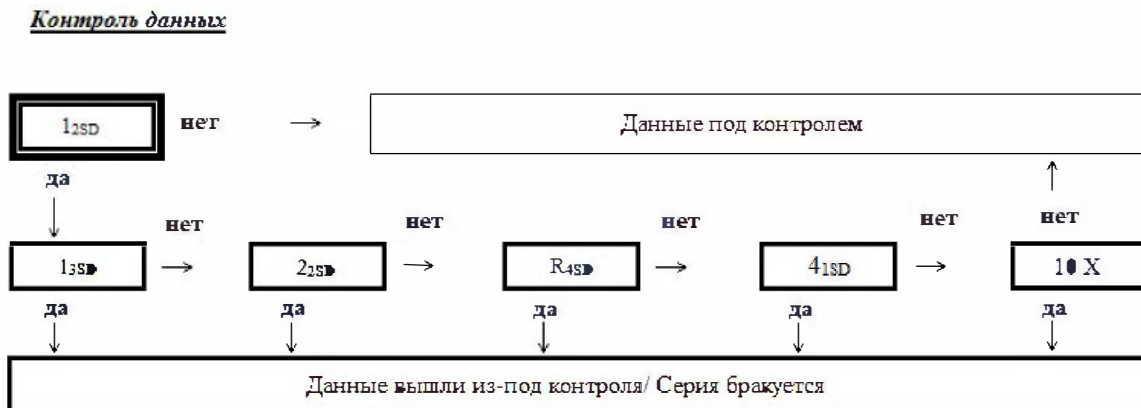
Контрольные анализы могут проводиться на контрольных сыворотках с известным содержанием или на сливном контрольном материале без

известного содержания. Как правило, если контрольная карта строится на сливном контрольном материале, она используется только для внутри лабораторного контроля.

Если воспроизводимость и правильность проводимых измерений сохраняется на неизменном уровне, то все следующие измерения контрольного материала должны подчиняться некоторым правилам, которые должны быть следствием закона нормального распределения: получаемые результаты должны приблизительно одинаково распределяться поровну от линии среднего значения и не должны сильно убывать или сильно возрастать.

Если все значения измерений располагаются в пределах $(\bar{x} \pm 2s)$, то значения исследуемого биоматериала и его воспроизводимость считаются приемлемыми, то есть близкими к истинному значению.

Если же результат измерений вышел за пределы $\bar{x} \pm 2\sigma$, то это может быть следствием случайной ошибки и является сигнальным критерием 1_{2SD} для применения других критериев. Это можно изобразить с помощью следующей диаграммы:



Все ошибки при проведении контрольных измерений определяются с помощью следующих правил Westgard.

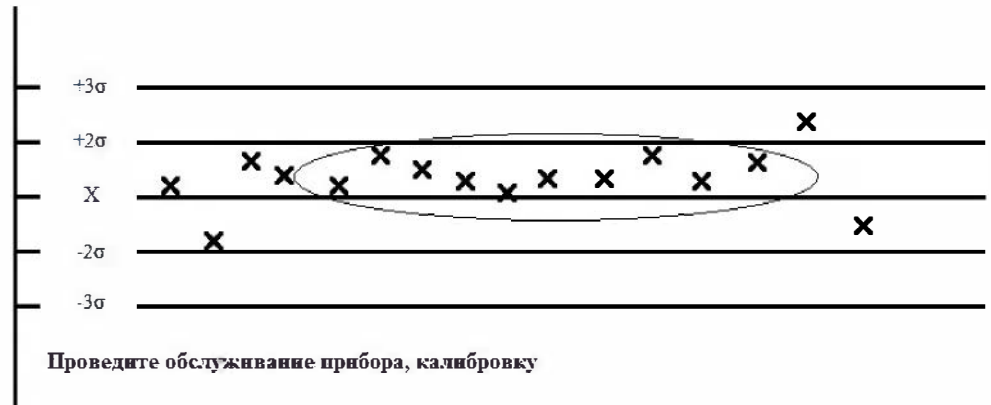
Таблица № 1

<u>Критерий и его описание</u>		<u>Тип ошибки</u>
1_{2SD}	- один результат в серии вышел за предел $\bar{x} \pm 2\sigma$. <i>Сигнал для применения других критериев !</i>	
1_{3SD}	- один результат в серии вышел за предел $\bar{x} \pm 3\sigma$.	Случайная
R_{4SD}	- разница между двумя измерениями в серии превышает 4σ .	Случайная
2_{2SD}	- два последовательных изменения в серии вышли за предел $\bar{x} + 2\sigma$ или $\bar{x} - 2\sigma$.	Систематическая
4_{1SD}	- четыре последовательных изменения в серии вышли за предел $\bar{x} + 1\sigma$ или $\bar{x} - 1\sigma$.	Систематическая
10_x	- десять последовательных изменений лежат по одну сторону от средней линии (\bar{x}). <i>Может применяться самостоятельно !</i>	Систематическая

Ошибки, перечисленные в таблице 1, изображаются на карте Шухарта следующим образом:

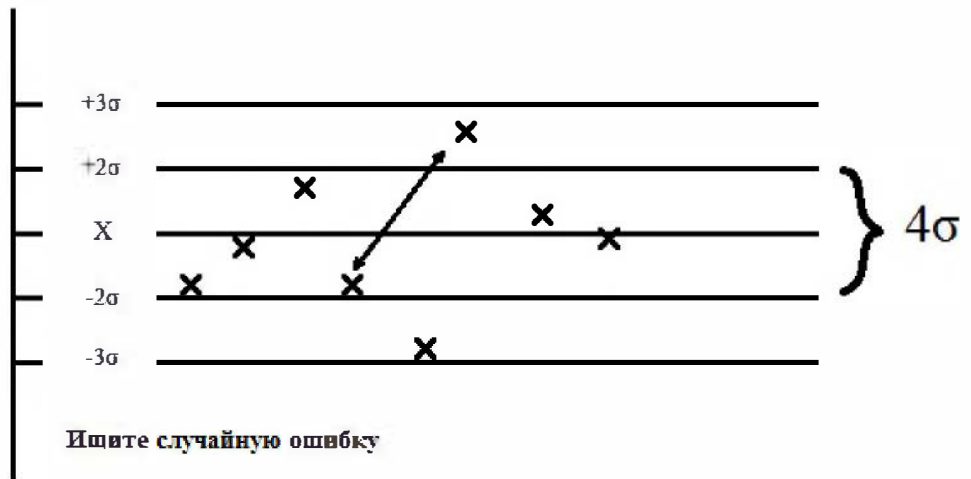


10 X



Проведите обслуживание прибора, калибровку

R_{4SD}



Ищите случайную ошибку

1_{2SD}



Предупреждение. Ищите нарушение правил

Список литературы

1. Долгов В.В., Мошкин А.В., Малахов В.Н. и др. Обеспечение качества в лабораторной медицине. - Учебное пособие. М.: Кайрон Диагностикс, 1997, 88 с.
2. Денисова О.В.. Принципы неавтоматизированного внутри лабораторного контроля качества клинических лабораторных исследований. - Учебное пособие. М.: Агат-Мед, 2000.

Примечание 1. Биохимическая составляющая данного метода в представленной работе не рассматривается.

Примечание 2. Пособие написано главным образом для студентов биохимиков, в курсовую работу которых внесена тема по критерию качества лабораторных исследований.

Примечание 3. Выборки биохимических анализов для построения карты Шухарта и текущего контроля были представлены бывшими выпускниками отделения «Медицинской биохимии» МБФ, которые занимаются данной проблемой.