

ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

ВАЛИДАЦИЯ и ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДА

**НА ПРИМЕРЕ ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ
КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

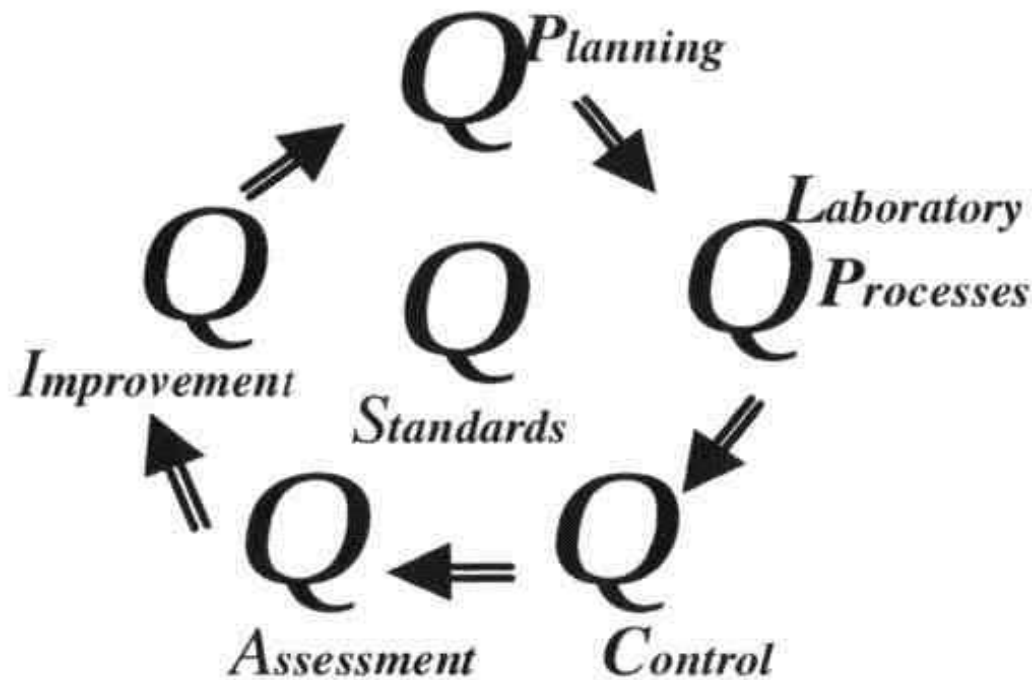
Турковский Геннадий

СИСТЕМА КАЧЕСТВА В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ И СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЕЕ КОМПОНЕНТЫ

• **СИСТЕМА КАЧЕСТВА**(Quality System) В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПРЕДУСМАТРИВАЕТ ВЫПОЛНЕНИЕ ВСЕХ ДЕЙСТВИЙ, КОТОРЫЕ ОПРЕДЕЛЕНА В СЛЕДУЮЩИХ ФОРМУЛИРОВКАХ **CLSI/ISO*** :

- **УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ** (Quality Management) – ЭТО ВСЕ ДЕЙСТВИЯ ОБЩЕГО ПРОЦЕССА УПРАВЛЕНИЯ , КОТОРЫЙ ОПРЕДЕЛЯЕТ ЦЕЛИ ПОЛИТИКИ КАЧЕСТВА И ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ; И ВНЕДРЕНИЕ ИХ ПРИ ПОМОЩИ ТАКИХ ИНСТРУМЕНТОВ КАК ПЛАНИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КАЧЕСТВА В РАМКАХ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА
- **ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА** (Quality Assurance) – ПЛАНИРОВАНИЕ И СИСТЕМНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НАПРАВЛЕННЫЕ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТАТОЧНОЙ УВЕРЕННОСТИ В ТОМ, ЧТО ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ БУДУТ ВЫПОЛНЕНЫ
- **КОМПОНЕНТЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ** ФОРМИРУЮТ **СТАНДАРТНЫЙ ПРОЦЕСС СОЗДАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ** (Laboratory Quality Management Process)

СТАНДАРТНЫЙ ПРОЦЕСС СОЗДАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ (Цикл Q)



QP – Планирование Качества

QA – Оценка Качества

QLP – Качество Лабораторных Процессов

QI – Совершенствование качества

QC – Контроль Качества

QS – Стандарты Качества

QP,QLP,QS – КОМПОНЕНТЫ ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

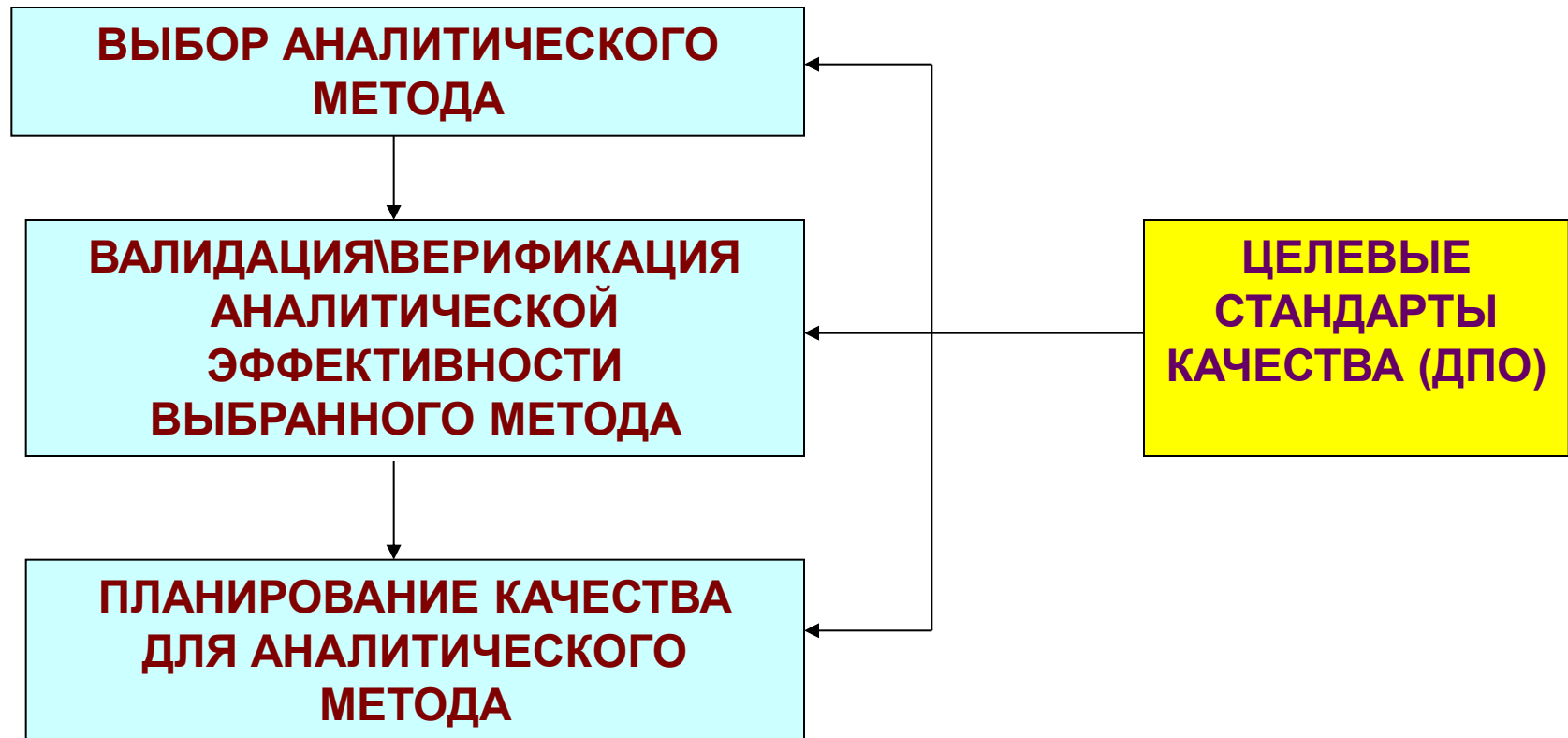
КОМПОНЕНТЫ СТАНДАРТНОГО ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ (Цикла Q)

- **ПЛАНИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА ((QP) Quality Planning)** – Действия, связанные с созданием, **Валидацией и Верификацией** того, что процесс тестирования соответствует требованию заказчика (клиницистов, пациентов)
- **КАЧЕСТВО ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ((QLP) Quality Laboratory Processes)** – Политика, процедуры, персонал, стандарты и физические ресурсы, определяющие эффективность работы лаборатории
- **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ((QC) Quality Control)** – Процедуры мониторинга работы процессов, детекции проблем и их исправлений до предоставления продукта или услуги (авторизованного результата тестирования) заказчикам (клиницистам, пациенту)
- **ЦЕЛИ, СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА ((QS) Quality Standards)** – Формулировки, определения и политика, описывающие качество, которое необходимо достигнуть, для того, чтобы удовлетворить потребности заказчика (клинициста, пациента)
- **ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ((QA) Quality Assessment)** – Мониторинг совокупности свойств и характеристик качества, при помощи которых достигается и удовлетворяются требования заказчика (клинициста, пациента)
- **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КАЧЕСТВА ((QI) Quality Improvement)** – Действия, нацеленные на определение причин или источников проблем, идентифицированных при помощи QC и QA и внедрение усовершенствований, элиминирующие эти проблемы

ЭТАПЫ ПОСТРОЕНИЯ СТАНДАРТНОГО ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ (Цикла Q)

1. **QP** – это лучший способ сделать работу, то есть выбрать и оценить аналитические методы, оборудование, реагенты и процедуры, используемые для выполнения лабораторных тестов – **ПЕРВЫЙ ЭТАП**
2. **QLP** определяет стандарты рабочих процессов, использующие политику, процедуры, протоколы и персонал лаборатории – **ВТОРОЙ ЭТАП**
3. **QC** обеспечивает количественное измерение рабочих процессов, используя для этого технологии статистического их контроля – **ТРЕТИЙ ЭТАП**
4. **QA** предусматривает более широкие мероприятия, а именно оценивает выполненную работу, то есть эффективность процедур получения образца, затрат времени на выполнение лабораторных процедур, соответствие форматов бланков отчета результатов, и тд – **ЧЕТВЕРТЫЙ ЭТАП**
5. **При выявлении проблем, QI** реализует механизм решения этих проблем, определяя их корневую причину, которая затем может быть устранена при помощи **QP**. В такой ситуации фактически требуется проведение повторного планирования процесса тестирования и внедрение новых и лучших путей выполнения работы (то есть изменений **QLP**) - **ПЯТЫЙ ЭТАП**
- **Ориентация на заказчика (клиницистов, пациентов)** достигается при помощи акцентирования цикла Q на “**стандарты качества**”, представляющие собой лабораторные цели, задачи и требования заказчиков – важная информация для объективного и количественного управления работой лаборатории - **ПЕРВЫЙ ЭТАП**

СТРУКТУРА ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА



ВЫБОР АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА

- **ЦЕЛЬ :** **Выбрать метод с характеристиками, подходящими для конкретной лаборатории :**
 - **АППЛИКАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ :** **Стоимость теста, типы анализируемых образцов, объем исследуемого образца, время оборота теста, нагрузку лаборатории, требуемое измерительное оборудование и требование к персоналу, портативность.**
 - **МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ :** **Определяют АНАЛИТИЧЕСКУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТОДА :** **Тип химической реакции, условия реакции, принципы стандартизации и калибровки, строгость выполнения аналитических процедур.**
 - **РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ :** **Рабочий диапазон, неправильность невоспроизводимость, предел детекции, интерференцию и открытие.**

ПРАКТИКА : ВЫБОР АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

1. АППЛИКАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ :

Объем пробы менее 10 мкл, Возможность автоматизации, производительность не менее 400 тестов в час, стоимость теста менее 0,50 \$

2. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ : Гексокиназная реакция, Метрологическая прослеживаемость калибраторов к референтному, Гексокиназному методу определения глюкозы.

3. РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ : Рабочий диапазон от 1,14 до 30 ммоль\л, ТЕа не более 6,9% для концентрации глюкозы 6,5 ммоль\л ($Z = 1,65$) , Величина CV не более 2,9%, Величина аналитического смещения не более 2,2% (0,15 ммоль\л) , Отсутствие интерференции со стороны Билирубина до 37,5мг\дл (641мкмоль\л), Аскорбиновой кислоты до 15мг\дл(852мкмоль\л), Липидемии для концентрации ТГ до 2.000 мг\дл (22,5 ммоль\л), Гемоглобина до 200 мг\дл

ВАЛИДАЦИЯ И ВЕРИФИКАЦИЯ :

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ СОГЛАСНО ISO 15189 : Медицинские лаборатории – частные требования к качеству и компетентности.

ВАЛИДАЦИЯ это - подтверждение путем предоставления объективных доказательств того, что **ТРЕБОВАНИЯ** для **СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРЕДПОЛАГАЕМОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ПРИМЕНЕНИЯ** были выполнены.

То есть на практике, нужно :

СРАВНИТЬ ПОЛУЧЕННЫЕ СПЕЦИФИКАЦИИ ПО АНАЛИТИЧЕСКОМУ КАЧЕСТВУ СО СТАНДАРТАМИ КАЧЕСТВА.

ВЕРИФИКАЦИЯ это - подтверждение путем предоставления объективных доказательств того, что **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ** были выполнены.

То есть на практике, нужно :

ПОДТВЕРДИТЬ СПЕЦИФИКАЦИИ РАЗРАБОТЧИКА МЕТОДА ПО АНАЛИТИЧЕСКОМУ КАЧЕСТВУ.

НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ВАЛИДАЦИИ и ВЕРИФИКАЦИИ МЕТОДОВ

- **ISO 15189 (Пункт 5.5.1.3)**
- **CLIA 88 Final Rule - (Январь 24, 2003)**
- **CAP General Checklist (Июль 2003)**
- **CAP Point-of-Care Checklist (Июль 2003)**
- **JCAHO - WT and QC Section (2004 Pre-Publication with Crosswalks from 2003 Guidelines)**

ISO 15189 И ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕДУР ИЗМЕРЕНИЯ

5.5.1.2 Валидация и/или верификация процедур измерения. Для получения объективных доказательств того, что аналитические спецификации процедур измерения подходят для предполагаемого применения, все процедуры измерения должны быть валидированы. Для тех процедур, которые валидированы разработчиком метода (то есть производителем, либо автором, опубликовавшим метод), лаборатория должна получить информацию от разработчика, подтверждающую то, что аналитические спецификации метода соответствуют его предполагаемому применению.

Примечание 1. Если необходимо, эта информация может быть использована для валидации метода предназначенного для альтернативного применения.

Примечание 2. Спецификации по аналитической эффективности метода включают : предел детекции ; предел количественной оценки ; линейность ; аналитическую чувствительность ; точность измерения, включая повторяемость измерения и воспроизводимость измерения ; селективность \ аналитическую специфичность, включая интерферирующие вещества и надежность.

Примечание 3. Лаборатория должна учитывать желаемую цель для неопределённости измерения, основанную на оценке предполагаемого его использования.

ISO 15189 И ВЕРИФИКАЦИЯ ПРОЦЕДУР ИЗМЕРЕНИЯ

5.5.1.3 Верификация процедур измерения.

Для удовлетворения требований и нужд заказчиков, процедуры измерения, предоставленные разработчиком метода и используемые без модификации, должны быть верифицированы.

Верификационные процедуры должны объективно доказать, что специфические требования по аналитической эффективности метода были выполнены

- **Для количественных методов**

В качестве соответствия спецификациям разработчика метода по аналитической эффективности, должны быть верифицированы следующие аналитические характеристики : **прецизионность измерения, включая воспроизводимость и повторяемость; сопоставимость с результатами пациентов, полученными при помощи используемой ранее или референтной аналитической процедуры; открытие мезюранда на всем протяжении аналитического диапазона ; перекрестная контаминация со стороны высоких концентраций (по необходимости) ; интерференции или не специфичность ; референтные интервалы или точки принятия клинического решения.**

**РЕКОМЕНДАЦИИ Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA):
ВАЛИДАЦИЯ\ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО
СЛОЖНОСТИ <http://www.cms.gov/clia/>; CMS***

- **ПРОСТЫЕ МЕТОДЫ** : Требования по проведению валидации нет. Просто принять технические спецификации производителя и следовать его инструкциям.
- **СРЕДНЕЙ СЛОЖНОСТИ** : **ВЕРИФИЦИРОВАТЬ** аналитические характеристики метода с заявленными производителем для
 - ПРАВИЛЬНОСТИ (Величины Аналитического Смещения)
 - ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ (Воспроизводимость\Сходимость)
 - РАБОЧИЙ ДИАПАЗОН
 - ВЕРЕФИЦИРОВАТЬ РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ
- **ВЫСОКОЙ СЛОЖНОСТИ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ИЛИ РАЗРАБОТАННЫЕ В САМОЙ ЛАБОРАТОРИИ (In House)** : Требуется **ВАЛИДИРОВАТЬ** :
 - ПРАВИЛЬНОСТЬ, ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ, РАБОЧИЙ ДИАПАЗОН
 - АНАЛИТИЧЕСКУЮ СПЕЦИФИЧНОСТЬ и ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
 - Установить РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

Центр предоставления Медицинской помощи бедным и Страхования здоровья по старости (Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)) США

ПРАКТИКА : ГЕКСОКИНАЗНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ : ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСТА В КЛАССИФИКАЦИИ ПО СЛОЖНОСТИ CLIA



CLIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments

[FDA Home](#) [Medical Devices](#) [Databases](#)



[510\(k\)](#) | [Registration & Listing](#) | [Adverse Events](#) | [Recalls](#) | [PMA](#) | [Classification](#) | [Standards](#)
[CFR Title 21](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [X-Ray Assembler](#) | [Medsun Reports](#) | [CLIA](#) | [TPLC](#)

[New Search](#)

[Back To Search Results](#)

Test System Name Abbott Architect c8000 System
Document Number K060383
Analyte Name Glucose
Analyte Specialty General Chemistry
Complexity MODERATE
Effective Date 05/15/2006

Device Classification Name [Hexokinase, Glucose](#)
510(K) Number K060383
Device Name GLUCOSE
Applicant ABBOTT LABORATORIES
1921 Hurd Dr.
Irving, TX 75038

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCLIA/search.cfm>

ПРАКТИКА : ГЕКСОКИНАЗНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ : ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСТА В КЛАССИФИКАЦИИ ПО СЛОЖНОСТИ CLIA

**U.S. Food and Drug Administration**
Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice](#)

Most Popular Searches

[Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [Tobacco](#)

CLIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments

[FDA Home](#) [Medical Devices](#) [Databases](#)



[510\(k\)](#) | [Registration & Listing](#) | [Adverse Events](#) | [Recalls](#) | [PMA](#) | [Classification](#) | [Standards](#)
[CFR Title 21](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [X-Ray Assembler](#) | [Medsun Reports](#) | [CLIA](#) | [TPLC](#)

New Search

Back To Search Results

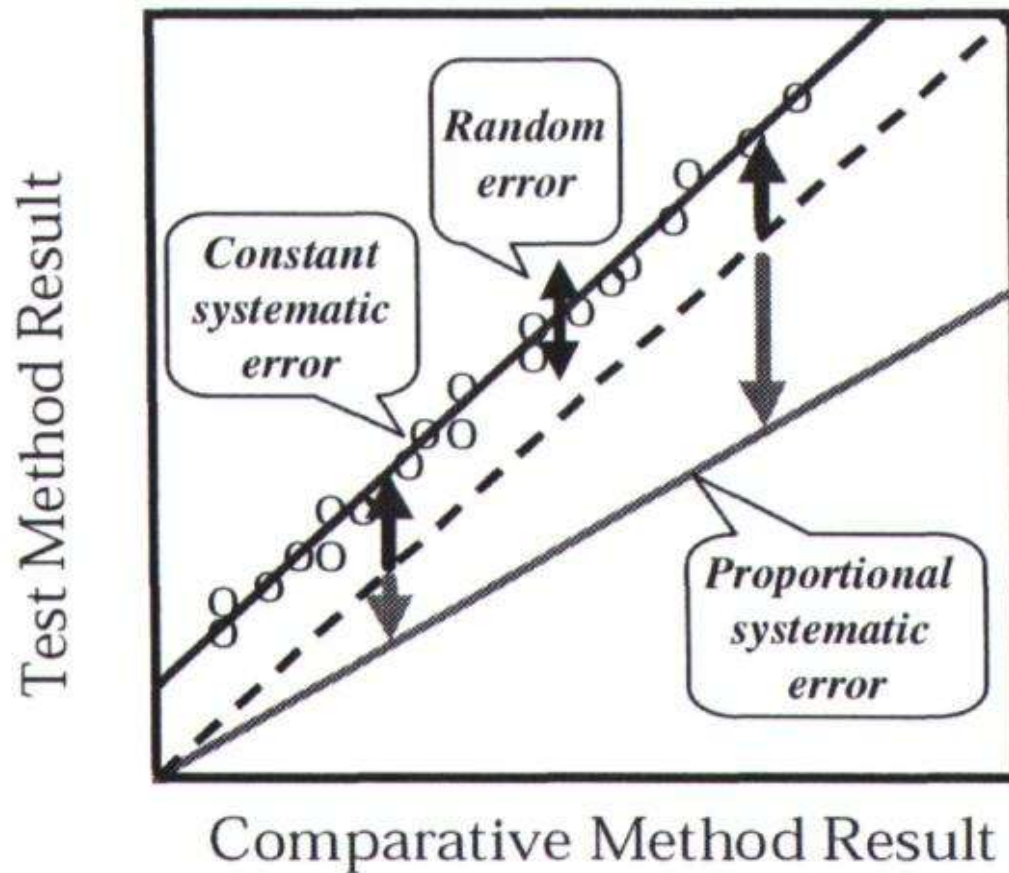
Test System Name	POINTE SCIENTIFIC, INC., LIQUID GLUCOSE (HEXOKINASE) REAGENT SET (manual)
Document Number	K971754
Analyte Name	Glucose
Analyte Specialty	General Chemistry
Complexity	HIGH
Effective Date	04/25/2000

