

# Якісне виконання клінічних досліджень (Частина III)

## Що мені для цього потрібно знати?



# Статистичний контроль якості (Statistical Quality Control, SQC)

– застосування статистичних методів в управлінні якістю та контролю за процесами.

Формулювання основного питання дослідження, вибір відповідного питання методу і способу організації дослідження, особливості відбору хворих і характер отриманих даних – все це визначає вибір адекватного методу статистичного аналізу і впливає на достовірність отриманих даних.



# Аналітична достовірність результатів клінічних лабораторних досліджень:

- відповідність функціональних характеристик інструментів і реагентів, що застосовуються для виконання клінічних лабораторних досліджень, клінічних вимог щодо специфічності, чутливості, правильності та прецизійності результатів досліджень компонентів біологічних матеріалів (аналітів), що вивчаються;
- точність дотримання лабораторним персоналом встановлених виробниками способів лабораторного аналізу інструкцій зі зберігання та методик застосування відповідних інструментів і реагентів;
- обов'язкову дотримання лабораторним персоналом правил щоденного проведення внутрішньолабораторного контролю якості та систематичної участі лабораторій у циклах зовнішньої оцінки якості по всьому спектру застосовуваних у даній лабораторії методів клінічних лабораторних досліджень.





**Аналітична  
надійність  
результату  
досліджень**

**Кількісні  
методи**

**Якісні  
методи**



**Точність  
(правильність,  
прецизійність)**



**Аналітична  
чутливість**



**Аналітична  
специфічність**



**Частота співпадіння  
виявлення патологічних  
відхилень з об'єктивно  
підтвердженою наявністю  
відповідного захворювання**

---

Аналітична чутливість - здатність виявляти найменшу різницю між двома концентраціями аналізованого компонента.

Нижня межа чутливості:

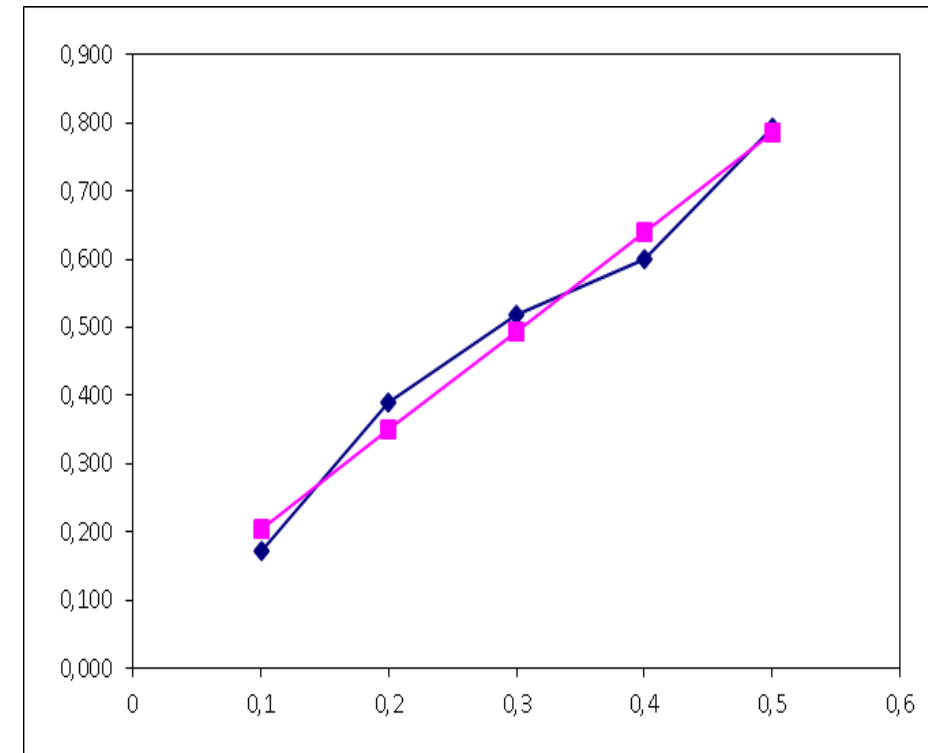
$$X_{\text{пр}} = X + 3S$$

де:

*X* - значення виміру холостої проби;

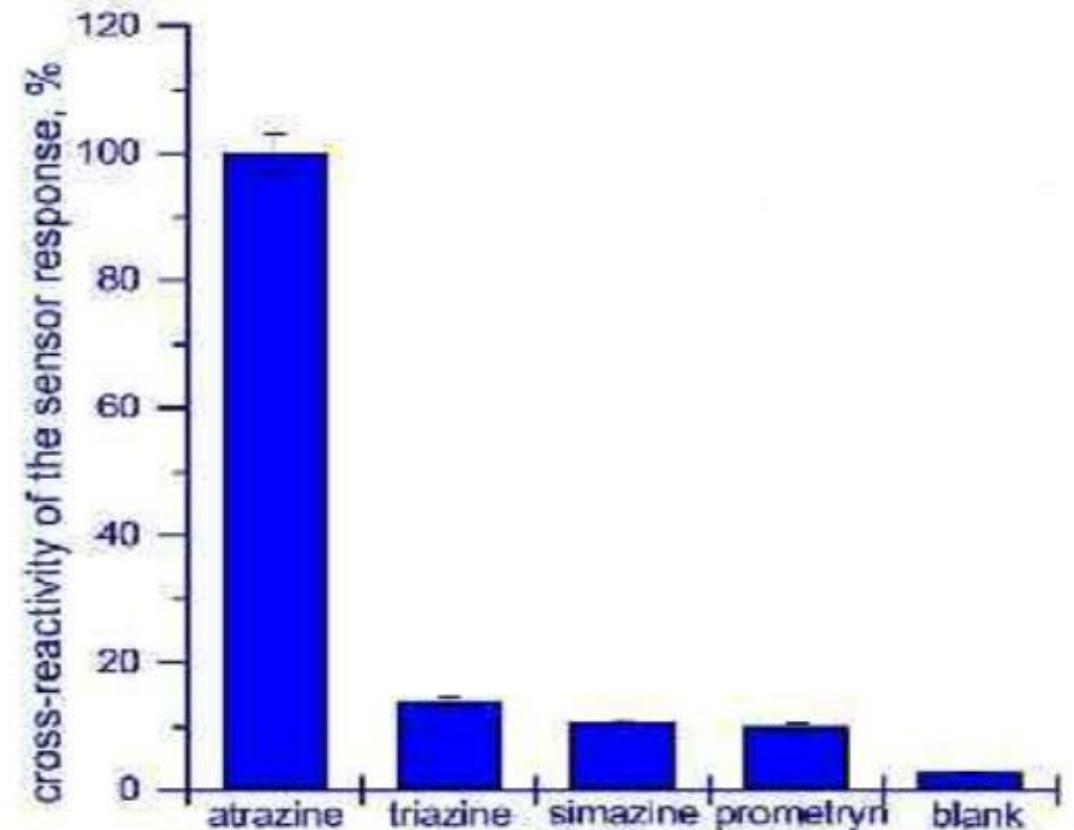
*S* - середньоквадратичне відхилення для серії з 20 вимірів.

Діапазон вимірювання методу являє собою інтервал значень вимірювань від нижньої межі чутливості протягом усієї лінійної ділянки калібрувального графіка.



**Аналітична специфічність** (здатність методу виявляти/визначати тільки шуканий компонент) по відношенню до аналізованої величини (компоненту біоматеріалу) оцінюється за ступенем впливу різних домішок або матриці біоматеріалу на результат аналізу

*Оцінюється за ступенем впливу на результат аналізу домішок, які за своєю хімічною структурою відповідають речовинам, які можуть бути джерелом аналітичної похибки.*



**Точність лабораторних  
методів дослідження**

**Правильність**

**Прецизійність**

**Відтворюваність  
результатів  
вимірювання**

**Повторюваність  
результатів  
вимірювання**



- ✓ оператор
- ✓ обладнання, що використовується
- ✓ калібрування обладнання
- ✓ параметри довілля
- ✓ інтервал часу між вимірами



---

## Прецизійність (повторюваність і відтворюваність )

Два крайні випадки прецизійності, де перший характеризує мінімальну, а другий — максимальну мінливість результатів.

Інші проміжні умови між цими двома екстремальними умовами прецизійності допустимі, коли один або кілька факторів можуть змінюватися, і використовуватися при певних обставин.