Device Classification Name	Hexokinase, Glucose
510(K) Number	K971754
Device Name	LIQUID GLUCOSE (HEXOKINASE) REAGENT SET
Applicant	POINTE SCIENTIFIC, INC. 1025 John A. Papalas Dr. Lincoln Park, MI 48146

ЦЕЛЬ ПРОВЕДЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ и ВЕРИФИКАЦИИ МЕТОДА

- **ДЕТЕКЦИЯ\ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ВЕЛИЧИН ОШИБОК
ВАЛИДИРУЕМОГО\ВЕРИФИЦИРУЕМОГО МЕТОДА
И НА ОСНОВАНИИ СРАВНЕНИЯ ИХ ВЕЛИЧИН СО
СТАНДАРТАМИ КАЧЕСТВА –**
- **ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО
ПРИЕМЛЕМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ВАЛИДИРУЕМОГО\ВЕРИФИЦИРУЕМОГО
МЕТОДА В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ**

ТИПЫ ОШИБОК КОТОРЫЕ ОЦЕНИВАЮТ В ПРОЦЕССЕ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДА



- СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА
- СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА (КОНСТАНТНАЯ, ПРОПОРЦИОНАЛЬНАЯ)

КОГДА СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ВАЛИДАЦИЮ\ВЕРИФИКАЦИЮ МЕТОДА

- **ПРИ ВВЕДЕНИИ НОВОГО МЕТОДА ИЛИ ТЕСТ-СИСТЕМЫ В РУТИННУЮ РАБОТУ ЛАБОРАТОРИИ**
- **ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СЕРВИСНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**
- **ЧЕРЕЗ УСТАНОВЛЕННЫЕ СОП СТАНДАРТНЫЕ РАВНОМЕРНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ**
- **КОГДА ВОЗНИКЛИ ПРОБЛЕМЫ С АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ**

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА КОТОРЫЕ ТРЕБУЕТСЯ ВАЛИДИРОВАТЬ\ВЕРИФИЦИРОВАТЬ И ПРОТОКОЛЫ CLSI

1. ЧТО ТРЕБУЕТСЯ ВАЛИДИРОВАТЬ (УСТАНОВИТЬ):

- **ЛИНЕЙНОСТЬ (РАБОЧИЙ ДИАПАЗОН) : CLSI EP6-A**
- **ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ : CLSI EP5-A2**
- **ПРАВИЛЬНОСТЬ : CLSI EP9-A2**
- **АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ : CLSI EP17-A**
- **АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ : CLSI EP14-A2, EP7-A2**
- **РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ : CLSI C28-A**

2. ЧТО ТРЕБУЕТСЯ ВЕРИФИЦИРОВАТЬ (ПОДТВЕРДИТЬ):

- **ЛИНЕЙНОСТЬ (РАБОЧИЙ ДИАПАЗОН) : CLSI EP6-A**
- **ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ : CLSI EP15-A2**
- **ПРАВИЛЬНОСТЬ : CLSI EP15-A2**
- **АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ : CLSI EP17-A**
- **РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ : CLSI C28-A**

ВАЛИДАЦИОННЫЕ\ВЕРИФИКАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ И ТИПЫ ДЕТЕКТИРУЕМЫХ ИМИ ОШИБОК

ТИП АНАЛИТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ	ЭКСПЕРИМЕНТЫ	
	ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ	ФИНАЛЬНЫЕ
СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА (ОПРЕДЕЛЯЕТ ТОЧНОСТЬ)	ВНУТРИСЕРИЙНАЯ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ (КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕПЛИКАЦИИ)	МЕЖСЕРИЙНАЯ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ (ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕПЛИКАЦИИ)
КОНСТАНТНАЯ ОШИБКА (ОПРЕДЕЛЯЕТ ПРАВИЛЬНОСТЬ МЕТОДА)	ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕРФЕРЕНТОВ	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ
ПРОПОРЦИОНАЛЬНАЯ ОШИБКА (ОПРЕДЕЛЯЕТ ПРАВИЛЬНОСТЬ МЕТОДА)	ЭКСПЕРИМЕНТ НА ОТКРЫТИЕ	

ПРАКТИКА : ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПЛАН ВАЛИДАЦИИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

• ОЗНАКОМИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП

- КАЛИБРОВКА
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИНЕЙНОГО И РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОГО ПРЕДЕЛА ДЕТЕКЦИИ

• ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ВАЛИДАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

- КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕПЛИКАТИВНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ
- ЭКСПЕРИМЕНТ НА ОТКРЫТИЕ
- ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ
- АНАЛИЗ (ВАЛИДАЦИЯ) ПРИЕМЛЕМОСТИ

• ФИНАЛЬНЫЕ ВАЛИДАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

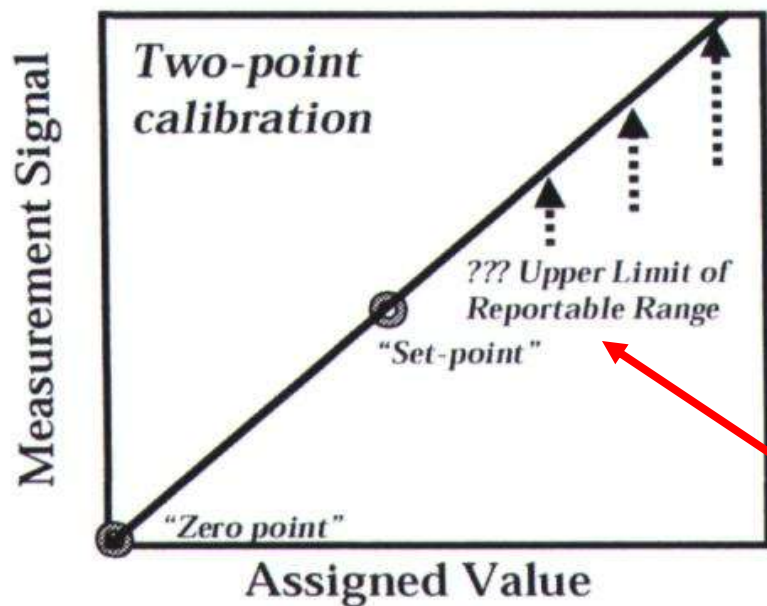
- ДОЛГОСРОЧНЫЙ РЕПЛИКАТИВНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ
- СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ
- АНАЛИЗ (ВАЛИДАЦИЯ) ПРИЕМЛЕМОСТИ
- УСТАНОВЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ
- ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПРАКТИКА : ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПЛАН ВЕРИФИКАЦИИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

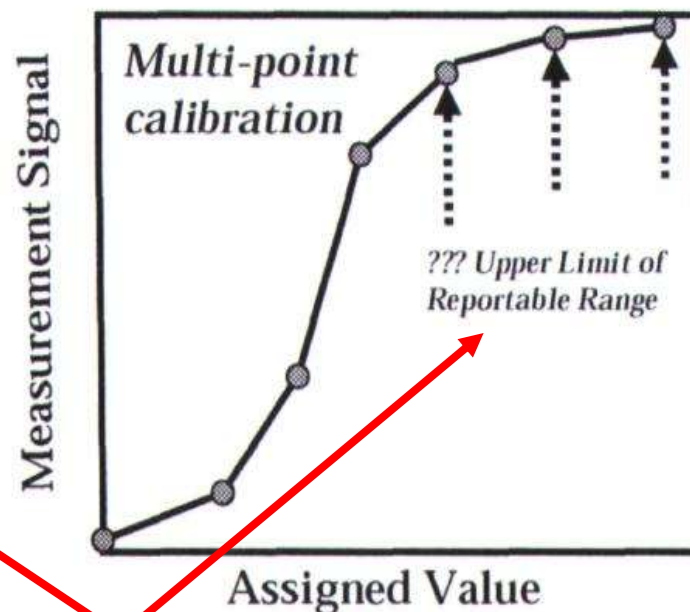
- **ОЗНАКОМИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП и ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ВЕРИФИКАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ**
 - КАЛИБРОВКА
 - ВЕРИФИКАЦИЯ ЛИНЕЙНОГО И РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА
 - ВЕРИФИКАЦИЯ МИНИМАЛЬНОГО ПРЕДЕЛА ДЕТЕКЦИИ
- **ВЕРИФИКАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ**
 - КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕПЛИКАТИВНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ
 - СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ
 - АНАЛИЗ(ВЕРИФИКАЦИЯ) ПРИЕМЛЕМОСТИ
 - ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

СПОСОБЫ КАЛИБРОВКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА

ДВУХТОЧЕЧНАЯ ЛИНЕЙНАЯ



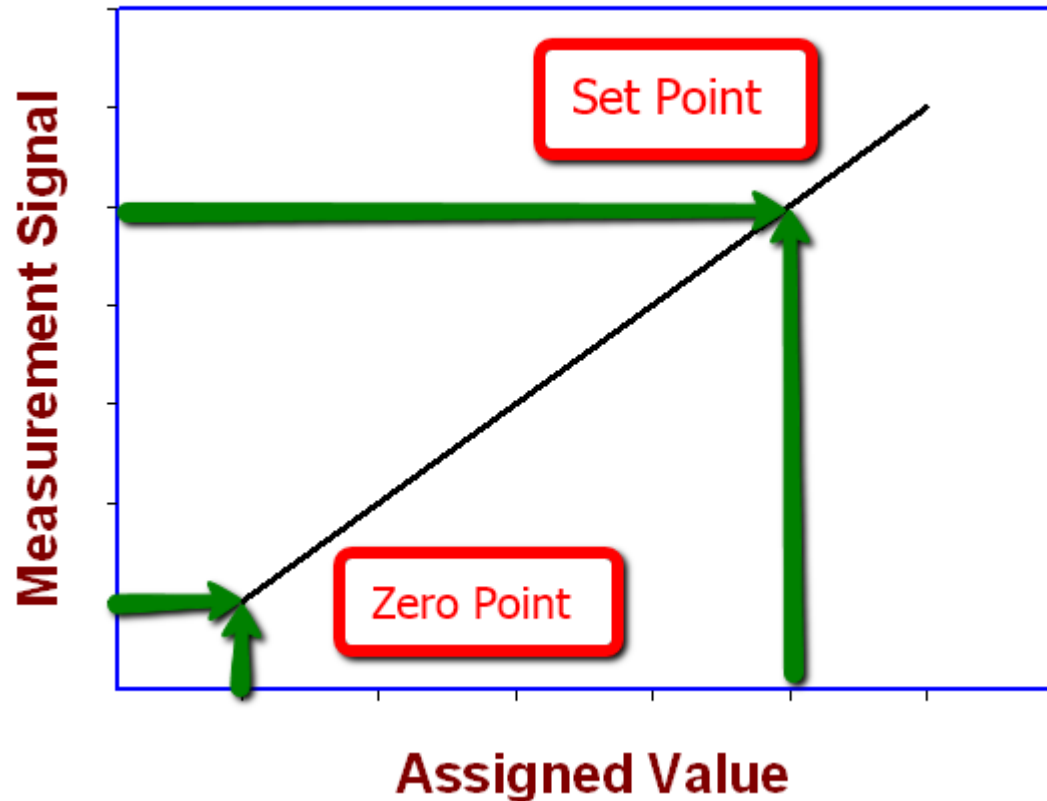
МНОГОТОЧЕЧНАЯ НЕЛИНЕЙНАЯ



ГДЕ ЖЕ ОНА, ВЕРХНЯЯ ГРАНИЦА РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ?

Калибровка (CLIA) – это процесс тестирования и настройки измерительного прибора или тест-системы для определения корреляции между измерительным ответом и концентрацией или количеством вещества, которые измеряют в процессе проведения процедуры тестирования.

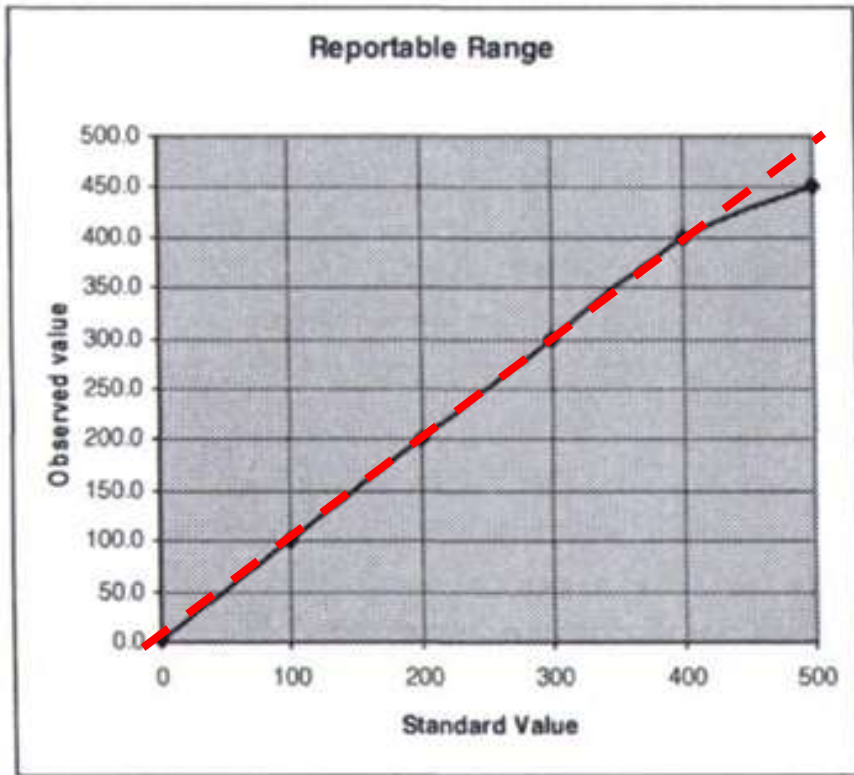
ПРАКТИКА : СПОСОБ КАЛИБРОВКИ ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ



ДВУХТОЧЕЧНАЯ ЛИНЕЙНАЯ КАЛИБРОВКА :

- ПЕРВАЯ ТОЧКА – НУЛЕВАЯ
- ВТОРАЯ ТОЧКА – ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЗНАЧЕНИЕМ МУЛЬТИКАЛИБРАТОРА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА

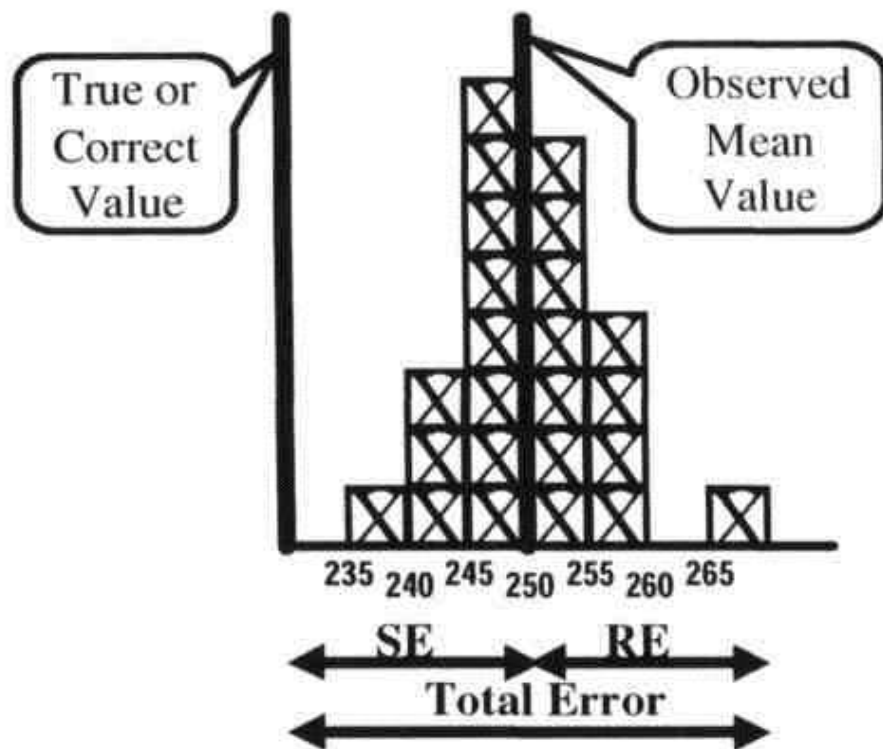


Рабочий диапазон метода (CLIA) это интервал значений результатов теста, в пределах которого лаборатория может установить или верифицировать правильность измерительного ответа тест-системы, либо измерительного прибора.

ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРХНЕЙ ГРАНИЦЫ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА

1. Проводят визуальную инспекцию линейности построенного графика
2. Для концентраций, где линейности потеряна определяют систематическую ошибку, обусловленную этой нелинейностью
3. На основе сравнения этой ошибки с допустимой TE_a (CLIA, Ricos et al) или Bias% (Ricos et al) определяют верхнюю точку (концентрацию) рабочего диапазона.

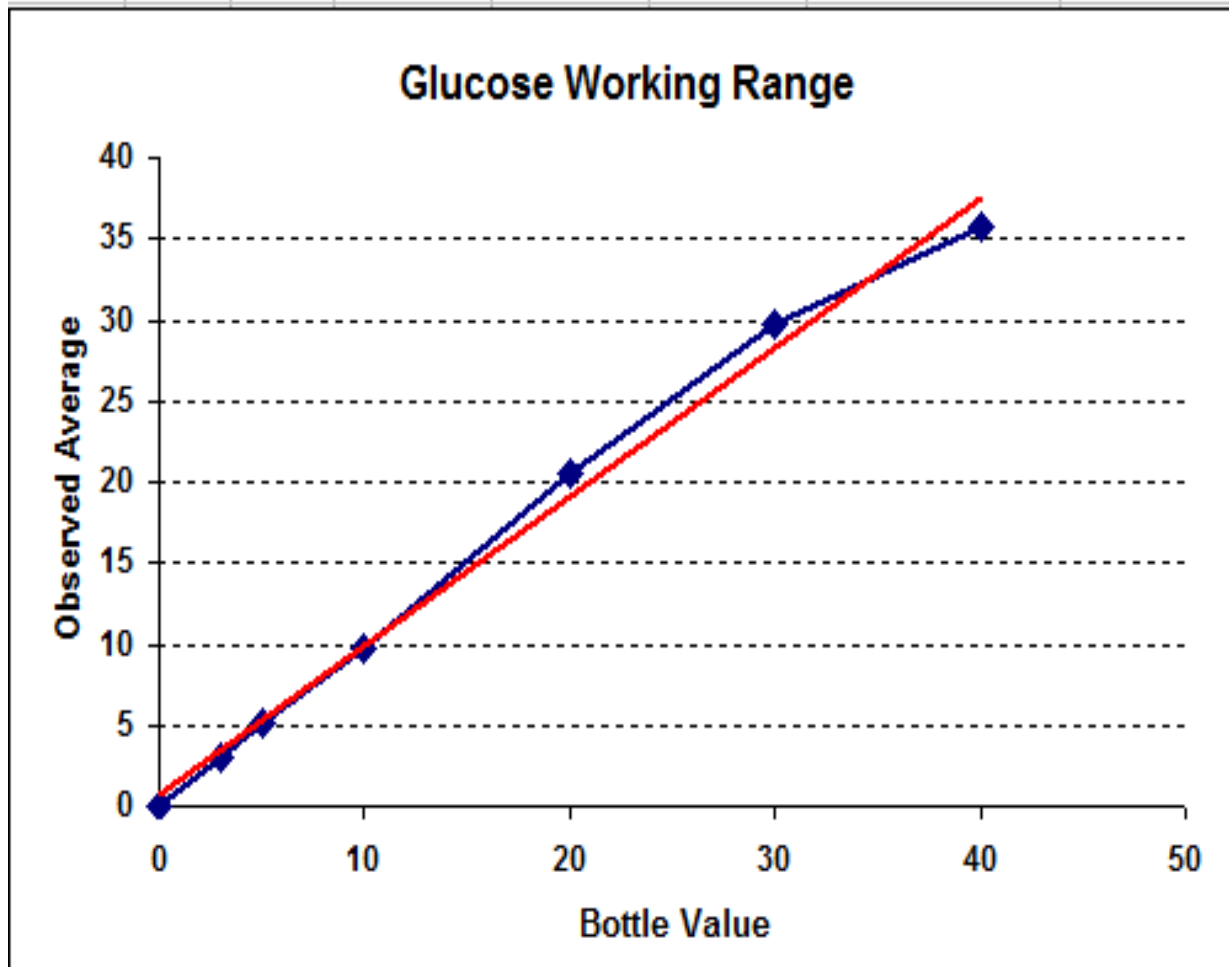
КОНЦЕПЦИЯ ДОПУСТИМОЙ ОБЩЕЙ ОШИБКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНАЛИТА



- $TEa = SE + Z RE$
- $TEa = \text{Bias \%} + 2 CV \%$

Допустимая общая ошибка определения, (Allowable total error, TEa). Выражает аналитическое требование к качеству, устанавливающее границу для величины невоспроизводимости (случайная ошибка) и неправильности (систематическая ошибка), которые приемлемы для однократного измерения или одного результата тестирования.