Прецизійність, зазвичай, виражають у термінах стандартних відхилень.

## Правильність

Правильність методу вимірів має сенс у випадках, коли можна прямо чи опосередковано уявити справжнє значення вимірюваної величини.

Правильність, як правило, виражають у терміні систематичної похибки (зміщення).

---

"Правильність" виміру є вираженням того, наскільки близьке є середнє значення нескінченної кількості результатів спостережень (отриманих досліджуванним методом) до опорного значення.

*Зсув можна виразити в абсолютній формі:*

$$b = \bar{x} - x_{ref}$$

*чи у відносній (у відсотках):*

$$b(\%) = \frac{\bar{x} - x_{ref}}{x_{ref}} * 100$$

**Що робити**

Проаналізувати стандартний зразок досліджуваним методом

**Скільки разів** 10

**Що обчислити/визначити за отриманими даними**

Порівняти середнє значення,  $\bar{x}$ , з опорним значенням,  $x_{ref}$ , стандартного зразка. Розрахувати зсув,  $b$  або відносний зсув,  $b$  (%):

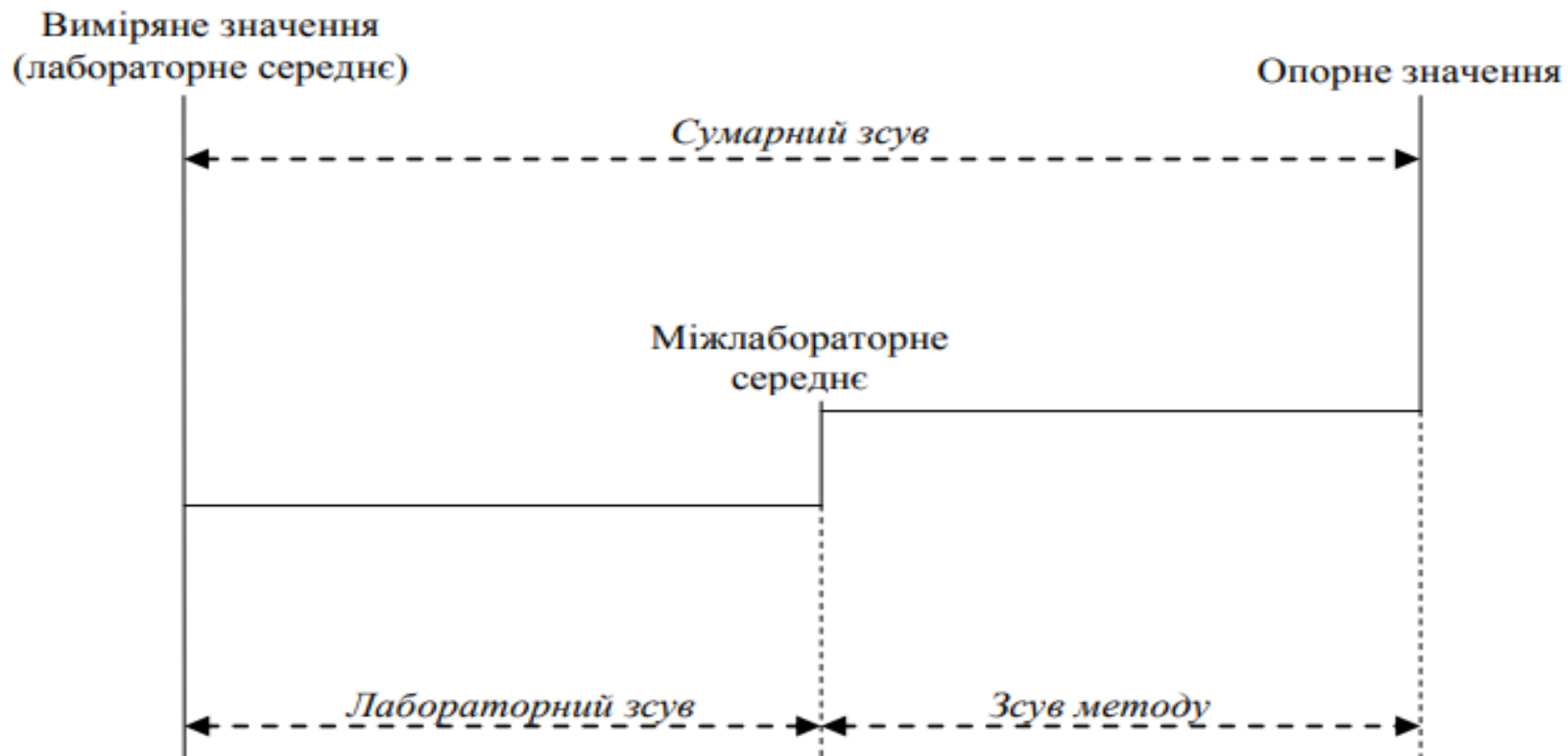
$$b = \bar{x} - x_{ref}$$

$$b(\%) = \frac{\bar{x} - x_{ref}}{x_{ref}} * 100$$

**Що отримуємо**

Отримуємо оцінку зсуву з урахуванням як зсуву методу, так і лабораторного зсуву.

# Інтерпретація результатів визначення зсуву:



---

# Прецизійність (прецизійність вимірів) є міра близькості результатів між собою.

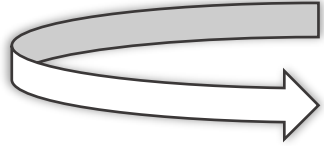
Прецизійність виражають статистичними параметрами, що характеризують розсіяння результатів. Це стандартний відхил (чи відносний стандартний відхил), розрахований за результатами багаторазових вимірювань на відповідній пробі за заданих умов.

Вибір "заданих умов" є важливим аспектом оцінювання прецизійності виміру, оскільки умови визначають тип отриманої оцінки прецизійності. "Збіжність вимірів" та "відтворюваність вимірів" є два крайні можливі показники прецизійності.

Між ними лежить "проміжна прецизійність (вимірів)", що характеризує розкид результатів, отриманих в одній лабораторії, але за умов мінливіших, ніж умови збіжності. У кожному конкретному випадку ці умови потрібно точно зазначати. Така оцінка прецизійності повинна відображати усі джерела розкиду, що мають місце в одній лабораторії під час її регулярної роботи (різні аналітики, тривалий інтервал часу, різне обладнання тощо).