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

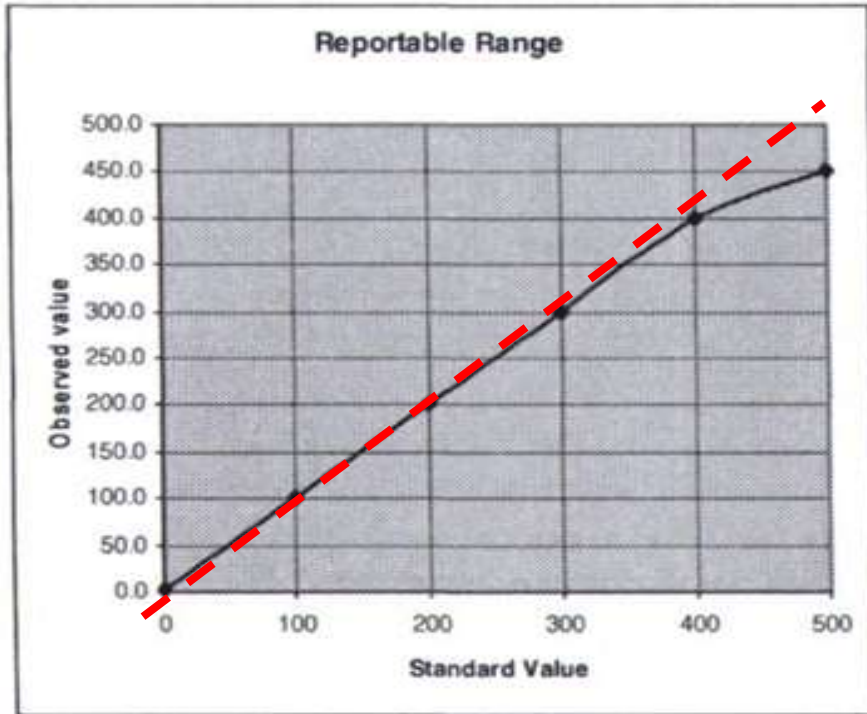


Bottle Val	Obs Aver	% Bias
0	0,025	
3	3	0
5	5,1	2
10	9,8	2
20	20,5	2,5
30	29,7	1
40	35,7	10,8

- TEa (CLIA) - 10% ,
- TEa (Ricos et al) - 6,9 %
- Bias%(Ricos et al) - 2,2%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ : Рабочий диапазон достигает 30 ммоль/л.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИНЕЙНОГО И РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА CLSI EP- 6A : ПОЛИНОМИАЛЬНЫЙ МЕТОД Kroll et al : ПРИНЦИП



Рабочий диапазон метода (CLIA) это интервал значений результатов теста, в пределах которого лаборатория может установить или верифицировать правильность измерительного ответа тест-системы, либо измерительного прибора.

ПРИНЦИП ПОЛИНОМИАЛЬНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА

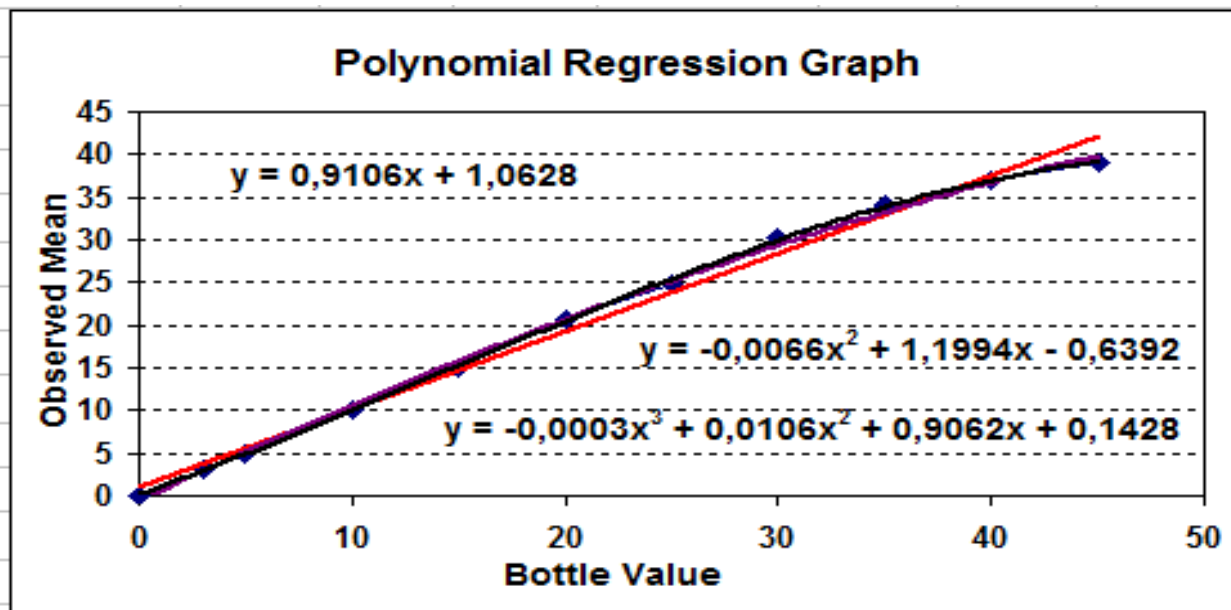
1. ОПРЕДЕЛЯЮТ КАКАЯ МОДЕЛЬ ПОЛИНОМА ЛИНЕЙНАЯ ИЛИ НЕЛИНЕЙНАЯ ЛУЧШЕ ОПИСЫВАЕТ ЗАВИСИМОСТЬ ДАННЫХ, если НЕЛИНЕЙНАЯ, тогда :
2. ОПРЕДЕЛЯЮТ БУДЕТ ЛИ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ЛИНЕЙНОЙ И ЛУЧШЕЙ НЕЛИНЕЙНОЙ МОДЕЛЯМИ **МЕНЬШЕ** ЧЕМ ВЕЛИЧИНА ДОПУСТИМОЙ ОШИБКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНАЛИТА (TE_a) (Ricos et al, CLIA, Rilibak и др.), если РАЗЛИЧИЕ будет **БОЛЬШЕ**, тогда :
3. ЭЛЕМИНИРУЮТ ПРИЧИННУЮ ТОЧКУ НЕЛИНЕЙНОСТИ И ПОВТОРЯЮТ П.2 и 3, ДО ТЕХ ПОР ПОКА РАЗЛИЧИЕ НЕ БУДЕТ **МЕНЬШЕ** ДОПУСТИМОЙ ОШИБКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ (TE_a) АНАЛИТА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЕРИФИКАЦИЯ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ВАЛИДИРУЕМОГО\ВЕРИФИЦИРУЕМОГО МЕТОДА CLSI EP- 6A : МЕТОДИКА

- **КОЛИЧЕСТВО УРОВНЕЙ(КОНЦЕНТРАЦИЙ) И РЕПЛИКАЦИЙ :**
 1. **ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА : От 9 до 11 УРОВНЕЙ И От 2 до 4 РЕПЛИКАЦИЙ КАЖДОГО УРОВНЯ**
 - УРОВНИ ПОДБИРАЮТ ТАК, ЧТОБЫ ИХ ВЕРХНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БЫЛИ НА 20-30%ВЫШЕ ОЖИДАЕМОЙ ВЕРХНЕЙ ГРАНИЦЫ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА, А ЗАТЕМ, В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЕРИМЕНТА, ПЛАНОМЕРНО УБИРАЯ НЕЛИНЕЙНЫЕ ТОЧКИ, ДОБИВАЮТСЯ МАКСИМАЛЬНО ШИРОКОГО ЛИНЕЙНОГО ОТВЕТА.
 2. **ДЛЯ ВАЛИДАЦИИ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОЛИТЕЛЯ ДЛЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИЛИ “In - house” МЕТОДА : От 7 до 9 УРОВНЕЙ И От 2 или 3 РЕПЛИКАЦИЙ КАЖДОГО УРОВНЯ.**
 3. **ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА : От 5 до 7 УРОВНЕЙ И 2 РЕПЛИКАЦИИ КАЖДОГО УРОВНЯ.**
- **ПЕРИОД ВРЕМЕНИ : ЭКСПЕРИМЕНТ ВЫПОЛНЯЮТ В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО РАБОЧЕГО ДНЯ.**

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ CLSI EP6-A

N	Bottle	Mean
1	0	0
2	3	3,1
3	5	4,9
4	10	10,2
5	15	15
6	20	20,8
7	25	24,9
8	30	30,2
9	35	34,1
10	40	37
11	45	39,1



УБРАТЬ !!!

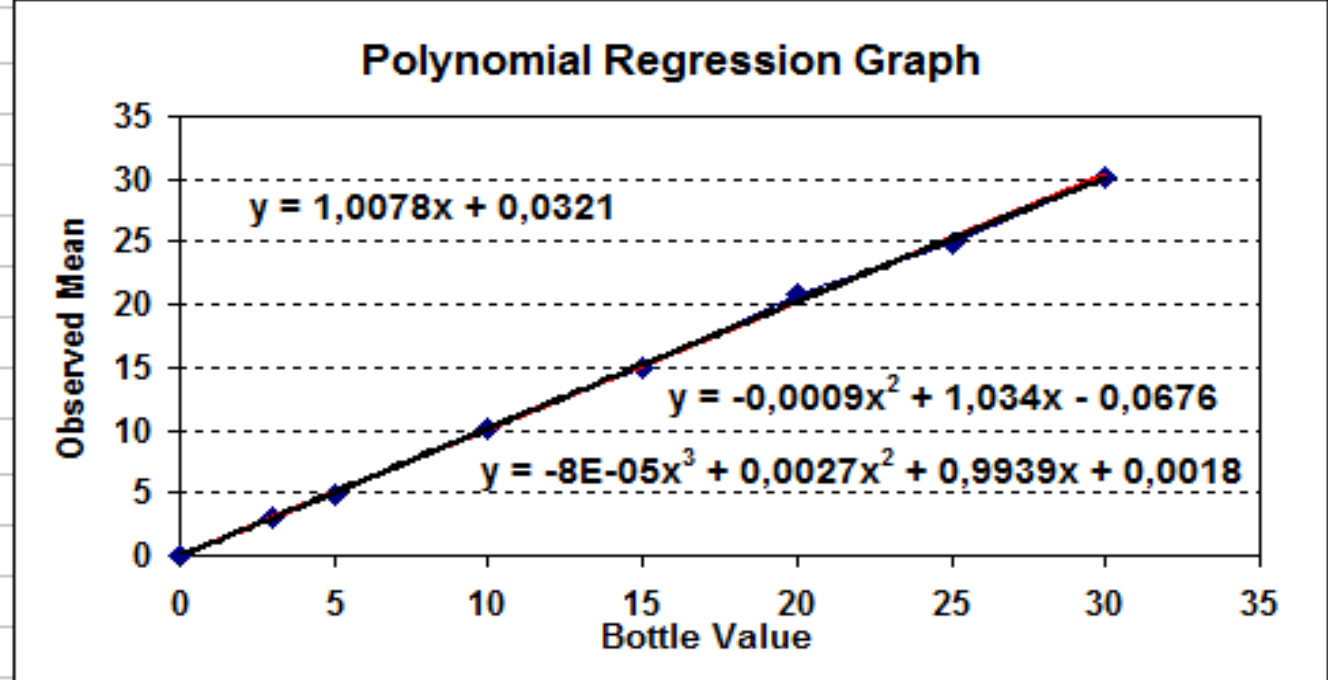
Degree of Non Linearity & Goals for Linearity (TE%) Ricos et al)

Mean	Pred 1Ord	Pred 2Ord	Diff	%Diff	TE(%)	Pred 3Ord	Diff	%Diff	TE(%)
3,1	3,793	4,18	0,38	10,14	5,5	2,95	-0,84	-22,15	5,5
4,9	5,615	6,47	0,86	15,23	5,5	4,92	-0,70	-12,46	5,5
10,2	10,17	11,97	1,80	17,70	5,5	10,04	-0,13	-1,25	5,5
15	14,725	15,92	1,20	8,12	5,5	15,33	0,61	4,11	5,5
20,8	19,28	21,98	2,70	14,00	5,5	20,58	1,30	6,76	5,5
24,9	23,835	26,49	2,66	11,14	5,5	25,61	1,77	7,43	5,5
30,2	28,39	30,67	2,28	8,03	5,5	30,20	1,81	6,39	5,5
34,1	32,945	34,52	1,58	4,78	5,5	34,18	1,24	3,75	5,5
37	37,5	38,04	0,54	1,44	5,5	37,34	-0,16	-0,42	5,5
39,1	42,055	41,23	-0,83	-1,96	5,5	39,50	-2,56	-6,09	5,5

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ CLSI EP6-A

N	Bottle	Mean
1	0	0
2	3	3,1
3	5	4,9
4	10	10,2
5	15	15
6	20	20,8
7	25	24,9
8	30	30,2

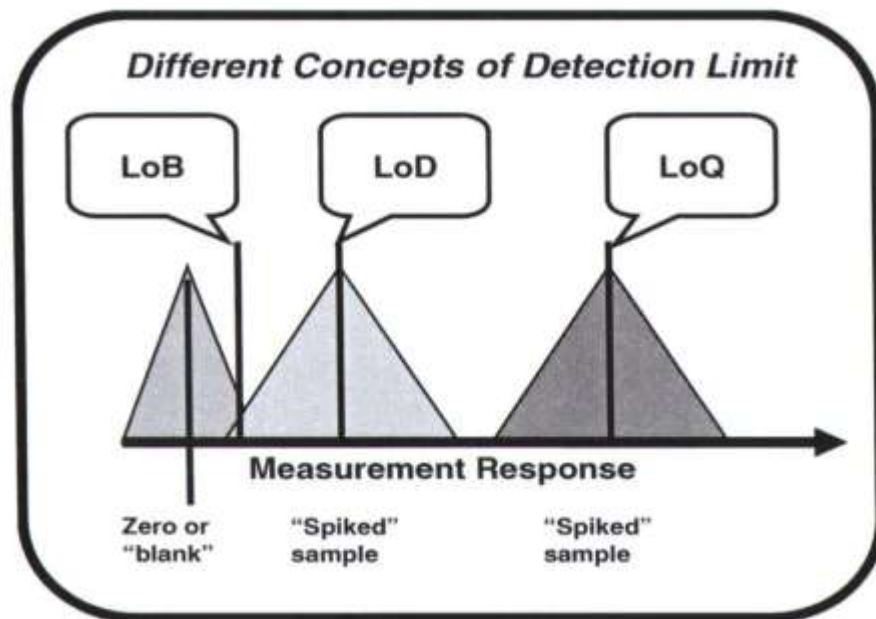
РАБОЧИЙ
ДИАПАЗОН ОТ
0 ДО 30 ММОЛЬ/Л



Degree of Non Linearity & Goals for Linearity (TE%) Ricos et al)

Mean	Pred 1Ord	Pred 2Ord	Diff	%Diff	TE(%)	Pred 3Ord	Diff	%Diff	TE(%)
3,1	3,06	3,16	0,11	3,453	5,5	3,01	-0,05	-1,66	5,5
4,9	5,07	5,22	0,14	2,825	5,5	5,03	-0,04	-0,87	5,5
10,2	10,11	10,32	0,21	2,042	5,5	10,13	0,02	0,159	5,5
15	15,15	15,38	0,23	1,486	5,5	15,24	0,09	0,604	5,5
20,8	20,19	20,39	0,20	0,987	5,5	20,32	0,12	0,611	5,5
24,9	25,23	25,36	0,13	0,511	5,5	25,28	0,05	0,208	5,5
30,2	30,27	30,29	0,01	0,046	5,5	30,09	-0,18	-0,59	5,5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАИМЕНЬШЕГО ПРЕДЕЛА ДЕТЕКЦИИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА СОГЛАСНО ПРОТОКОЛУ CLSI EP- 17A : КОНЦЕПЦИИ

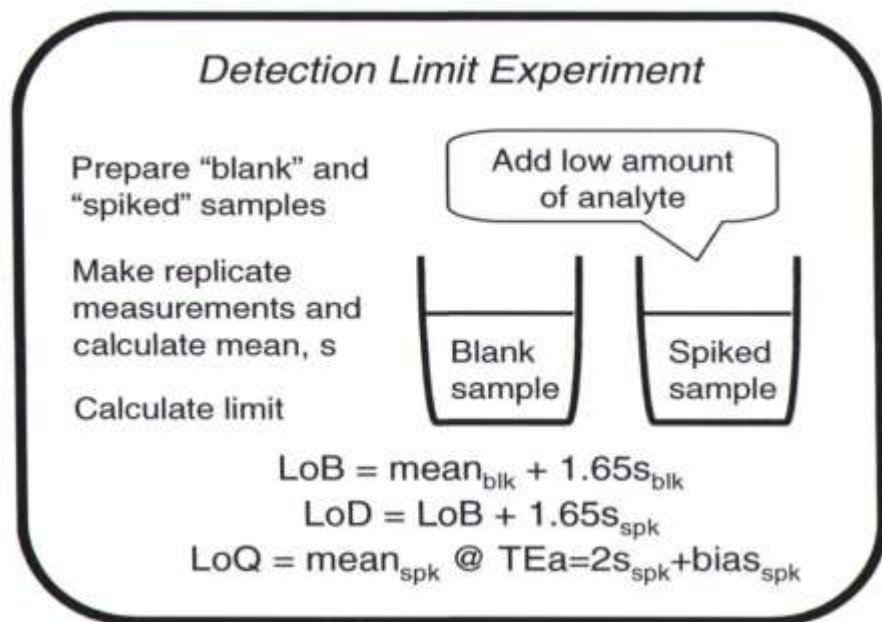


Предел Бланка (Limit of Blank (LoB)): Самый высокий результат измерения, который вероятнее всего (с определенной величиной вероятности) будет наблюдаться в бланке пробы.

Предел Детекции (Limit of Detection (LoD)): Наименьшее количество аналита в пробе, которое можно определить с (определенной) вероятностью, хотя, возможно, не количественно в виде точного значения.

Предел Количественной оценки / Наименьший Предел количественной оценки (Limit of Quantification (LoQ) / Lower limit of quantification) : Наименьшее количество аналита, которое можно количественно определить с установленной приемлемой прецизионностью и правильностью в экспериментальных условиях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАИМЕНЬШЕГО ПРЕДЕЛА ДЕТЕКЦИИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА СОГЛАСНО ПРОТОКОЛУ CLSI EP- 17A : ПРИНЦИП



Предел Бланка (Limit of Blank (LoB)) : Определяют как 95%-ный односторонний доверительный интервал среднего значения бланка плюс 1,65 SD бланка.

$$\text{LoB} = \mu_{\text{blank}} + 1,645 \cdot \delta_{\text{blk}}$$

Предел Детекции (Limit of Detection (LoD)): Определяют как 95% односторонний доверительный интервал среднего значения бланка плюс 1,65 SD бланка плюс 1,65 SD пробы с низкой концентрацией аналита. $\text{LoD} = \mu_{\text{blank}} + 1,645 \cdot \delta_{\text{blk}} + 1,645 \delta_{\text{Spk}}$

Предел Количественной оценки / Наименьший Предел количественной оценки (Limit of Quantification (LoQ) / Lower limit of quantification) : Это наименьшая концентрация аналита с величиной ТЕ, не превышающей ТЕ_{доп.} для данного аналита. $(\text{TE} = \text{Bias}_{\text{Spk}} + 2S_{\text{spk}} < \text{ТЕ}_{\text{доп}})$.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАИМЕНЬШЕГО ПРЕДЕЛА ДЕТЕКЦИИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА СОГЛАСНО ПРОТОКОЛУ CLSI EP- 17A : МЕТОДИКА

- КОЛИЧЕСТВО РЕПЛИКАТИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ :

ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЕЛИЧИН LoB и LoD ДЛЯ РАЗРАБОТАННОГО ИЛИ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА ПРОТОКОЛ CLSI EP- 17A РЕКОМЕНДУЕТ ВЫПОЛНЯТЬ 60 РЕПЛИКАТИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ.

- ПЕРИОД ВРЕМЕНИ :

ВЕЛИЧИНУ LoB ОПРЕДЕЛЯЮТ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ОДНОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СЕРИИ, ВЫПОЛНЕННУЮ В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО РАБОЧЕГО ДНЯ.

ВЕЛИЧИНУ LoD и LoQ ОПРЕДЕЛЯЮТ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ 5 АНАЛИТИЧЕСКИХ СЕРИЙ, ВЫПОЛНЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ 5 РАБОЧИХ ДНЕЙ.

- ОБОРУДОВАНИЕ И РЕАГЕНТНЫЕ ЛОТЫ :

ДЛЯ УЧЕТА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ МЕЖДУ ОБОРУДОВАНИЕМ И ЛОТАМИ РЕАГЕНТОВ CLSI EP- 17A РЕКОМЕНДУЕТ ВЫПОЛНЯТЬ ЭКСПЕРИМЕНТЫ КАК МИНИМУМ НА ДВУХ АНАЛИЗАТОРАХ И КАК МИНИМУМ ИСПОЛЬЗУЯ ДВА ЛОТА РЕАГЕНТОВ.

ВЕРИФИКАЦИЯ ВЕЛИЧИН LoB и LoD МЕТОДА СОГЛАСНО ПРОТОКОЛУ CLSI EP- 17A : ПРИНЦИП и МЕТОДИКА

**CLSI РЕКОМЕНДУЕТ ПРОВОДИТЬ ВЕРИФИКАЦИЮ
СПЕЦИФИКАЦИЙ ДЛЯ ВЕЛИЧИН LoB и LoD НА ОСНОВАНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ 20-ти РЕПЛИКАТИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ.**

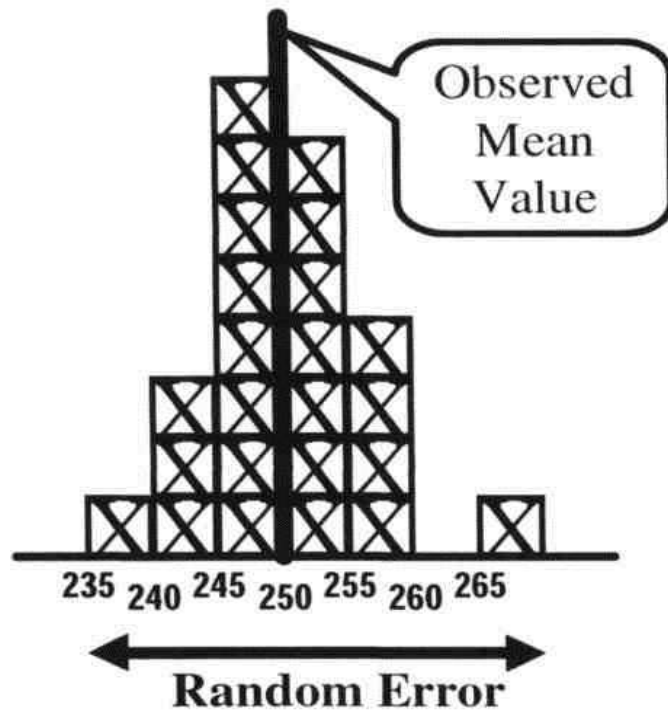
**ВЕЛИЧИНА LoB БУДЕТ ВЕРИФИЦИРОВАНА ЕСЛИ НЕ БОЛЕЕ
ТРЕХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗ 20-ти РЕПЛИКАТИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ
БЛАНКА БУДУТ ПРЕВЫШАТЬ ЗАЯВЛЕННУЮ В
СПЕЦИФИКАЦИИ ВЕЛИЧИНУ LoB.**

**ВЕЛИЧИНА LoD БУДЕТ ВЕРИФИЦИРОВАНА ЕСЛИ НЕ БОЛЕЕ
ОДНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИЗ 20-ти РЕПЛИКАТИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ
СЛИВНОЙ ПРОБЫ (с LoD концентрацией) БУДЕТ НИЖЕ
ВЕЛИЧИНЫ LoB.**

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИН LoB и LoD ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ CLSI EP17-A

Statistic Data					
n = 60	STD 0	STD 2	STD 4	STD 6	STD 8
Mean	0,025	2,25	4,12	6,22	7,96
SD	0,108	0,57	0,97	1,26	1,2
Calculation					
LoB = $\mu_{\text{blank}} + 1,645 \cdot \delta_{\text{blk}}$					
LoB = $0,025 + 1,645 \cdot 0,108$					
LoB = 0,203					
LoD = $\mu_{\text{blank}} + 1,645 \cdot \delta_{\text{blk}} + 1,645 \delta_{\text{Spk}}$					
LoD = $0,025 + 1,645 \cdot 0,108 + 1,645 \cdot 0,57$					
LoD = 1,14					
Conclusion					
LoB = 0,203					
LoD = 1,14					

СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА (НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ) И СТАТИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ЕЕ ОЦЕНКИ



СТАТИСТИКА : Призвана описать
Центр Распределения и Дисперсию

Центр
Распределения
(Среднее)

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Дисперсия
S(SD) и CV %

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$CV = \left(\frac{s}{\bar{x}} \right) 100$$

СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА (Random Error, RE)

Характеризует величину разброса (дисперсию) результатов вокруг Среднего Значения. Может иметь положительное или отрицательное направление, которое точно предсказать невозможно.

ТРЕБОВАНИЯ CLIA И CLSI EP- 5A2 ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВНУТРИСЕРИЙНОЙ И МЕЖСЕРИЙНОЙ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТИ МЕТОДА.

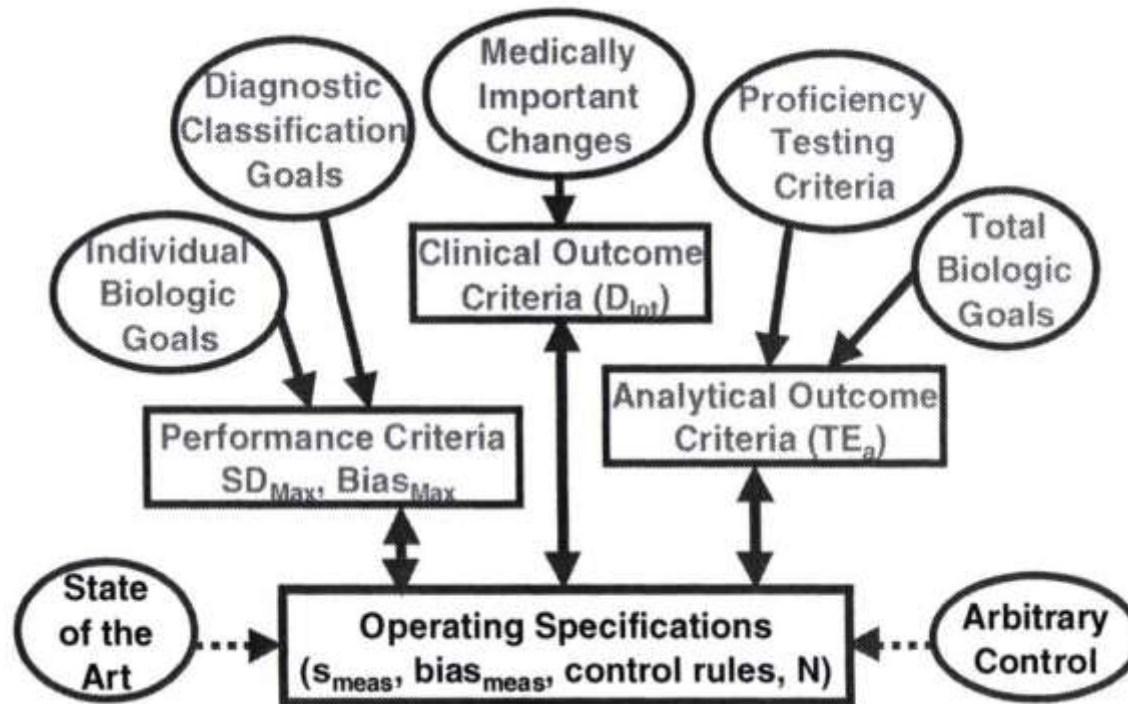
УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА	ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТИ	
	ВНУТРИСЕРИЙНОЙ	МЕЖСЕРИЙНОЙ
ПЕРИОД ВРЕМЕНИ	1 ДЕНЬ	20 ДЕНЬ
МАТРИКС ПРОБ	НАИБОЛЕЕ БЛИЗКИЙ К МАТРИКСУ ПРОБ ПАЦИЕНТОВ	
КОЛИЧЕСТВО УРОВНЕЙ (КОНЦЕНТРАЦИЙ)	ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЕЙ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ДЛЯ КОНКРЕТНОГО ТЕСТА, НО ВСЕГДА МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО – ДВА	
МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО ТЕСТИРУЕМЫХ ПРОБ	20	20

АНАЛИТИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

CLIA – 8 или 24 часовой период времени в течении которого проводят исследование контрольного материала.

CLSI – “ Интервал (то есть период времени или серии измерений) в течение которого, ожидается, что правильность и воспроизводимость системы измерения будет стабильной. В лаборатории, контрольные пробы анализируют в течение каждой аналитической серии для оценки аналитической эффективности метода, следовательно, аналитическая серия определяется интервалом (периодом времени или количеством образцов) между проведением оценки результатов контрольных проб. Между проведением оценки контрольных проб, могут происходить события, которые могут воздействовать на процесс измерения, приводя к его вариациям, которые важно определить.”

СТАНДАРТЫ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА КАК КРИТЕРИЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ



ГДЕ ВЗЯТЬ ИНФОРМАЦИЮ ПО СТАНДАРТАМ КАЧЕСТВА ?

- [http:// www. westgard.com/ clia.htm](http://www.westgard.com/clia.htm) – CLIA Профицитное Тестирование
- [http://www. westgard. com/ biodatabase 1 .htm](http://www.westgard.com/biodatabase1.htm) - Ricos et all
- <http://www.westgard.com/europe.htm> - Европейские Рекомендации

ИЕРАРХИЯ СТАНДАРТОВ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА В СООТВЕТСТВИИ С МАТЕРИАЛАМИ СТОКГОЛЬМСКОЙ КОНСЕНСУСНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ 1999 ГОДА

1. Оценка влияния Аналитической эффективности метода на Клинические результаты в конкретных клинических условиях
2. Оценка влияния аналитической эффективности метода на принятие клинического решения в целом :
 - Данные основанные на компонентах биологической вариации ;
 - Данные основанные на анализе мнений врачей – клиницистов ;
3. Данные из опубликованных профессиональных рекомендаций :
 - От национальных и международных экспертных групп ;
 - От экспертных локальных групп или от отдельных лиц ;
4. Аналитические цели установленные :
 - Правительственными учреждениями ;
 - Организаторами схем Внешней Оценки Качества (External Quality Assessment (EQA)) ;
5. Цели основанные на текущих результатах лучших лабораторий (state of the art) :
 - Предоставляемые от EQA или основанные на результатах Профицитного Тестирования (ПТ) ;
 - Указанные в текущих публикациях по метрологии

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВЕЛИЧИН НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

- Приемлемость на основании величины TEa CLIA (Westgard)
 - $CV \text{ max w-run} < 0,25 \text{ TEa}$, для ГЛЮКОЗЫ $= 0,25 * 10\%(\text{TEa}) = 2,5\%$
 - $CV \text{ tot} < 0,33 \text{ TEa}$, для ГЛЮКОЗЫ $= 0,33 * 10\%(\text{TEa}) = 3,3 \%$
- Приемлемость на основании величин Биологической Вариации (Fraser et all)
 - $CV \text{ макс} < 0.5 \cdot CV_{\text{вн}}$, для ГЛЮКОЗЫ $= 0,5 * 6,1(CV_{\text{вн}}) = 3,05\%$
- Приемлемость на основании Приказа МЗ РФ N 220 от 26.05.2003 г
 - $CV \text{ макс} \leq 5\%$
- НАШИ ДАННЫЕ :
 - $CV \text{ w-run} = 1,5 \%$ (5,3 ммоль\л) ; $1,26 \%$ (12,3 ммоль\л)
 - $CV \text{ tot} = 2,19\%$ (5,3 ммоль\л) ; $1,39 \%$ (12,3 ммоль\л)
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ : Величина невоспроизводимости приемлемая.

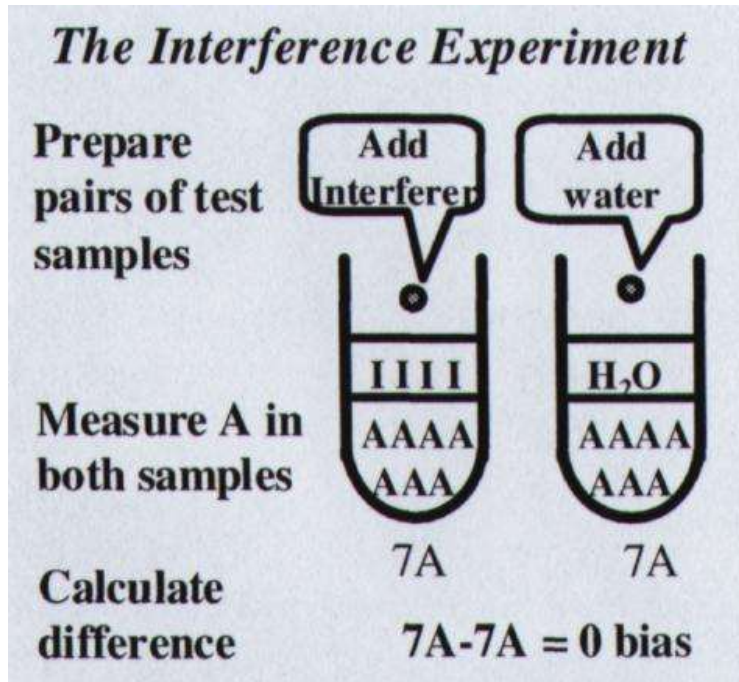
ПРАКТИКА : ВЕЛИЧИНА НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТИ : ВЕРИФИКАЦИЯ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ДЛЯ ЭТОГО ПРИМЕНЯЮТ СТАТИСТИКУ F – теста

1. Взять ожидаемую величину SD и количество измерений (n), использованное в репликационном эксперименте фирмой-производителем (обычно, эта информация содержится в документации к оборудованию), то есть, например CV 2,5 % рассчитанное из 31-го результата измерения аналита.
2. Взять величину CV и количество измерений (n) из выполненного вами репликационного эксперимента, то есть, например CV 2,19 %, рассчитанное из 21-го результата измерения аналита.
3. Рассчитать значение F, путем деления квадрата большего CV на квадрат меньшего CV, то есть $(6,25) \div (4,79) = 1,3$
4. Найдите в F- таблице , величину критического значения F для 20-ти степеней свободы (df =N-1) в числителе и 30-ти степеней свободы (df) в знаменателе (denominator). Как вы увидите, критическое значение **F будет равно 1,93**
5. Рассчитанное F меньше, чем критическое F, что указывает на отсутствие реального различия между полученной величиной SD в лаборатории и величиной SD, указанной фирмой - производителем в своих спецификациях. **ВЫВОД : СПЕЦИФИКАЦИЯ ВЕРИФИЦИРОВАНА**

ТАБЛИЦА F-ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ $p=0,05$ и СТЕПЕНЕЙ СВОБОДЫ (df)

F-table. Critical values of F for $p=0.05$ (probability) and selected degrees of freedom (df).							
df for Denominator	5	10	15	20	30	60	∞
1	230.00	242.00	246.00	248.00	250.00	252.00	254.00
2	19.30	19.40	19.40	19.40	19.50	19.50	19.50
3	9.01	8.79	8.70	8.66	8.62	8.57	8.53
4	6.26	5.96	5.86	5.80	5.75	5.69	5.63
5	5.05	4.74	4.62	4.56	4.50	4.43	4.36
6	4.39	4.06	3.94	3.87	3.81	3.74	3.67
7	3.97	3.64	3.51	3.44	3.38	3.30	3.23
8	3.69	3.35	3.22	3.15	3.08	3.01	2.93
9	3.48	3.14	3.01	2.94	2.86	2.79	2.71
10	3.33	2.98	2.85	2.77	2.70	2.62	2.54
15	2.90	2.54	2.40	2.33	2.25	2.16	2.07
20	2.71	2.35	2.20	2.12	2.04	1.95	1.84
30	2.53	2.16	2.01	1.93	1.84	1.74	1.62
60	2.37	1.99	1.84	1.75	1.65	1.53	1.39

ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ CLSI EP7-A2 : ПРИНЦИП



ЦЕЛЬ : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ КОНСТАНТНОЙ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ МЕТОДА, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ИЗ-ЗА ПРИСУТСТВИЯ В АНАЛИЗИРУЕМОЙ ПРОБЕ ИНТЕРФЕРЕНТОВ.

КОНСТАНТНАЯ СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА - ЭТО ОШИБКА, ВЕЛИЧИНА КОТОРОЙ НЕ ЗАВИСИТ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ИСКОМОГО АНАЛИТА

ИНТЕРФЕРЕНТ – ВЕЩЕСТВО, ЯВЛЯЮЩЕЕСЯ ПРИЧИНОЙ ПОМЕХ АНАЛИЗА ДРУГОГО ВЕЩЕСТВА В ОБРАЗЦЕ ПРОБЫ ПАЦИЕНТА

МОДЕЛИРУЮТСЯ СИТУАЦИИ ПРИСУТСТВИЯ И ОТСУТСТВИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНТЕРФЕРЕНТА В ИССЛЕДУЕМОЙ ПРОБЕ С ИСКОМЫМ АНАЛИТОМ И ИССЛЕДУЕТСЯ ЕГО ВЛИЯНИЕ (В ВИДЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНСТАНТНОЙ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ) НА АНАЛИЗ ЭТОГО АНАЛИТА (“PAIRED –DIFFERENCE TESTING”).

ГОТОВЯТСЯ ДВЕ СЕРИИ ПРОБ С ИССЛЕДУЕНЫМ АНАЛИТОМ : ПЕРВАЯ СЕРИЯ = АНАЛИТ + ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ ИНТЕРФЕРЕНТ В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ВТОРАЯ СЕРИЯ = АНАЛИТ + ДИЮЛЕНТ (“INTERFERENCE SCREEN”).

ОПРЕДЕЛЯЮТ КОНЦЕНТРАЦИЮ АНАЛИТА В ДВУХ СЕРИЯХ ПРОБ

ОПРЕДЕЛЯЮТ ВЕЛИЧИНУ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ВЫЗВАННОЙ ИНТЕРФЕРЕНТОМ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ АНАЛИТА

ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ CLSI EP7-A2 : МЕТОДИКА

БАЗОВЫЙ ПУЛ : РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПУЛЫ СВЕЖИХ ПРОБ ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПРИНИМАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ; В ПУЛЕ СЛЕДУЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ АНАЛИТА И ПРИ ПОМОЩИ ДИЮЛЕНТА ДОВЕСТИ ИХ ДО КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ.

РАСТВОР ИНТЕРФЕРЕНТА : ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ БЫЛА ВОЗМОЖНОСТЬ ДОБАВЛЯТЬ ИНТЕРФЕРЕНТ С ИЗВЕСТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ ИНТЕРФЕРЕНТОВ ;

ОБЪЕМ РАСТВОРА ИНТЕРФЕРЕНТА : НЕ ДОЛЖЕН РАЗВОДИТЬ МАТРИЦУ ПРОБЫ НА БОЛЕЕ ЧЕМ 5%; НО БОЛЕЕ ВАЖНО ПОДДЕРЖИВАТЬ ОДИНАКОВОЕ РАЗВЕДЕНИЕ В ПАРНЫХ ПРОБАХ.

ДИЮЛЕНТ\РАСТВОРИТЕЛЬ : ВОДА, 0,9% NaCl, HCl, NaOH, ЭТАНОЛ, МЕТАНОЛ, АЦЕТОН ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД и др. ; НЕ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ ИНТЕРФЕРЕНТ.

КОНТРОЛЬНЫЙ ПУЛ : ГОТОВЯТ ТОЧНО ТАК ЖЕ КАК И БАЗОВЫЙ ПУЛ, ТОЛЬКО ВМЕСТО РАСТВОРА ИНТЕРФЕРЕНТА ДОБАВЛЯЮТ ДИЮЛЕНТ.

КОЛИЧЕСТВО РЕПЛИКАЦИЙ : ОПРЕДЕЛЯЮТ НА ОСНОВАНИИ ОДНОСТОРОННЕГО ИЛИ ДВУХСТОРОННЕГО СТАТИСТИЧЕСКОГО ТЕСТА ЗНАЧИМОСТИ.

ТЕСТИРУЕМЫЕ ИНТЕРФЕРЕНТЫ : КАК ПРАВИЛО, ДЛЯ БОЛЬШИНСТВА МЕТОДОВ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ИНТЕРФЕРЕНТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ **БИЛИРУБИН, ЛИПИЕМИЯ И ГЕМОЛИЗ (ГЕМОГЛОБИН)**.

ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ CLSI EP7-A2 : ПРАКТИКА

PARIED-DIFFERENCE TESTING : CLSI EP7-A2			
Record test Details			
Date :	12.01.2012	Test Substance :	Bilirubin Total
Analyte :	Glucose	Concentration :	50 mg\dl (855 umol\l)
Concentration :	5,6 mmol\l	Accetable Limit :	0,3 mmol\l (5,5%)
Method :	Hexokinase	Replicates	4
Reagent Lot	10259021	Instrument :	Furuno CA-90
Calibrator set :	59100991055	Technologist :	Alexander Petrov
Record Results			
Sample Pool N	Average Base Pool	Average Control Pool	Difference mmol\l
1	5,65	6,17	0,52
2	5,64	6,14	0,5
3	5,58	6,12	0,54
4	5,59	6,13	0,54
5	5,62	6,16	0,54
6	5,6	6,11	0,51
Calculate Statistic			
Mean	5,61	6,14	
Std. Deviation	0,03	0,02	
CV%	0,55%	0,38%	
Average Difference			0,53 mmol\l
% Average Difference			9,36%
Conclusion			
Analytical acceptability	TEa (5,5%) < % Average Difference (Interference)		
	Significant interference		

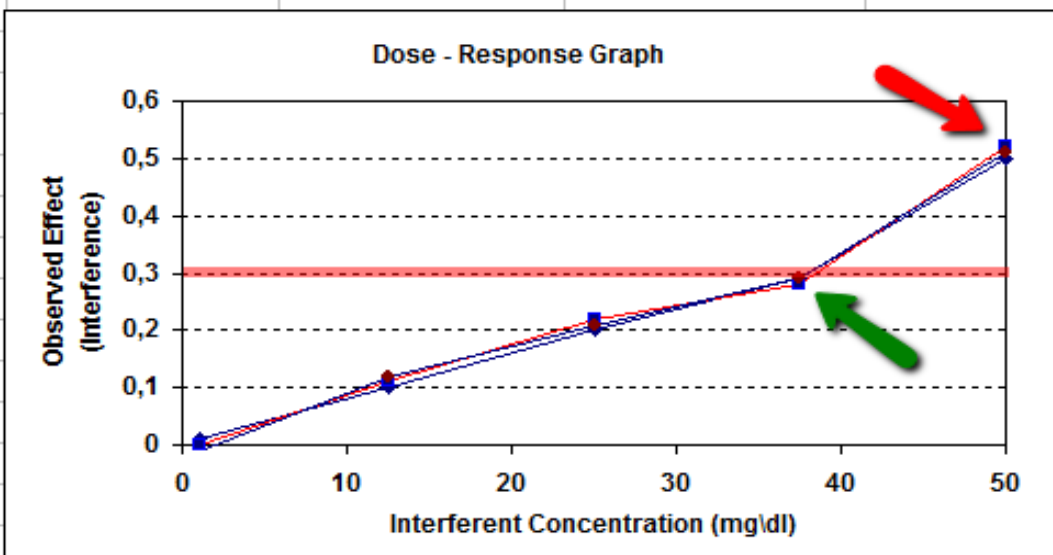
ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ CLSI EP7-A2 : ПРАКТИКА

CHARACTERIZATION OF INTERFERENCE EFFECT

Record test Details

Date :	12.01.2012	Test Substance :	Bilirubin Total
Analyte :	Glucose	Concentration :	from 1.1 to 50 mg/dl
Concentration :	5,6 mmol/l	Acceptable Limit :	0,3 mmol/l (5,5%)
Method :	Hexokinase	Replicates	4
Reagent Lot	10259021	Instrument :	Furuno CA-90
Calibrator set :	59100991055	Technologist :	Alexander Petrov

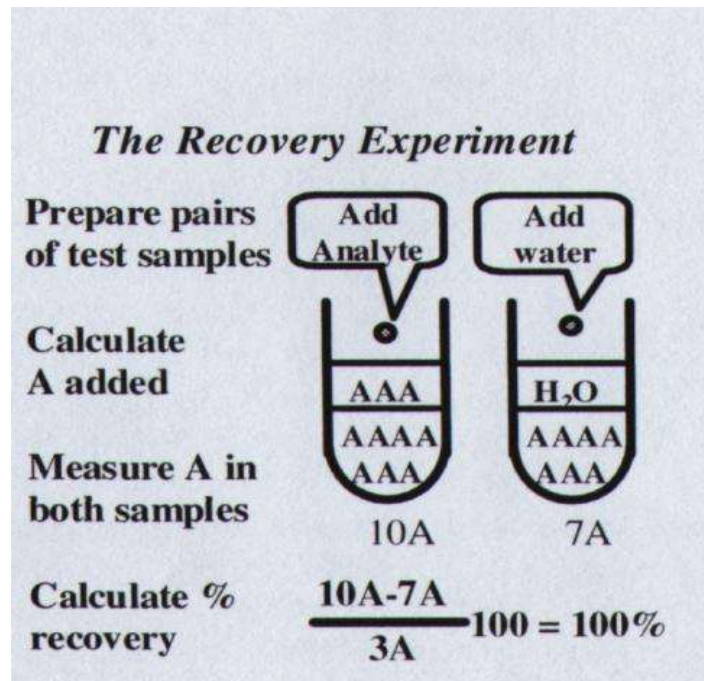
Sample Pool N	Interferent mg/dl	Rep 1	Difference	Rep 2	Difference	Rep 3	Diff
1	1,1	5,64	0,01	5,63	0	5,62	-0,01
2	12,5	5,73	0,1	5,74	0,11	5,75	0,12
3	25	5,83	0,2	5,85	0,22	5,84	0,21
4	37,5	5,92	0,29	5,91	0,28	5,92	0,29
5	50	6,13	0,5	6,15	0,52	6,14	0,51



Conclusion

Interference is not a significant up to 37,5 mg/dl (641 μ mol/l) Bilirubin concentration

ЭКСПЕРИМЕНТ НА ОТКРЫТИЕ : ПРИНЦИП



ЦЕЛЬ : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ МЕТОДА, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ИЗ-ЗА ПРИСУТСТВИЯ В МАТРИКСЕ ПРОБЫ ВЕЩЕСТВА, РЕАГИРУЮЩЕГО С ИССЛЕДУЕМЫМ АНАЛИТОМ И ПОЭТОМУ КОНКУРИРУЮЩЕГО С РЕАГЕНТОМ.

ПРОПОРЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА - ЭТО ОШИБКА, ВЕЛИЧИНА КОТОРОЙ ВОЗРАСТАЕТ ПО МЕРЕ ВОЗРАСТАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИСКОМОГО АНАЛИТА

МАТРИКС ПРОБЫ – ВСЕ КОМПОНЕНТЫ ПРОБЫ, ИСКЛЮЧАЯ АНАЛИТ (ISO 15193)

МОДЕЛИРУЮТСЯ СИТУАЦИИ ПРИСУТСТВИЯ В ИССЛЕДУЕМОЙ ПРОБЕ ИСКОМОГО АНАЛИТА В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ И ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СПОСОБНОСТЬ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА ЭФФЕКТИВНО ДЕТЕКТИРОВАТЬ ЭТО РАЗЛИЧИЕ.

**ГОТОВЯТСЯ ДВЕ СЕРИИ ПРОБ С ИССЛЕДУЕМЫМ АНАЛИТОМ :
ПЕРВАЯ СЕРИЯ = АНАЛИТ + РАСТВОР АНАЛИТА С ИЗВЕСТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ
ВТОРАЯ СЕРИЯ = АНАЛИТ + ДИЮЛЕНТ.**

ОПРЕДЕЛЯЮТ КОНЦЕНТРАЦИЮ АНАЛИТА В ДВУХ СЕРИЯХ ПРОБ.

ОПРЕДЕЛЯЮТ ВЕЛИЧИНУ ОТКРЫТИЯ И КОНСТАНТНОЙ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ВЫЗВАННОЙ ВЛИЯНИЕМ МАТРИКСА ПРОБЫ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ИССЛЕДУЕМОГО АНАЛИТА

ЭКСПЕРИМЕНТ НА ОТКРЫТИЕ : МЕТОДИКА

БАЗОВЫЙ ПУЛ : РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПУЛЫ СВЕЖИХ ПРОБ ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПРИНИМАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ; В ПУЛЕ СЛЕДУЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ КОНЦЕНТРАЦИЮ АНАЛИТА.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ДОБАВЛЯЕМОГО АНАЛИТА : КОНЦЕНТРАЦИЯ ДОБАВЛЯЕМОГО АНАЛИТА ДОЛЖНА СМОДЕЛИРОВАТЬ В БАЗОВОМ ПУЛЕ КОНЦЕНТРАЦИЮ ЕГО УРОВНЯ(НЕЙ) ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ.

ОБЪЕМ РАСТВОРА АНАЛИТА : НЕ ДОЛЖЕН РАЗВОДИТЬ МАТРИЦУ ПРОБЫ НА БОЛЕЕ ЧЕМ 10%; НО БОЛЕЕ ВАЖНО ПОДДЕРЖИВАТЬ ОДИНАКОВОЕ РАЗВЕДЕНИЕ В ПАРНЫХ ПРОБАХ.

ДИЮЛЕНТ\РАСТВОРИТЕЛЬ : ВОДА, 0,9% NaCl, НЕ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ ИССЛЕДУЕМЫЙ АНАЛИТ.

КОНТРОЛЬНЫЙ ПУЛ : ГОТОВЯТ ТОЧНО ТАК ЖЕ КАК И БАЗОВЫЙ ПУЛ, ТОЛЬКО ВМЕСТО РАСТВОРА АНАЛИТА ДОБАВЛЯЮТ ДИЮЛЕНТ.

КОЛИЧЕСТВО РЕПЛИКАЦИЙ : НЕ МЕНЕЕ 4-х, ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТ СЛУЧАЙНОЙ ОШИБКИ.

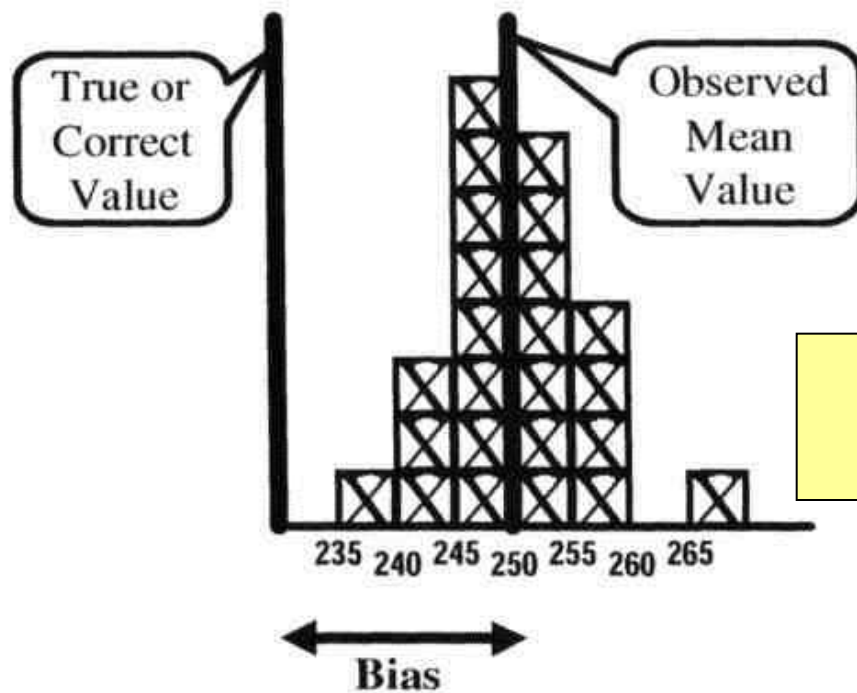
РАСЧЕТ %ОТКРЫТИЯ : ОПРЕДЕЛЯЮТ КАК ВЫРАЖЕННОЕ В ПРОЦЕНТАХ ОТНОШЕНИЕ РАССЧИТАННОЙ И ПОЛУЧЕННОЙ РАЗНИЦ КОНЦЕНТРАЦИЙ АНАЛИТА В БАЗОВОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ПРОБАХ.

РАСЧЕТ ВЕЛИЧИНЫ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОЙ ОШИБКИ : ОПРЕДЕЛЯЮТ КАК РАЗНИЦУ МЕЖДУ 100%-НЫМ "ИДЕАЛЬНЫМ ОТКРЫТИЕМ" И ПОЛУЧЕННОЙ ВЕЛИЧИНОЙ ОТКРЫТИЯ.

ЭКСПЕРИМЕНТ НА ОТКРЫТИЕ : ПРАКТИКА

RECOVERY EXPERIMENT				
Record test Details				
Date :	14.01.2012	Concentration STD :	20 mmol/l	
Analyte :	Glucose	Accetable Limit :	5,5% (TEa% Ricos et all)	
Concentration :	4,0 mmol/l	Replicates	4	
Method :	Hexokinase	Instrument :	Furuno CA-90	
Reagent Lot	10259021	Technologist :	Alexander Petrov	
Calibrator set :	59100991055			
Record Results				
Sample Pool N	Average Base Pool	Average Control Pool	Difference mmol/l	Recovery %
1	5,71	4,00	1,71	95
2	5,81	4,01	1,80	100
3	5,91	4,20	1,71	95
4	5,85	4,10	1,75	97
5	5,93	4,20	1,73	96
6	5,80	4,01	1,79	99
Calculate Statistic				
Mean	5,84	4,08		
Std. Deviation	0,08	0,09		
CV%	1,38%	2,32%		
Calculate Recovery				
Conc Add. Analyte	DilFactor * 20 mmol /l = 1,8 mmol/l			
Average Recovery	97,10%			
Proportional Error	100% - 97,10% = 2,9 %			
Conclusion				
Analytical acceptability	TEa (5,5%) > 2,9% Proportional Error			
	The performance of method meet the Ricos criterion for accetability			

СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА (НЕПРАВИЛЬНОСТЬ, АНАЛИТИЧЕСКОЕ СМЕЩЕНИЕ) И СТАТИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ЕЕ ОЦЕНКИ



СТАТИСТИКА : Призвана описать Различие Между Средним и Истинным значением

СТАТИСТИКА
Парного t - теста

$$t = \frac{\text{bias}}{SD_{\text{diff}} / \sqrt{N}}$$

СТАТИСТИКА
Регрессии и
Корреляции

$$Y_c = a + b X_c$$

$$r = \frac{N \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{[N \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2][N \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2]}}$$

СИСТЕМНАЯ ОШИБКА (Systematic Error, SE)

Характеризует величину смещения (bias) полученного среднего Значения от Истинного Значения. Всегда имеет одно направление, которое можно предсказать

СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА (НЕПРАВИЛЬНОСТЬ, АНАЛИТИЧЕСКОЕ СМЕЩЕНИЕ) Интерпретация СТАТИСТИКИ

- **СТАТИСТИКА РЕГРЕССИИ**, Описывается уравнением прямой :

$$Y_c = a + bX_c \quad \text{Где,}$$

b - Тангенс наклона прямой (Оптимальная величина – 1),
ОТРАЖАЕТ ПРОПОРЦИОНАЛЬНУЮ СИСТЕМАТИЧЕСКУЮ ОШИБКУ

a - Пересечение прямой с осью Y (Оптимальная величина – 0)
ОТРАЖАЕТ КОНСТАНТНУЮ СИСТЕМАТИЧЕСКУЮ ОШИБКУ

Y_c – Уровень принятия клинического решения Валидируемого Метода

X_c – Уровень принятия клинического решения Метода Сравнения

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ : Расчет величины СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ при уровнях приятия клинического решения **$SE = Y_c - X_c$** , способ наиболее оптимален для тестов с широким рабочим диапазоном

- **КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СТАТИСТИКА**, Описывается Коэффициентом Корреляции **r** (Оптимальное минимальное значение **0,975**)

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ : Индикатор достоверности ПРИМЕНЕНИЯ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА (НЕПРАВИЛЬНОСТЬ, АНАЛИТИЧЕСКОЕ СМЕЩЕНИЕ) Интерпретация СТАТИСТИКИ

- **t СТАТИСТИКА** , Описывается уравнением :

$$t = \frac{\text{bias}}{SD_{\text{diff}} / \sqrt{N}}$$

Уравнение раскрывает смысл самого t – значения. Это отношение двух показателей один из них представляет собой систематическое различие или ошибку (смещение), а другой представляет собой случайную ошибку

Величина t выражает величину систематической ошибки в термине кратности к величине случайной ошибки. Например, если величина t будет равна шести, то это означает, что систематическая ошибка будет в шесть раз больше случайной ошибки. Такая величина систематической ошибки намного больше, чем её величина, которая могла бы наблюдаться благодаря только неопределенности экспериментальных данных

Вывод о существовании достоверных различий между двумя Средними Значениями делают на основании полученного t значения с Критическим t – значением взятым из специальной таблицы.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ : Расчет величины СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ в виде средних различий между методами, имеющих узкий рабочий диапазон (Кальций, Натрий)

Таблица t-значений .Критические значения t для выбираемых вероятностей (p) и степени свободы (df).

df	Two-sided intervals or tests		
	p=0.10	p=0.05	p=0.01
1	6.31	12.71	63.66
2	2.92	4.30	9.92
3	2.35	3.18	5.84
4	2.13	2.78	4.60
5	2.02	2.57	4.03
6	1.94	2.45	3.71
7	1.90	2.36	3.50
8	1.86	2.31	3.36
9	1.83	2.26	3.25
10	1.81	2.23	3.17
12	1.78	2.18	3.06
14	1.76	2.14	2.98
16	1.75	2.12	2.92
18	1.73	2.10	2.88
20	1.72	2.09	2.84
30	1.70	2.04	2.75
40	1.68	2.02	2.70
60	1.67	2.00	2.66
120	1.66	1.98	2.62
∞	1.64	1.96	2.58

ГРАФИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ

ГРАФИК РАЗЛИЧИЙ

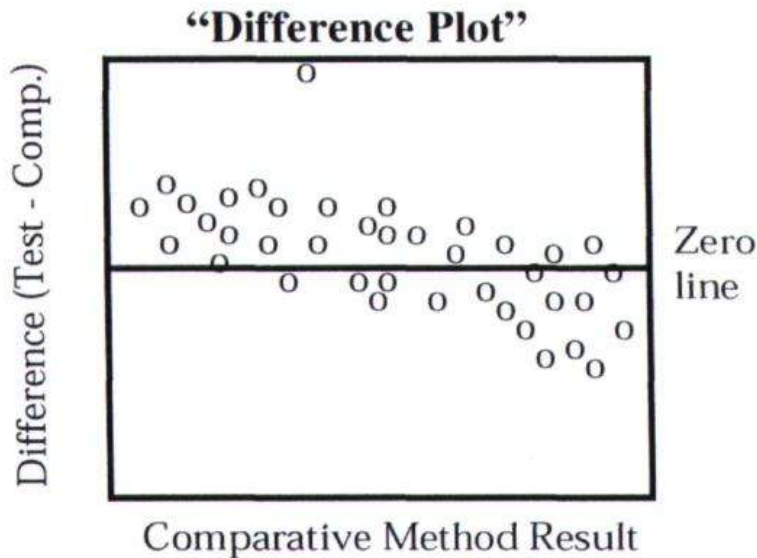
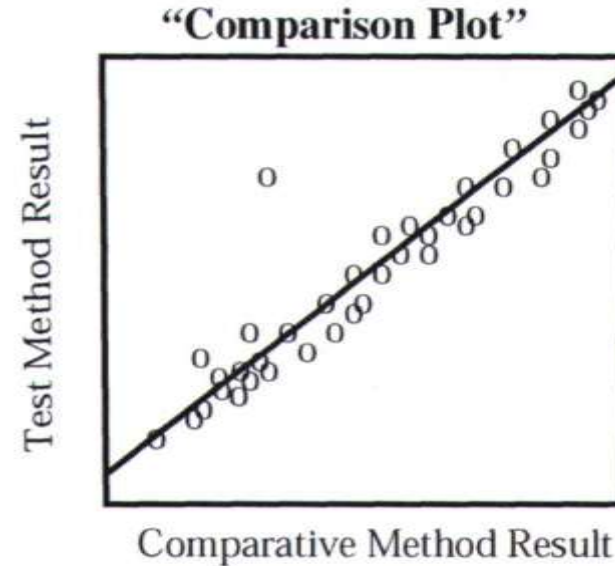


ГРАФИК СРАВНЕНИЙ



- **ГРАФИК РАЗЛИЧИЙ** : Применяется для демонстрации результатов **парного t – теста** ; Разницу между результатами валидируемого метода и метода сравнения откладывают на оси Y , а на оси X откладывают результаты метода сравнения
- **ГРАФИК СРАВНЕНИЙ** : Применяется для демонстрации результатов **парного тестирования (сравнения)** ; Результаты метода сравнения откладывают на оси X, а на оси Y откладывают результаты Валидируемого метода.

ТРЕБОВАНИЯ CLIA и CLSI EP9-A2 ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВЕЛИЧИНЫ НЕПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДА.

УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА	РЕАЛИЗАЦИЯ
МЕТОД СРАВНЕНИЯ	ТЩАТЕЛЬНО ОТОБРАН, ЖЕЛАТЕЛЬНО РЕФЕРЕНТНЫЙ
КОЛИЧЕСТВО ОБРАЗЦОВ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО 40
КАЧЕСТВО ОБРАЗЦОВ	РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛЖНЫ ПОКРЫВАТЬ ВЕСЬ РАБОЧИЙ ДИАПАЗОН
СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦОВ	ОБРАЗЦЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ИССЛЕДОВАНЫ В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЧАСОВ ПОСЛЕ ЗАБОРА
ПЕРИОД ВРЕМЕНИ *	МИНИМАЛЬНО 5 ДНЕЙ , ИССЛЕДОВАТЬ ПО 8 – 9 ОБРАЗЦОВ ЕЖЕДНЕВНО

* Поскольку вероятнее всего, для выполнения долгосрочного репликационного эксперимента потребуется **20 дней**, эксперимент по сравнительному анализу методов также может продолжаться в течение этого же периода времени, что потребует исследования только **от 2 до 5 образцов пациентов** в течение одного дня.