---

**Прецизійність**



**повторюваність**



**відтворюваність**

*стандартне  
відхилення  
повторюваності*

*стандартне  
відхилення  
відтворюваності*

# Межі прецизійності

За стандартним відхилом  $s$  можна обчислити "межу прецизійності". Вона дає змогу аналітикові прийняти рішення про значущість, за заданого довірчого рівня, відмінності між результатами повторних досліджень проби, отриманими за заданих умов.

Межу збіжності ( $r$ ) обчислюють за формулою:

$$r = \sqrt{2} * t * s_r$$

де  $\sqrt{2}$  - відображення умови, що йдеться про різницю між результатами двох вимірювань;

$t$  – двосторонній критерій Стюдента для певного числа ступенів свободи (яке відноситься до оцінки  $s_r$ ) за заданого довірчого рівня.

Для відносно великого числа ступенів свободи  $t \approx 2$  за довірчого рівня 95 %, тому межу збіжності часто розраховують приблизно за формулою:

$$r = 2,8 * s_r$$

Межу проміжної прецизійності та межу відтворюваності ( $R$ ) розраховують аналогічним способом, замінивши  $s_r$  на  $s_l$  та  $s_R$ , відповідно.

# Збіжність, проміжна прецизійність та відтворюваність

Що робити	Скільки разів	Що обчислити/визначити за отриманими даними	Що отримуємо
Проаналізувати стандартні зразки, надлишкові тестові проби або холості проби з добавками за різних значень концентрації в усьому робочому діапазоні. Збіжність та проміжну прецизійність можна визначити в окремих дослідженнях або одночасно в одному дослідженні.			
а) Один аналітик, одне обладнання, одна лабораторія, короткий проміжок часу.	6 – 15 повторень для кожного зразка.	Визначити стандартний відхил (s) результатів для кожного зразка.	Отримуємо стандартний відхил збіжності $s_r$ для кожного зразка.
б) Різні аналітики, різне обладнання, одна лабораторія, тривалий проміжок часу	6 – 15 повторень для кожного зразка.	Визначити стандартний відхил (s) результатів для кожного зразка.	Отримуємо стандартний відхил проміжної прецизійності $s_l$ для кожного зразка.