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВЕЛИЧИН НЕПРАВИЛЬНОСТИ ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ (CLIA, Westgard)

1. Расчет SE для Уровней принятия клинического решения из данных Уравнения Линейной Регрессии

$$Y_c = a + bX_c, \text{ Где :}$$

- Y_c – Уровень принятия клинического решения Валидируемого Метода
- X_c – Уровень принятия клинического решения Метода Сравнения

$$SE = Y_c - X_c$$

❖ НАШИ ДАННЫЕ :

- Получено уравнение Регрессии : $Y_c = 0,064 + 1,01X_c$

- Y_c для критического значения 6,65 ммоль/л :

$$Y_c = 0,064 + 1,01 * 6,65 = 6,78 \text{ ммоль/л}$$

- SE для значения 6,65 ммоль/л = $6,78 - 6,65 = 0,13 \text{ ммоль/л}$ (1,95%)

- Y_c для критического значения 16,65 ммоль/л :

$$Y_c = 0,064 + 1,01 * 16,65 = 16,88 \text{ ммоль/л}$$

- SE для значения 16,65 ммоль/л = $16,88 - 16,65 = 0,23 \text{ ммоль/л}$ (1,34 %)

2. Расчет TE_c для Уровней принятия клинического решения

- $TE_c = SE + RE$; $TE_c = \text{Bias\%} + 3CV$, (Z = 3)

❖ НАШИ ДАННЫЕ :

- TE_c для 6,65 ммоль/л = $1,95(\text{bias\%}) + 3 * 2,19(CV) = 8,52 \%$
- TE_c для 16,65 ммоль/л = $1,34(\text{bias\%}) + 3 * 1,39(CV) = 5,51\%$

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ : TE_c ДЛЯ ДВУХ УРОВНЕЙ МЕНЬШЕ TE_a (10%)

Величина Неправильности ПРИЕМЛЕМА

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВЕЛИЧИН НЕПРАВИЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗООКСИДАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ (Fraser et all)

1. Расчет SE для Уровней принятия клинического решения из данных Уравнения Линейной Регрессии

$$Y_c = a + bX_c, \text{ Где :}$$

- Y_c – Уровень принятия клинического решения Валидируемого Метода
- X_c – Уровень принятия клинического решения Метода Сравнения

$$SE = Y_c - X_c$$

❖ НАШИ ДАННЫЕ :

- Получено уравнение Регрессии : $Y_c = 0,146 + 1,01X_c$

- Y_c для критического значения 6,65 ммоль\л :

$$Y_c = 0,064 + 1,01 * 6,65 = 6,78 \text{ ммоль\л}$$

- SE для значения 6,65 ммоль\л = $6,78 - 6,65 = 0,13 \text{ ммоль\л}$ (1,95%)

- Y_c для критического значения 16,65 ммоль\л :

$$Y_c = 0,064 + 1,01 * 16,65 = 16,88 \text{ ммоль\л}$$

- SE для значения 16,65 ммоль\л = $16,88 - 16,65 = 0,23 \text{ ммоль\л}$ (1,34%)

2. Приемлемый уровень требований из формулы :

$$\text{Bias max} < 0,25 * (CV^2_I + CV\%^2_G)^{1/2} = 2,2\%$$

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ : SE для двух уровней МЕНЬШЕ ВЕЛИЧИНЫ Bias max ; Величина Неправильности ПРИЕМЛЕМА

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВЕЛИЧИН НЕПРАВИЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗООКСИДАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ (Приказ 220 МЗ РФ N 220 от 26.05.2003)

1. Расчет Аналитического Смещения (Bias, SE)

$$SE(Bias) = X - A3, \text{ Где}$$

- X – Среднее Значение Установочной серии
- A3 – Среднее Аттестованного контрольного Материала

2. Выражение Аналитического Смещения в % к A3

$$Bias\% = Bias \div A3 * 100$$

❖ НАШИ ДАННЫЕ :

- $Bias \% = (5,4 (X) - 5,3(A3) \div 5,3(A3)) * 100 = 1,96 \% \text{ Для Уровня 1}$
- $Bias \% = (12,5 (X) - 12,3(A3) \div 12,3(A3)) * 100 = 1,62 \% \text{ Для Уровня 2}$

3. Приемлемый уровень требований :

$$Bias \% \max < 5\%$$

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ : Bias % для двух уровней МЕНЬШЕ ВЕЛИЧИНЫ Bias% max ; Величина Неправильности ПРИЕМЛЕМА

ПРАКТИКА : ВЕЛИЧИНА НЕПРАВИЛЬНОСТИ : ВЕРИФИКАЦИЯ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

1. Взять величину Bias, заявленную фирмой-производителем (обычно, эта информация содержится в документации к оборудованию), то есть, например 0,14 ммоль/л
2. Взять величину Bias и количество измерений (n) из выполненного вами эксперимента по сравнительному анализу методов, то есть, например 0,17 ммоль/л рассчитанное из 40-го результата измерения аналита.
3. Рассчитать величину доверительного интервала вокруг полученной величины Bias (ДИBias), на основании данных t - статистики
 - $\text{ДИBias} \pm t * \text{SDdiff} \sqrt{N^{1/2}}$, где t – критическое для (df=40, p=0.05), SDdiff – Стандартное отклонение Различий

❖ НАШИ ДАННЫЕ

- ДИБias для (0,17) = $\pm 2,02 * 0,30 \sqrt{6,4} = 0,09$
 - ДИБias = 0,08 до 0,26 ммоль/л
4. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** : Заявленное Bias производителя попадает в ДИ для величины Bias, полученного в эксперименте по сравнительному анализу методов. **СПЕЦИФИКАЦИЯ ВЕРИФИЦИРОВАНА**

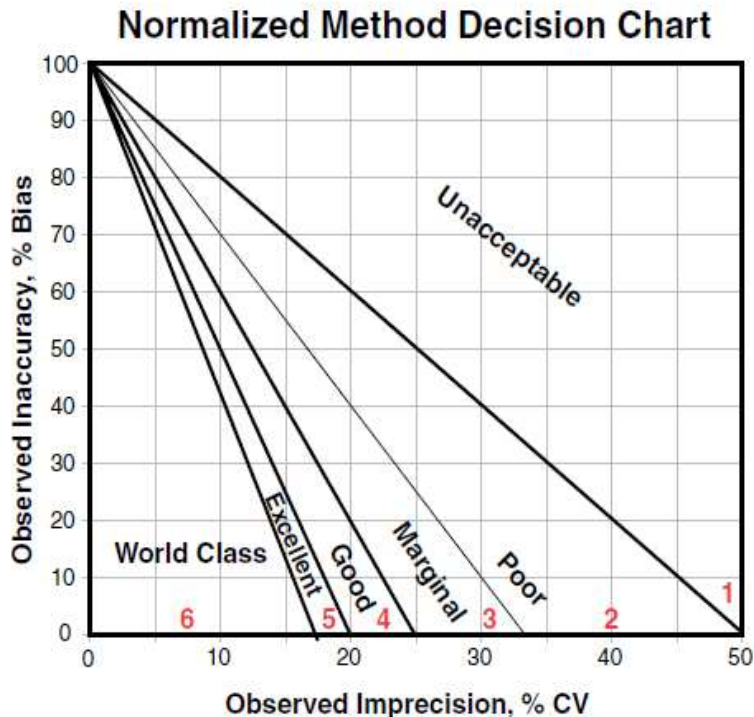
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА

- **ЦЕЛЬ** : НА ОСНОВАНИИ СРАВНЕНИЯ ПОЛУЧЕННОЙ ОШИБКИ С **ДПО** (СТАНДАРТОМ, ТРЕБОВАНИЕМ К АНАЛИТИЧЕСКОМУ КАЧЕСТВУ) ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЙ МЕДИЦИНСКИ ДОПУСТИМУЮ ОШИБКУ, ОПРЕДЕЛИТЬ ПРИЕМЛЕМОСТЬ МЕТОДА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ
- **ОБЩИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ** : МЕТОД СЧИТАЕТСЯ ПРИЕМЛЕМЫМ, ЕСЛИ ПОЛУЧЕННАЯ НА УРОВНЕ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ОШИБКА МЕНЬШЕ МЕДИЦИНСКИ ДОПУСТИМОЙ ОШИБКИ И СЧИТАЕТСЯ НЕПРИЕМЛИМЫМ, ЕСЛИ ПОЛУЧЕННАЯ ОШИБКА БОЛЬШЕ МЕДИЦИНСКИ ДОПУСТИМОЙ ОШИБКИ.
- **ТРЕБОВАНИЯ К АНАЛИТИЧЕСКОМУ КАЧЕСТВУ ПРЕДСТАВЛЕНЫ** :
 1. ДОПУСТИМОЙ ОБЩЕЙ ОШИБКОЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ (TEa) (CLIA,Ricos et al)
 2. ДОПУСТИМОЙ ДИСПЕРСИЕЙ SD(CV)
 3. ДОПУСТИМЫМ АНАЛИТИЧЕСКИМ СМЕЩЕНИЕМ (Bias)
- Пункты 2 и 3 – это отдельные требования, они могут использоваться в процессе проведения валидационных экспериментов, **но для ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕТОДА лучше использовать TEa, характеризующей общий вклад всех ошибок, что более понятно клиницистам.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА

ПРИНЦИП СРАВНЕНИЯ TEa с ПОЛУЧЕННЫМИ ОШИБКАМИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА

ГРАФИК ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ



СИГМОМЕТРИЯ (SM)

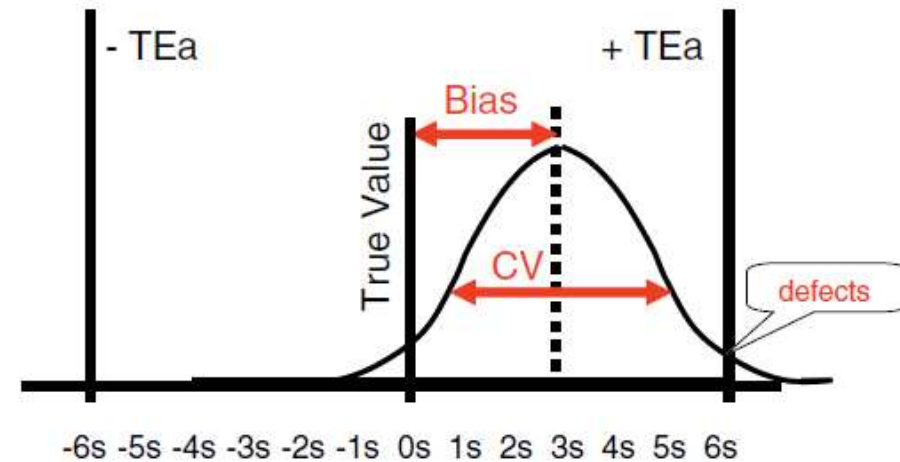


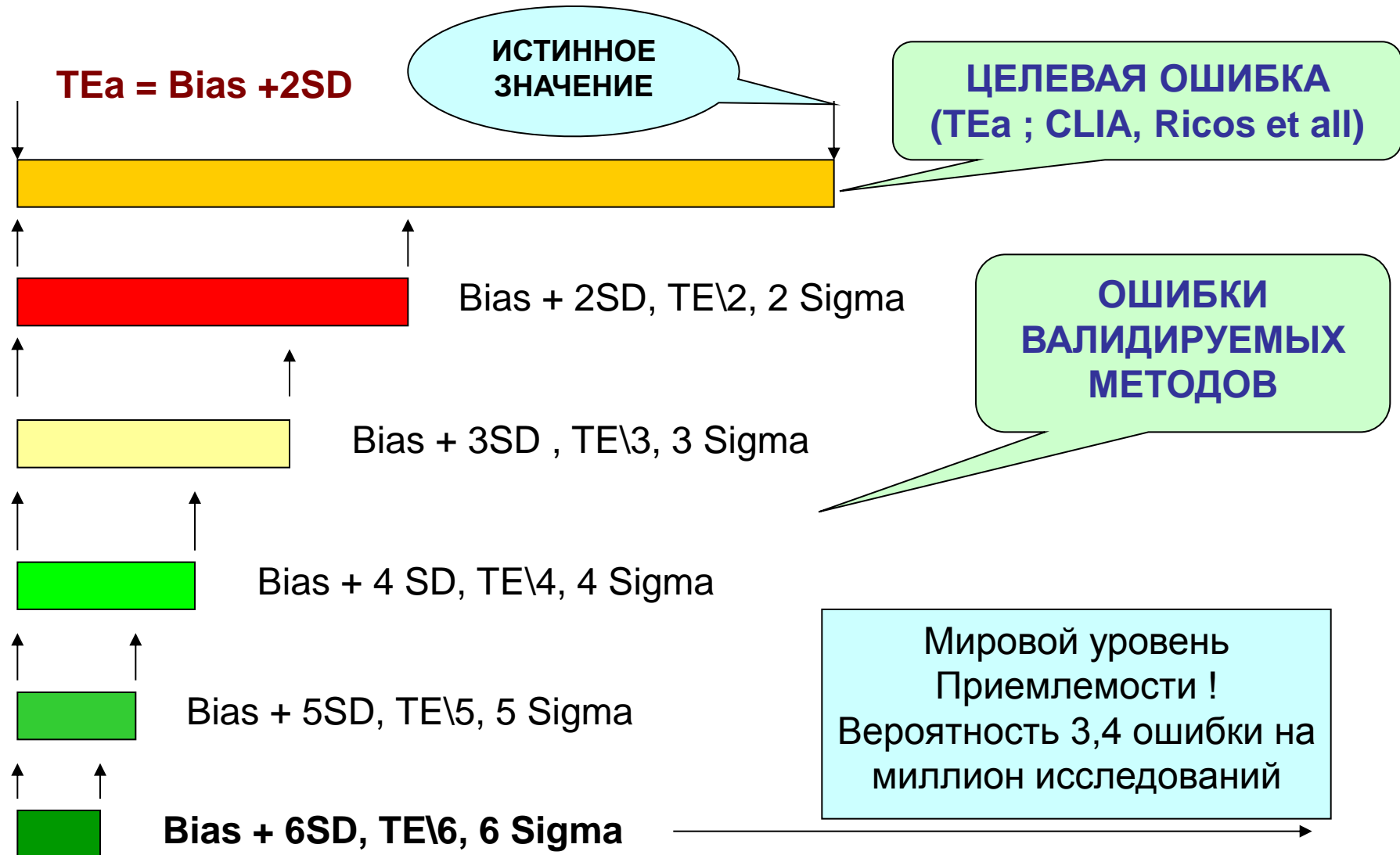
Figure 2: Relationship of imprecision (CV), inaccuracy (Bias) and allowable total error (TEa) in predicting defects

$$SM = (TEa - Bias_{Набл}) \setminus CV_{Набл}$$

SM – Количественная оценка эффективности метода, основанная на определении количества SD(CV), помещающегося в пределы TEa ;
SM применяется в ГРАФИКЕ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ, в виде ЦЕЛЕВОГО КРИТЕРИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ (Мировой Уровень), требующего, чтобы в пределы **TEa** вмещалась величина **Bias + 6 SD, CV** валидируемого метода.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА

ПРИНЦИП СРАВНЕНИЯ TEa с ПОЛУЧЕННЫМИ ОШИБКАМИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА



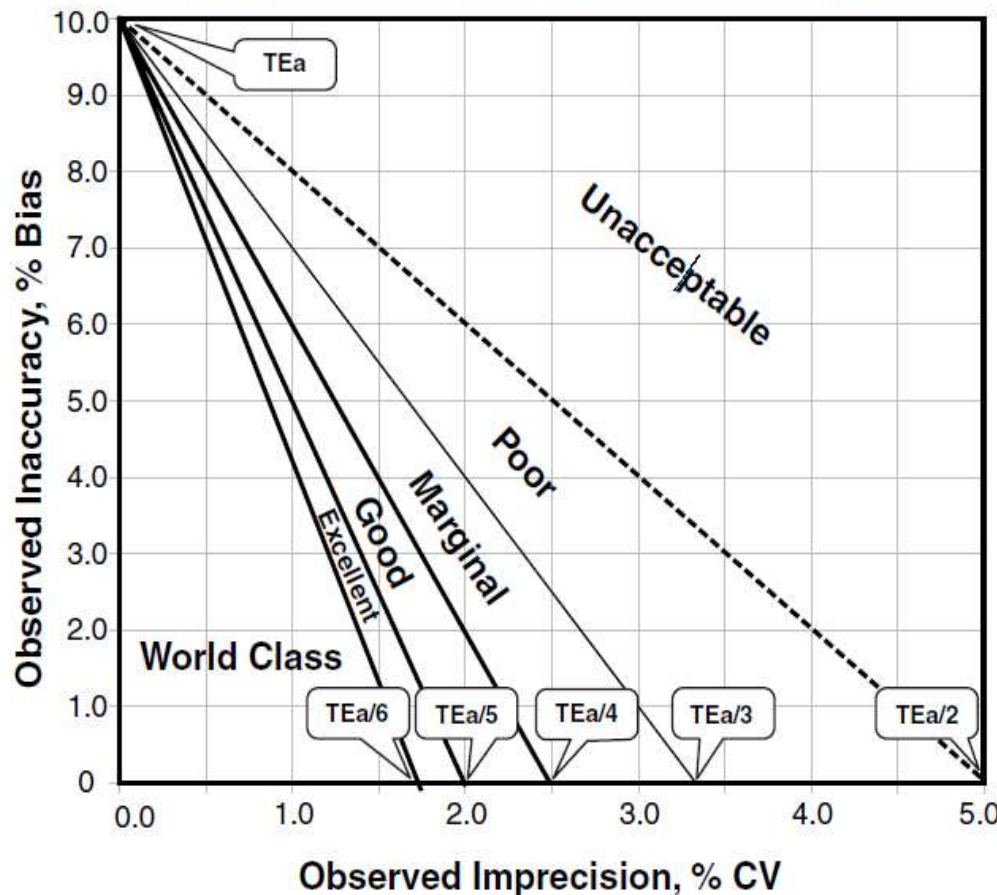
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА

Пять Вариантов СРАВНЕНИЯ ПОЛУЧЕННОЙ ОШИБКИ с TEa (CLIA,Ricos et all)

График Принятия Решения, TEa = 10%

ВАРИАНТЫ

Method Decision Chart TEa=10%



1. $(TEa < TEa/2 ; 2 \text{ Sigma})$
2. $(TEa < TEa/3 ; 3 \text{ Sigma})$
3. $(TEa < TEa/4 ; 4 \text{ Sigma})$
4. $(TEa < TEa/5 ; 5 \text{ Sigma})$
5. $(TEa < TEa/6 ; 6 \text{ Sigma})$

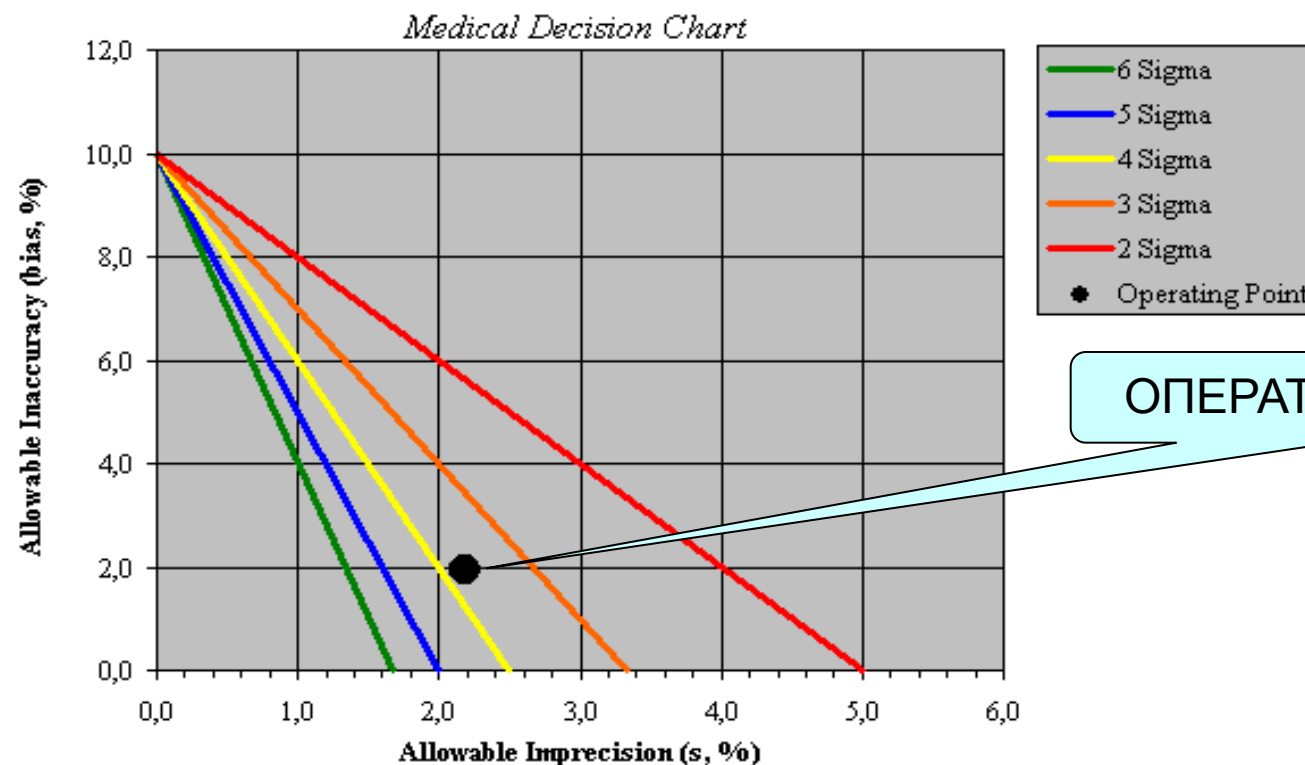
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