---

## **Процедура проведення внутрішньолаборат орного контролю якості**

оцінка збіжності результатів вимірювань – стадія 1

---

оцінка відтворюваності результатів вимірювань,  
побудова контрольних графіків – стадія 2

---

проведення внутрішньолабораторного контролю  
якості у кожній аналітичній серії – стадія 3

---

---

# Стадія 1

проводиться з метою перевірки відповідності збіжності результатів вимірювань встановленим критеріям. Для цього одноразово здійснюють 10 вимірювань одного контрольного зразку в одній аналітичній серії. Отримані дані вносяться в таблицю оцінки збіжності результатів вимірювань

# ОЦІНКА збіжності результатів вимірювань

Порядковий номер виміру ВКЗ	ОГ* <sub>ВКЗ</sub>	ОГкрит**	КП (ОГ <sub>ВКЗ</sub> / ОГкрит)
№ 1			
№ 2			
№ 3			
№ 4			
№ 5			
№ 6			
№ 7			
№ 8			
№ 9			
№ 10			
	Статистична обробка отриманих результатів КП***		
	Xсер (середнє значення)		
	SD (стандартне відхилення)		
	CV <sub>10</sub> = SD / Xсер × 100 (CV <sub>збіж.</sub> )		
	Xсер + 3SD		
	Xсер - 3SD		

\*ОГ – оптична густина (англ. – optical density (OD)).

\*\*ОГкрит (англ. – Cut off (CO)) – порогове (критичне) значення оптичної густини або оптичного сигналу.

\*\*\*На основі отриманих 10 значень розраховується коефіцієнт варіації результатів вимірювань (CV<sub>збіж.</sub>) за формулами

$$X_{сер} = (\sum X_i) / 10;$$

$$SD = \sqrt{\sum (X_i - X_{сер})^2 / 9};$$

$$CV_{збіж.} = SD / X_{сер} \times 100\%,$$

де X<sub>i</sub> (X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>...X<sub>10</sub>) – отримані значення КП при кожному вимірі ВКЗ,

X<sub>сер</sub> – середнє значення,

SD – стандартне відхилення,

CV<sub>збіж.</sub> – коефіцієнт варіації результатів вимірювань.

---

## Стадія 2

Включає оцінку відтворюваності результатів вимірювань, побудову контрольних графіків і складається з трьох етапів, під час яких необхідно дати попередню та остаточну оцінку відповідності значень коефіцієнта варіації ( $CV_{\text{відтв}}$ ), а саме:

- ✓ етап 2.1 проводиться для попередньої оцінки значень коефіцієнта варіації ( $CV_{10}$ );
- ✓ етап 2.2 проводиться для остаточної оцінки значень коефіцієнта варіації  $CV_{20}$  (не більше 15%);
- ✓ етап 2.3 проводиться для підтвердження стабільності аналітичної системи за результатами досліджень контрольного зразку в кожній аналітичній серії.

# ОЦІНКА вiдтворюваностi результатiв вимiрювань

Номер за порядком вимiру ВКЗ	ОГ* <sub>ВКЗ</sub>	ОГкрит**	КП (ОГ <sub>ВКЗ</sub> /ОГкрит)
№ 1			
№ 2			
№ 3			
№ 4			
№ 5....			
... № 19			
№ 20			
	Статистична обробка отриманих результатiв КП***		
	Хсер (середнє значення)		
	SD (стандартне вiдхилення)		
	CV20= SD /Хсер×100		
	Хсер - SD		
	Хсер + SD		
	Хсер -2SD		
	Хсер +2SD		
	Хсер -3SD		
	Хсер +3SD		

\*ОГ – оптична густина (англ. – optical density (OD)).

\*\*ОГкрит (англ. – Cut off (CO)) – порогове (критичне) значення оптичної густини або оптичного сигналу.