1. Неприемлемый ; $> 2 \text{ Sigma}$
2. Плохой : 2-3 Sigma
3. Пограничный : 3-4 Sigma
4. Хороший 4-5 Sigma
5. Превосходный 5-6 Sigma
6. Мировой класс $< 6 \text{ Sigma}$

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ГЛЮКОЗООКСИДАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

<i>Test or Analyte</i>	ГЛЮКОЗА	<i>Analyst</i>	ТУРКОВСКИЙ ГЕННАДИЙ
<i>Methodology</i>	GOD-POD	<i>Date</i>	30.05.2012
<i>Quality Requirement</i>		<i>Sigma Limits</i>	<i>s</i>
Allowable Total Error	10,0	6	1,67
Offset	0,0	5	2,00
<i>Method Performance</i>		4	2,50
Bias (% diff)	2,0	3	3,33
Imprecision (% CV)	2,2	2	5,00
Sigma Metric	3,7		

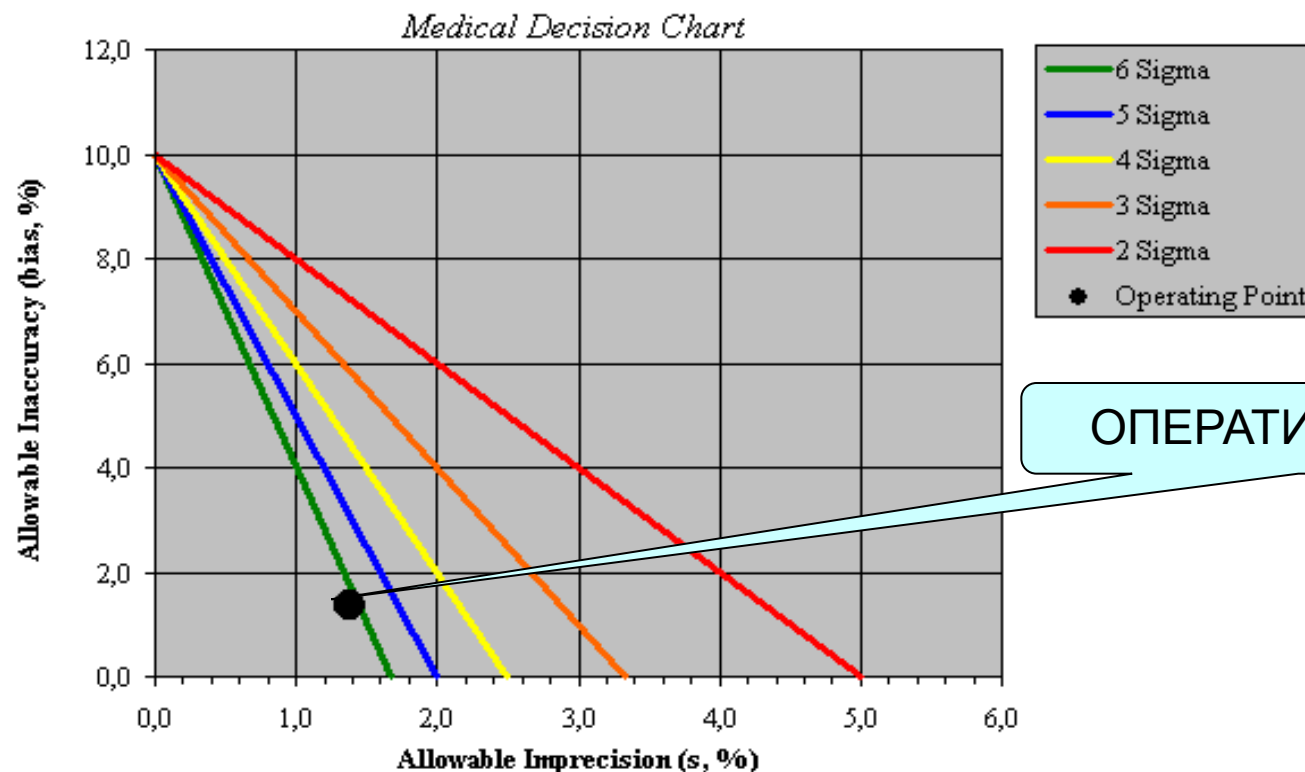
Для Тощаковых Проб
Уровень Принятия
Клинического Решения
6,5 ммоль/л



ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ГЛЮКОЗООКСИДАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

<i>Test or Analyte</i>	ГЛЮКОЗА	<i>Analyst</i>	ТУРКОВСКИЙ ГЕННАДИЙ
<i>Methodology</i>	GOD-POD	<i>Date</i>	30.05.2012
<i>Quality Requirement</i>		<i>Sigma Limits</i>	<i>s</i>
Allowable Total Error	10,0	6	1,67
Offset	0,0	5	2,00
<i>Method Performance</i>		4	2,50
Bias (% diff)	1,4	3	3,33
Imprecision (% CV)	1,4	2	5,00
Sigma Metric	6,2		

Для Диабетических Проб
Уровень Принятия
Клинического Решения
16.65 ммоль/л



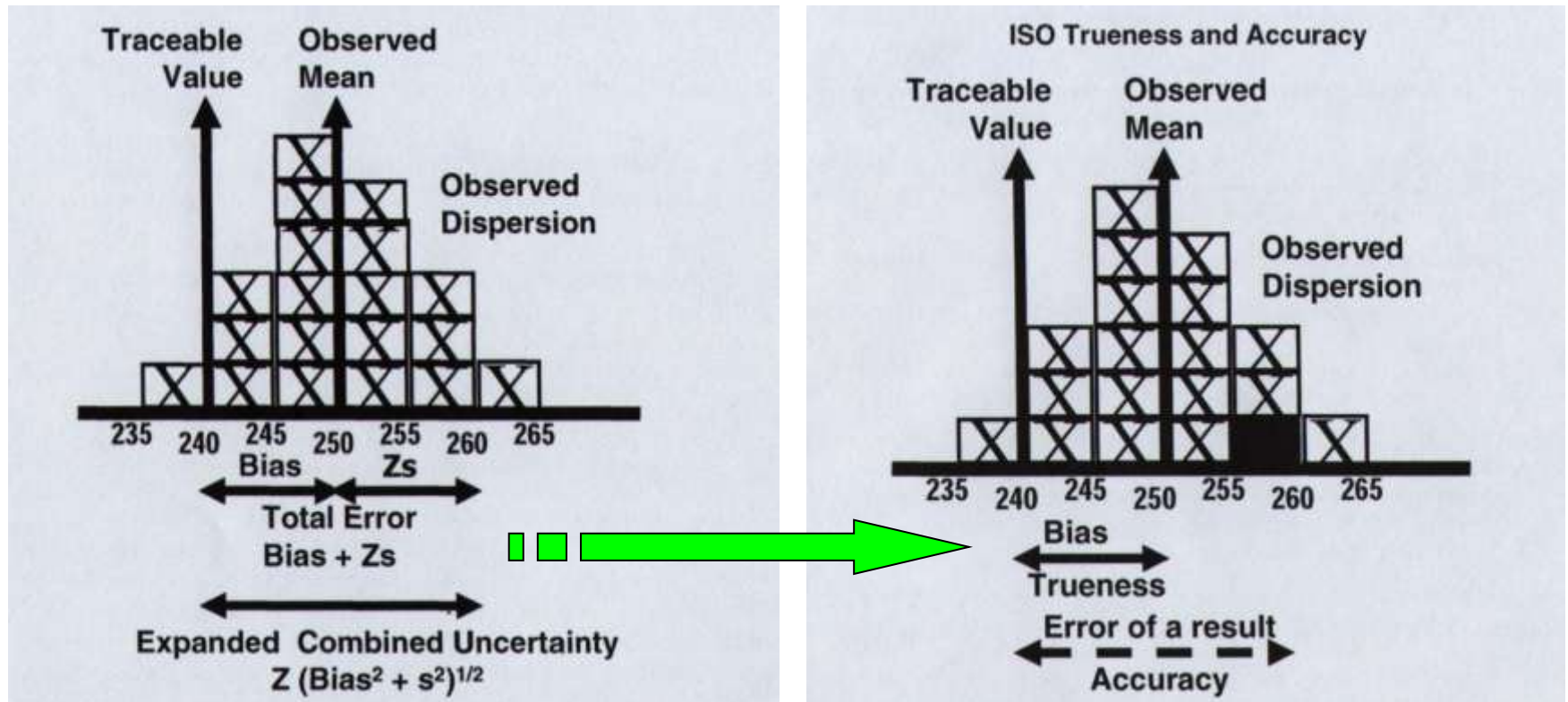
ВЕРИФИКАЦИЯ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ В СООТВЕТСТВИИ С ДОКУМЕНТОМ CLSI EP-15A2 : ЦЕЛИ И ПРИМЕНЕНИЕ

- **ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПРОТОКОЛА EP15A2, ПОДКОМИТЕТ CLSI EP15 ПРЕСЛЕДОВАЛ ДВЕ ГЛАВНЫЕ ЦЕЛИ :**
 1. **РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА ТЕСТИРОВАНИЯ, ДОСТАТОЧНО ПРОСТОГО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЕГО В МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ СЛОЖНОСТИ И ФИНАНСОВЫХ РЕСУРСОВ, ТО ЕСТЬ ОТ ЛАБОРАТОРИЙ, ВЫПОЛНЯЮЩИХ ПРИКРОВАТНЫЕ ТЕСТЫ ИЛИ ОФИСНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ ДО БОЛЬШИХ КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ.**
 2. **РАЗРАБОТКА ДОСТАТОЧНО СТРОГОГО ПРОТОКОЛА, КОТОРЫЙ МОГ БЫ ОБЕСПЕЧИТЬ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНЫЕ ВЫВОДЫ, ОТНОСИТЕЛЬНО РЕЗУЛЬТАТОВ ВЕРИФИКАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.**
- **ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОКОЛА EP-15A2 :**
 1. **ПРИ ВНЕДРЕНИИ ОБЩЕПРИЗНАННОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ ЛАБОРАТОРИИ.**
 2. **ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ПОСЛЕ ПРОВЕДЁННЫХ КОРРЕКТИРУЮЩИХ ДЕЙСТВИЙ, ВЫПОЛНЯВШИХСЯ В СЛЕДСТВИЕ НЕУДАЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЦИТНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ (В ОК).**

ВЕРИФИКАЦИЯ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ В СООТВЕТСТВИИ С ДОКУМЕНТОМ **ЕР-15А2** : ТЕРМИНОЛОГИЯ

- **Повторяемость (Repeatability) результатов измерений** : Близость между результатами последовательных измерений одного и того же мезюранда, выполненных в одинаковых условиях. ПРИМЕЧАНИЕ : Ранее, использовался термин внутрисерийная прецизионность (within-run precision).
- **Условия определения повторяемости (Repeatability conditions)** : Это условия, при которых получают независимые результаты тестирования при помощи одного и того же метода исследования, на идентичном материале тестирования, в одной и той же лаборатории, одним и тем же оператором на одном и том же оборудовании и в течение короткого интервала времени.
- **Внутрилабораторная прецизионность : (Within-laboratory precision)** : Это прецизионность, достигнутая за определенный период времени, в одной и той же лаборатории разными операторами, на одном и том же оборудовании, при этом калибраторы и реагенты могут варьировать. ПРИМЕЧАНИЕ : Ранее, использовался термин “общая прецизионность” (“total precision”).
- **Правильность (Trueness) измерения** : Это близость величины среднего значения, полученного из большой серии результатов измерений и величины принятого референтного значения (accepted reference value). ПРИМЕЧАНИЕ : Как правило, правильность выражается в виде аналитического смещения.

ISO\GUM\VIM : МЕЗЮРАНД, ПРАВИЛЬНОСТЬ, ТОЧНОСТЬ И ПРЕЦИЗИОЗНОСТЬ

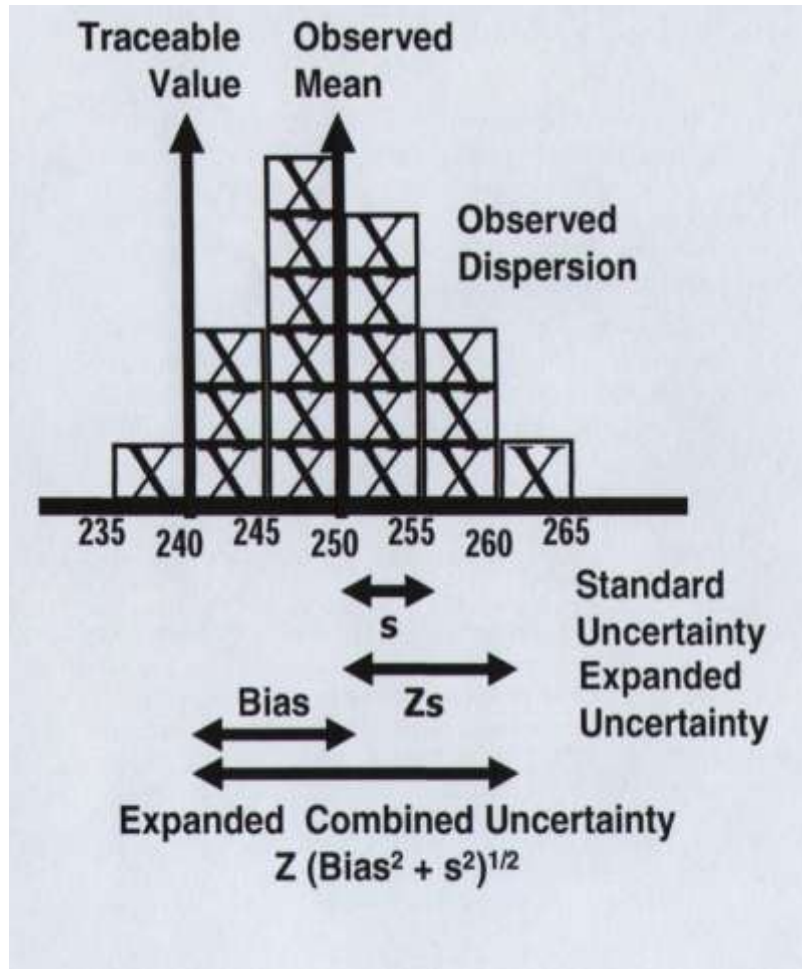


- **Мезюранд (Measurand)** : величина, которую предполагают измерить ;
- **Точность (Accuracy) измерений** : степень близости между результатом измерения мезюранда и истинным значением (True Value) мезюранда ;
- **Правильность (Trueness) измерений** : степень близости между средним значением, полученным на основании большой серии измерений и истинным значением (True Value) ;
- **Прецизионность (Precision)** : степень близости между количественными величинами, полученными в результате репликативных измерений величины в соответствующих специфических условиях ;

**СХЕМА ЦЕПОЧКИ МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ К ЕДИНИЦАМ СИ(SI) Источник ISO 17511: 2003**



ISO\GUM : НЕОПРЕДЕЛЁННОСТЬ ИЗМЕРЕНИЯ И ЕЕ КОМПОНЕНТЫ



- **Стандартная неопределённость :** неопределённость результатов измерения выраженная в виде стандартного отклонения.
- **Комбинированная стандартная неопределённость :** стандартная неопределённость результата измерения, используется тогда, когда этот результат получен на основании значений ряда других величин и равна положительному квадратному корню суммы членов, которые представляют собой дисперсии или ковариации этих других величин, взвешенных в соответствии с тем, как результат измерения изменяется с изменением этих величин.

- **Расширенная неопределённость :** величина, определяющая интервал вокруг ожидаемого результата измерения, охватывает большую часть (фракцию) распределения значений величины, которые могли бы быть обоснованно приписаны к мезюранду.

EP15-A2 ПРОТОКОЛ ПО ВЕРИФИКАЦИИ ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ

1. “Ежедневно в течение пяти дней выполните одну аналитическую серию измерений, состоящую из трех повторов для каждой из двух концентраций.
2. Если, вследствие процедур контроля качества или из-за технических трудностей аналитическая серия должна быть отклонена, то тогда удалите данные и выполните дополнительную аналитическую серию измерений.
3. В процессе выполнения протокола также проводите и рутинный ВКК в соответствии с рекомендациями производителя.
4. Пробы для определения правильности могут тестироваться в той же самой аналитической серии.
5. Калибровать аналитическую систему следует точно так, как указано в инструкции производителя для операторов. Если производитель указал, что его данные для спецификации по точности были получены в результате множественных калибровочных циклов, тогда оператор в течение эксперимента может провести повторную калибровку аналитической системы”

CLSI EP-15A2 : ВЕРИФИКАЦИЯ ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ ; СТАТИСТИКА

EP15 Equations for Precision Calculations:
within run SD (s_r), between-run variance (s_b^2), within
laboratory SD (s_l), and effective degrees of freedom (T).

$$s_r = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^n (x_{di} - \bar{x}_d)^2}{D(n-1)}} \quad \text{Eq. 1}$$

$$s_b^2 = \frac{\sum_{d=1}^D (\bar{x}_d - \bar{\bar{x}})^2}{D-1} \quad \text{Eq. 2}$$

$$s_l = \sqrt{\frac{n-1}{n} \cdot s_r^2 + s_b^2} \quad \text{Eq. 3}$$

$$T = \frac{((n-1) \cdot s_r^2 + (n \cdot s_b^2))^2}{\left(\frac{n-1}{D}\right) \cdot s_r^4 + \left(\frac{n^2 \cdot (s_b^2)^2}{D-1}\right)} \quad \text{Eq. 4}$$

Where

D is total number of days,
n is number of replicates per day,
 x_{di} is the result of replicate i for day d,
 \bar{x}_d is the average of all results for day d,
 $\bar{\bar{x}}$ is the average of all results

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

- Внутрисерийное SD (S_r)
- Межсерийная Дисперсия (S_b^2)
- Вн.Лабораторное SD (S_l)
- Эффективная Ст.Свободы (T)

$$\text{Verification value} = \frac{\sigma_1 \cdot \sqrt{C}}{\sqrt{T}} =$$

**δ1- спецификация
производителя по
прецизионности
представленная им в виде SD**

Determine the $(1-\alpha/\ell)$ percentage point, C, of the χ^2 ("Chi-Square") distribution with ν degrees of freedom. Here, α is the false rejection rate (usually 5%), and ℓ is the number of levels tested. The percentage points for C corresponding to two, three, and four levels of testing are 97.5%, 98.33%, and 98.75%, respectively. Table 1 lists the values of C for these percentage points; other values can be

CLSI EP-15A2 : ВЕРИФИКАЦИЯ ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ ; ПРОЦЕНТНЫЕ ТОЧКИ (C), ВЕРИФИКАЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ, КРИТЕРИЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ

A	B	C	D
Chi-Square Distribution p=0.05			
df	2 levels	3 levels	4 levels
3	9.35	10.24	10.86
4	11.14	12.09	10.86
5	12.83	13.84	14.54
6	14.45	15.51	16.24
7	16.01	17.12	17.88
8	17.53	18.68	19.48
9	19.02	20.12	21.03
10	20.48	21.71	22.56
11	21.92	23.18	24.06
12	23.34	24.63	25.53
13	24.74	26.06	26.98
14	26.12	27.48	28.42
15	27.49	28.88	29.84
16	28.85	30.27	31.25
17	30.19	31.64	32.64
18	31.53	33.01	34.03
19	32.85	34.36	35.40
20	34.17	35.70	36.76
21	35.48	37.04	38.11
22	36.78	38.37	39.46
23	38.08	39.68	40.79
24	39.36	41.00	42.12
25	40.65	42.30	43.35

Процентные Точки Распределения Хи-Квадрат (C) для
Определенного Количества Уровней,
необходимые для Обеспечения 5%
Ложного Отброса.
(Таблица 1 из протокола EP15-A2(e)).

$$\text{Verification value} = \frac{\sigma_1 \cdot \sqrt{C}}{\sqrt{T}} =$$

**Согласно протоколу
CLSI EP 15-A2 спецификации
производителя по
прецизионности будут
верифицированы если
Верификационное Значение будет
больше Лабораторного SD**

EP15-A2 ПРОТОКОЛ ПО ВЕРИФИКАЦИИ ПРАВИЛЬНОСТИ

1. Следует выполнить тестирование 20 проб, концентрации которых должны охватывать рабочий диапазон метода;
2. Свежие образцы следует тестировать способом, который характерен для рутинных операций в данной медицинской лаборатории;
3. Ежедневно исследуйте как валидируемым методом, так и методом сравнения от 5 до 7 проб в течение 3 - 4 дней. Временной интервал между тестированием проб разными методами должен составлять не более 4-х часов;
4. Для гарантии стабильности условий работы и валидности результатов тестирования, параллельно выполняйте процедуры ВКК;
5. Для идентификации каких-либо противоречивых результатов, выполняйте оперативный анализ получаемых данных;
6. Для выполнения графического отображения данных, рассчитайте разницу между парными результатами тестирования, после чего постройте график различий, отложив на оси Y полученную разницу, а на оси X - результаты, полученные при помощи метода сравнения;
7. Используя полученные данные, для определения средней разницы между методами (аналитического смещения), а также стандартного отклонения различий, рассчитайте статистику парного t- теста;
8. Для сравнения наблюдаемой величины аналитического смещения и спецификации производителя, рассчитайте доверительные и \или верификационные границы.