\*\*\*На основi отриманих результатiв аналізу проводять обчислення X (спiввiдношення оптичної густини ВКЗ (ОГ<sub>ВКЗ</sub>) до оптичної густини вiдсiкаючого рiвня (ОГкрит) або S/CO), стандартного вiдхилення SD та коефiцiєнта варiацiї (CV<sub>10</sub>) за такими формулами (етап 2.1):

$$X_{сер} = (\sum X_i)/10;$$

$$SD = \sqrt{\sum (X_i - X_{сер})^2 / 9};$$

$$CV_{10} = SD / X_{сер} \times 100 \%,$$

де X<sub>i</sub> (X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>...X<sub>10</sub>) – отриманi значення КП при кожному вимiрi ВКЗ,

X<sub>сер</sub> – середнє значення,

SD – стандартне вiдхилення,

CV<sub>10</sub> – коефiцiєнт варiацiї результатiв 10 вимiрювань.

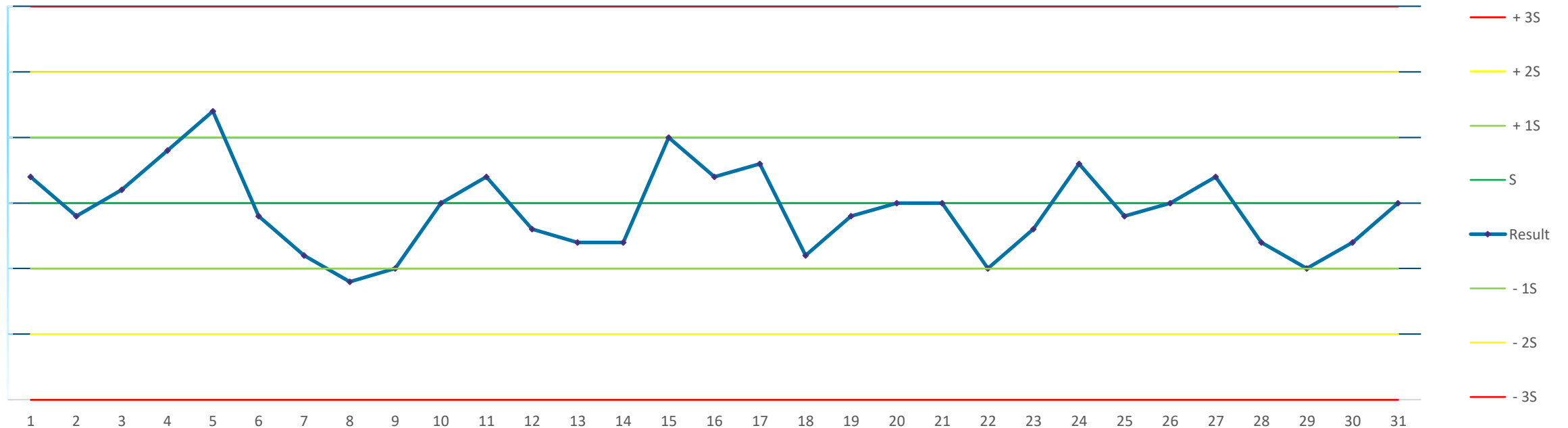
# ПРИКЛАД КОНТРОЛЬНОГО ГРАФІКА

Назва тест-системи/набору реагентів \_\_\_\_\_

Номер серії тест-системи/набору реагентів \_\_\_\_\_

Термін придатності тест-системи/набору реагентів \_\_\_\_\_

Назва, номер серії та термін придатності ВКЗ, виготовлених виробничим способом, або номер та дата приготування ВКЗ, виготовленого в лабораторії



# Правила Вестгарда:

- ✓  $1_{2s}$  – якщо хоча б одне з двох значень виходить за межі  $\bar{X} \pm 2SD$ , то перевіряється послідовно наявність усіх умов, наведених нижче
- ✓  $1_{3s}$  – одне з двох значень виходить за межі  $\bar{X} \pm 3SD$ . Ця похибка є випадковою
- ✓  $2_{2s}$  – обидва значення перевищують межу  $\bar{X} + 2SD$  або лежать нижче межі  $\bar{X} - 2SD$ . Ця похибка є систематичною. Необхідно перевірити точність вимірювань
- ✓  $R_{4s}$  – два значення розташовані по різні сторони  $\bar{X} \pm 2SD$ . Ця похибка є випадковою. Необхідно перевірити відтворюваність вимірювань
- ✓  $4_{1s}$  – чотири останні значення перевищують  $\bar{X} + 1SD$  або лежать нижче за межу  $\bar{X} - 1SD$ . Ця похибка є систематичною
- ✓  $10_x$  – десять останніх значень розташовані по одну сторону від лінії  $\bar{X}$ . Ця похибка є систематичною

*Випадкові похибки найчастіше виявляються за правилами  $1_{2s}$  та  $R_{4s}$ , систематичні похибки – правилами  $2_{2s}$ ,  $4_{1s}$  та  $10_x$ , найгрубіші похибки – правилом  $1_{3s}$ .*

# МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ ПОХИБОК за правилами Вестгарда

Тип похибки	Перелік можливих причин похибок
1	2
<b>Випадкові</b> <b>1<sub>3S</sub>, R<sub>4S</sub>, 1<sub>2S</sub></b>	<p>Недостатнє перемішування реагентів</p> <p>Механічні домішки та пухирці повітря в розчинах</p> <p>Недостатня промивка (випадкове зменшення числа промивок)</p> <p>Контамінація реагентів при багаторазовому використанні накінцівників</p> <p>Одноразово допущене скорочення (або збільшення) часу інкубації</p> <p>Одноразово допущене зниження (або збільшення) температури інкубації</p> <p>Одноразово допущене збільшення часу зберігання робочого розчину субстрату</p> <p>Порушення стабільності енергоживлення</p> <p>Використання реагентів з різних серій наборів реагентів (тест-систем)</p> <p>Повторне внесення контрольного матеріалу</p> <p>Випадкова помилка розрахунку ОГкрит(CO)</p> <p>Випадкова зміна довжини хвилі спектрофотометра</p> <p>Одноразово допущене порушення обробки лабораторного посуду</p> <p>Випадкова неточність в роботі з автоматичним дозатором</p> <p>Брак одного комплекту наборів реагентів (тест-систем) з однієї серії</p>



# МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ ПОХИБОК за правилами Вестгарда

Тип похибки	Перелік можливих причин похибок
1	2
<b>Систематичні</b> <b>4<sub>1s</sub>, 10<sub>x</sub>, 2<sub>2s</sub></b>	<p>Використання некаліброваних дозаторів</p> <p>Порушення термінів та температурних умов зберігання наборів реагентів (тест-систем) та окремих реагентів</p> <p>Зміна якості води (зміна джерела)</p> <p>Несправність в термоконтролюючому механізмі термостата для інкубації планшетів</p> <p>Порушення роботи вошера (систематичне засмічення)</p> <p>Систематичне зменшення числа промивок</p> <p>Неправильне встановлення довжини хвилі спектрофотометра</p> <p>Систематичне порушення обробки лабораторного посуду</p> <p>Недостатні навички в роботі з автоматичними дозаторами (зміна оператора)</p> <p>Брак всієї серії наборів реагентів (тест-систем)</p>

# Коригувальні дії при виявленні невідповідності

Обрати стратегію проведення КЯ з найменш можливою ймовірністю помилкового відхилення

## Превентивна фаза

Провести адекватне навчання з внутрішньолабораторного контролю якості для персоналу, що виконує тестування

Створити чіткий СОП з проведення з внутрішньолабораторного контролю якості.

# Коригувальні дії при виявленні невідповідності

Ідентифікувати порушене контрольне правило, випадкову чи систематичну похибку, які воно виявляє, кількість зразків пацієнтів, на яку могла вплинути похибка

Оцінити вплив проблеми на результати пацієнтів

При можливості, порівняти  $\bar{X}$  та SD контрольного матеріалу та їх результати в групі порівняння при проведенні міжлабораторних порівнянь

## Загальна перевірка

Створити чіткий СОП з проведення з ідентифікувати як змінювалися результати контролю якості – прогресуючи (тренд) чи раптово (зсув) внутрішньолабораторного контролю якості.

При можливості порівняти результати статистичного контролю якості з даними, що отримані при дослідженні зразків пацієнтів

# Коригувальні дії при виявленні невідповідності (спеціальна перевірка)



# Коригувальні дії при виявленні невідповідності (спеціальна перевірка)



---

# Дякую за увагу!

За додатковою інформацією звертайтеся:

Анна Сікуліна  
Національний консультант  
[sikulinaa@who.int](mailto:sikulinaa@who.int)



European Region