ПРАКТИКА : ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПЛАН ВЕРИФИКАЦИИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ И ДОКУМЕНТЫ CLSI

- **ОЗНАКОМИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП и ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ВЕРИФИКАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ**
 - НА ОСНОВАНИИ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ \ РАЗРАБОТЧИКА ВЫПОЛНИТЬ ВЕРИФИКАЦИЮ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕТОДА.
 - КАЛИБРОВКА
 - ВЕРИФИКАЦИЯ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА (CLSI EP6-A)
- **ФИНАЛЬНЫЕ ВЕРИФИКАЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ**
 - ПЯТИДНЕВНЫЙ РЕПЛИКАЦИОННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ (EP-15A2)
 - ЧЕТЫРЕХДНЕВНЫЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ (EP-15A2)
 - ВЕРИФИКАЦИЯ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ (CLSI C28-A)
 - ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПРАКТИКА : ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕТОДА И ВЫПОЛНЕНИЯ ВЕРИФИКАЦИОННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ СОГЛАСНО CLSI EP15-A2

1. ВЫПОЛНИТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕТОДА ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ НА ОСНОВАНИИ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ\РАЗРАБОТЧИКА МЕТОДА И СИГМОМЕТРИИ (SM)
 - $SM = TE \text{ allowable } \% - Bias(\text{спец}) \setminus CV\% (\text{спец,})$ ЕСЛИ $SM > 3$, тогда:
2. ВЫПОЛНИТЬ ВЕРИФИКАЦИЮ РАБОЧЕГО ДИАПАЗОНА
3. ВЫПОЛНИТЬ РЕПЛИКАЦИОННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ ; ОПРЕДЕЛИТЬ ВЕЛИЧИНУ ВНУТРИЛАБОРАТОРНОГО SD(S1) И ВЕРИФИКАЦИОННУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ МЕТОДА ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ (ВЕРИФИКАЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ).
4. ВЫПОЛНИТЬ ЭКСПЕРИМЕНТ ПО СРАВНИТЕЛЬНОМУ АНАЛИЗУ МЕТОДОВ; ОПРЕДЕЛИТЬ ВЕЛИЧИНУ АНАЛИТИЧЕСКОГО СМЕЩЕНИЯ (Bias) И ВЕРИФИКАЦИОННУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ МЕТОДА ПО ПРАВИЛЬНОСТИ (ВЕРИФИКАЦИОННЫЙ ДИАПАЗОН ДЛЯ СПЕЦИФИКАЦИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПО ПРАВИЛЬНОСТИ).
5. ВЫПОЛНИТЬ ВЕРИФИКАЦИЮ МЕТОДА ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ ПУТЕМ СРАВНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ВЕЛИЧИН S1 и Bias СООТВЕТСТВЕННО С ВЕРИФИКАЦИОННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МЕТОДА ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ.
6. ЕСЛИ ВЕРИФИКАЦИЯ СОСТОЯЛАСЬ, ТОГДА РЕАГЕНТ МОЖНО ВНЕДРЯТЬ В ПРОИЗВОДСТВЕННУЮ ПРАКТИКУ.

КАКАЮ ИНФОРМАЦИЮ ИЗ СПЕЦИФИКАЦИИ РАЗРАБОТЧИКА ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗУЮТ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕТОДА ?

- СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИНФОРМАЦИЮ ОБ ОШИБКАХ, КОТРОЕ БУДУТ НАБЛЮДАТЬСЯ НА УРОВНЯХ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ДЛЯ КОНКРЕТНОГО АНАЛИТА.
- ИНФОРМАЦИЯ О СЛУЧАЙНОЙ ОШИБКЕ УКАЗЫВАЕТСЯ В СПЕЦИФИКАЦИЯХ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ В ВИДЕ СТАНДАРТНОГО ОТКЛОНЕНИЯ (SD) И КОЭФФИЦИЕНТА ВАРИАЦИИ (CV%)
- ИНФОРМАЦИЯ О СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКЕ (SE) В СПЕЦИФИКАЦИЯХ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ УКАЗЫВАЕТСЯ В ВИДЕ УРАВНЕНИЯ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ ($Y = aX + b$), ПОЛУЧЕННОГО В РЕЗУЛЬТАТЕ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА МЕТОДОВ, ТО ЕСТЬ МЕТОДА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ (Y) И МЕТОДА СРАВНЕНИЯ (X).
- ОПРЕДЕЛИТЬ СИСТЕМАТИЧЕСКУЮ ОШИБКУ (SE) ВЕРИФИЦИРУЕМОГО МЕТОДА ДЛЯ УРОВНЯ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ МОЖНО ПОДСТАВИВ ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В УРАВНЕНИЕ $Y = aX + b$ ВМЕСТО ПЕРЕМЕННОЙ X, ПОЛУЧИТЬ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ Y, а ЗАТЕМ РАССЧИТАТЬ ВЕЛИЧИНУ SE : $SE = Y - X$

ПРАКТИКА : СПЕЦИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ/РАЗРАБОТЧИКА МЕТОДА ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ ДЛЯ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ И ЕГО ОШИБКИ ДЛЯ УРОВНЕЙ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ *.

• ТОЧНОСТЬ

Precision (at 37 °C)

Intra-assay precision n = 20	Mean [mg/dl]	SD [mg/dl]	CV [%]
Sample 1	65.7	1.39	2.11
Sample 2	121	2.54	2.11
Sample 3	298	6.57	2.21

СЛУЧАЙНЫЕ ОШИБКИ
МЕТОДА БЛИЗКИЕ К
УРОВНЯМ ПРИНЯТИЯ
КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

• ПРАВИЛЬНОСТЬ

Method Comparison

A comparison between DiaSys Glucose Hexokinase FS (y) and a commercially available test (x) using 76 samples gave following results:

$$y = 1.00 x + 0.00 \text{ mg/dl}; r = 0.998.$$

УРАВНЕНИЕ ЛИНЕЙНОЙ
РЕГРЕССИИ, ОПИСЫВАЮЩЕЕ
СИСТЕМАТИЧЕСКУЮ ОШИБКУ
МЕТОДА

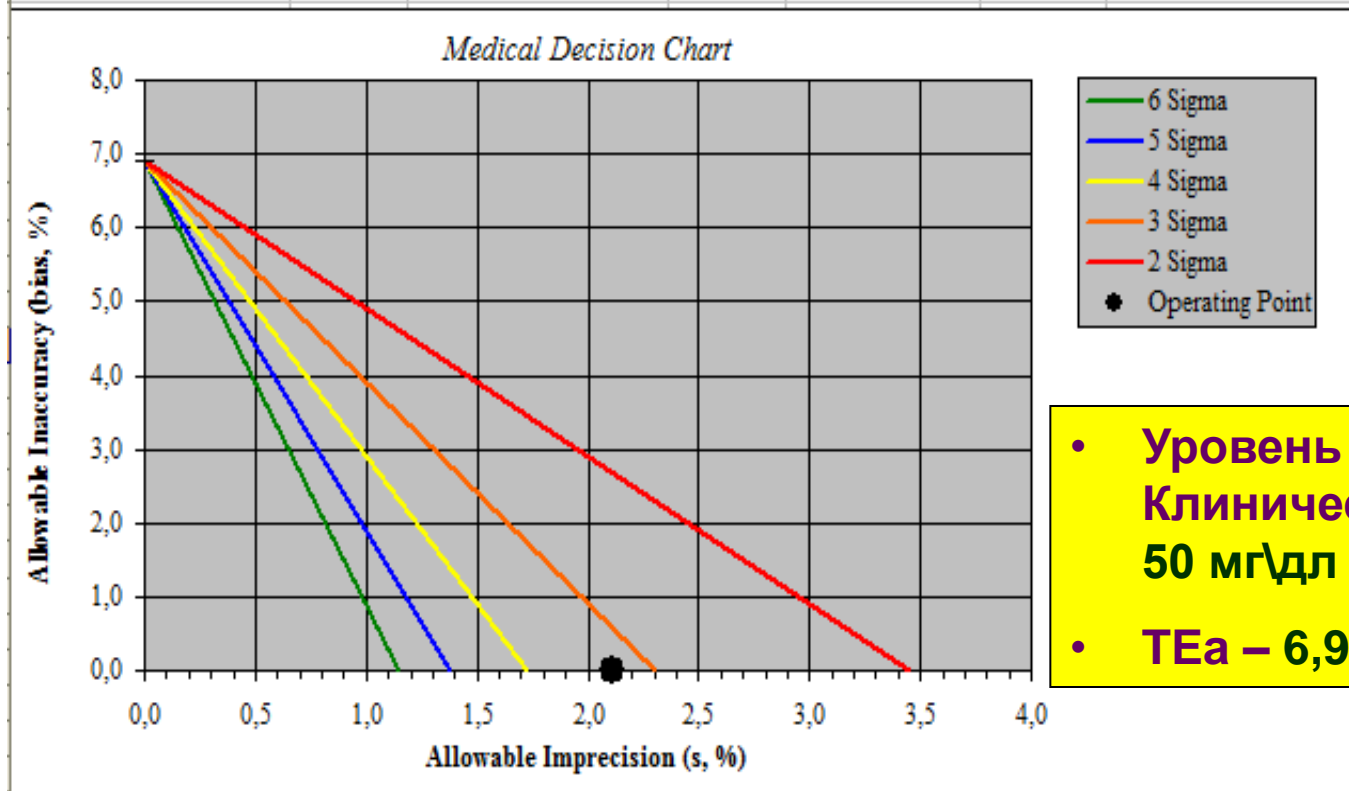
1. $Y = 1,00 \cdot 50 \text{ мг\dl} + 0,00 = 50 \text{ мг\dl}$; $SE = 50 - 50 = 0 \text{ мг\dl} (0\%)$
для уровня принятия клинического решения **50 мг\dl (2,7 ммоль\л)**
2. $Y = 1,00 \cdot 300 \text{ мг\dl} + 0,00 = 300 \text{ мг\dl}$; $SE = 500 - 500 = 0 \text{ мг\dl} (0\%)$
для уровня принятия клинического решения **300 мг\dl (16,65 ммоль\л)**

* Statland BE. Clinical Decision Levels for Laboratory Tests, Second Edition [Oradell NJ;Medical Economics Books, 1987]

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

Test or Analyte	Glucose	Analyst	Alexander Petrov
Methodology	Hexokinase	Date	04.01.2013
Quality Requirement		Sigma Limits	s
Allowable Total Error	6,9	6	1,15
Offset	0,0	5	1,38
Method Performance		4	1,73
Bias (% diff)	0,0	3	2,30
Imprecision (% CV)	2,1	2	3,45
Sigma Metric	3,3		

Количество
Сигм

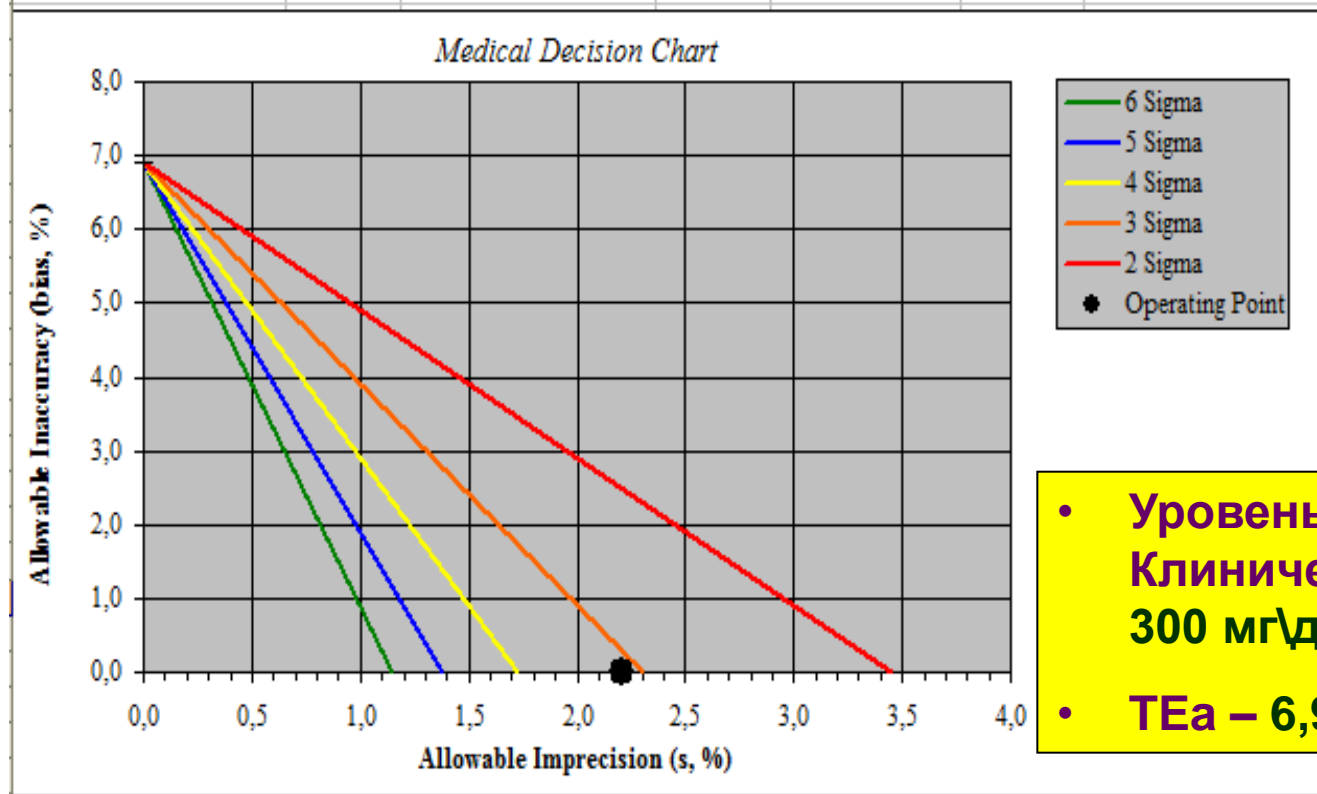


- Уровень Принятия Клинического Решения 50 мг\дл (2,7 ммоль\л) ;
- TEa – 6,9% (Ricos et all.)

ПРАКТИКА : ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ГЕКСОКИНАЗНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ

Test or Analyte	Glucose	Analyst	Alexander Petrov
Methodology	Hexokinase	Date	04.01.2013
Quality Requirement		Sigma Limits	s
Allowable Total Error	6,9	6	1,15
Offset	0,0	5	1,38
Method Performance		4	1,73
Bias (% diff)	0,0	3	2,30
Imprecision (% CV)	2,2	2	3,45
Sigma Metric	3,1		

Количество
Сигм



- Уровень Принятия Клинического Решения 300 мг\дл (16,65 ммоль\л).
- TEa – 6,9% (Ricos et al.)

EP15 Точность						
Повторы	3					
Дни	5					
Результаты	Повтор 1	Повтор 2	Повтор 3			
День 1	20,4	20,3	20,4			
День 2	20,5	20,1	20,1			
День 3	20,1	20,4	20,5			
День 4	20,3	20,5	20,3			
День 5	20,4	20,1	20,5			
Statistic						
Общее Среднее				20,33		
Вн.Лабораторное SD				0,15		
Вер.Значение				0,19		
Вер.Знач >Вн.Лаб SD						
Данные Лаборатории Верифицировали Спецификации Производителя по Точности						

ВЕРИФИКАЦИЯ СПЕЦИФИКАЦИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПО ПРЕЦИЗИОЗНОСТИ И ПРАВИЛЬНОСТИ В СООТВЕТСТВИИ С ДОКУМЕНТОМ CLSI EP-15A2 : ПРАКТИКА

EP15 ВЕРИФИКАЦИЯ ПРАВИЛЬНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОБ ПАЦИЕНТОВ

N (ПарРезультатов)	Вериф.Метод	Метод Сравнения	Yi - Xi	(Yi-Xi-B)
1	76	77	-1	-3,5
2	127	121	6	3,5
3	256	262	-6	-8,5
4	303	294	9	6,5
5	29	25	4	1,5
6	345	348	-3	-5,5
7	42	41	1	-1,5
8	154	154	0	-2,5
9	398	388	10	7,5
10	93	92	1	-1,5
11	240	239	1	-1,5
12	72	69	3	0,5
13	312	308	4	1,5
14	99	101	-2	-4,5
15	375	375	0	-2,5
16	168	162	6	3,5
17	59	54	5	2,5
18	183	185	-2	-4,5
19	213	204	9	6,5
20	436	431	5	2,5
Сумма	3980	3930	50	
Параметры	Среднее Y	Среднее X	Смещение (B)	SD Разл
	199,00	196,50	2,5	4,33
			Доверительные Границы для полученного смещения	
Параметры	t - Критическое	n	Верхняя Граница	Нижняя Граница
p=0,01	2,861	20	5,27	-0,27
			Верификационные Границы для Специф.Производ.	
Параметры	Специф.Произв.		Верхняя Граница	Нижняя Граница
p=0,01	2,00		4,77	-0,77

ВЕЛИЧИНА АНАЛИТИЧЕСКОГО СМЕЩЕНИЯ (2,5 мг/дл) ПОПАДАЕТ В ВЕРИФИКАЦИОННЫЙ ИНТЕРВАЛ (от 4,77 до - 0,77) ДЛЯ СПЕЦИФИКАЦИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПО ПРАВИЛЬНОСТИ ; СПЕЦИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ВЕРИФИЦИРОВАНА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : ТЕРМИНЫ

1. **РЕФЕРЕНТНЫЙ ИНДИВИДУУМ** : n, ЗДОРОВЫЙ ЧЕЛОВЕК, ОТОБРАННЫЙ НА ОСНОВАНИИ УСТАНОВЛЕННЫХ КРИТЕРИЕВ ;
2. **РЕФЕРЕНТНАЯ ПОПУЛЯЦИЯ** : ГРУППА, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ВСЕХ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНДИВИДУУМОВ ;
3. **РЕФЕРЕНТНАЯ ВЫБОРКА** : АДЕКВАТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЛЮДЕЙ, ОТБРАННЫХ ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕФЕРЕНТНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ;
4. **РЕФЕРЕНТНОЕ ЗНАЧЕНИЕ** : n, ЗНАЧЕНИЕ(Результат) ПОЛУЧЕННЫЙ ПРСРЕДСТВОМ НАБЛЮДЕНИЯ ИЛИ ИЗМЕРЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ ОТДЕЛЬНОГО ТИПА У РЕФЕРЕНТНОГО ИНДИВИДУУМА ;
5. **РЕФЕРЕНТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ** : РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ВЕЛИЧИН ;
6. **РЕФЕРЕНТНАЯ ГРАНИЦА** : n, ВЕЛИЧИНА, ПОЛУЧЕННАЯ ИЗ РЕФЕРЕНТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ОПИСАНИЯ ;
7. **РЕФЕРЕНТНЫЙ ИНТЕРВАЛ** : n, ИНТЕРВАЛ МЕЖДУ РЕФЕРЕНТНЫМИ ГРАНИЦАМИ, И ВКЛЮЧАЮЩИЙ ИХ.
8. **НАБЛЮДАЕМАЯ ВЕЛИЧИНА, (Результат пациента)** : ЗНАЧЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ОТДЕЛЬНОГО ТИПА, ПОЛУЧЕННОЕ ПРИ ПОМОЩИ ИЗМЕРЕНИЯ ИЛИ НАБЛЮДЕНИЯ ТЕСТИРУЕМОГО ПАЦИЕНТА С ЦЕЛЬЮ СРАВНЕНИЯ ЕЁ С РЕФЕРЕНТНЫМИ ВЕЛИЧИНАМИ, РЕФЕРЕНТНЫМ РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ, РЕФЕРЕНТНЫМИ ГРАНИЦАМИ ИЛИ РЕФЕРЕНТНЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : ПРИНЦИП



ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ

1. Составить на основании данных медицинской научной литературы список величин биологических вариаций и аналитических интерференентов.
2. Определить критерии отбора, исключения или разделения на подклассы, включить их в анкету для потенциальных референтных индивидуумов.
3. Составить форму письменного согласия для участников исследований референтных интервалов, и подобрать референтных индивидуумов полностью соответствующих им.
4. На основании анкетирования и других оценочных показателях здоровья категоризировать потенциальных референтных индивидуумов.
5. На основании критериев исключения или других результатов оценки, установивших плохое здоровье индивидуумов исключить их из состава референтной выборки.
6. Принять решение относительно количества референтных индивидуумов, в соответствии с желаемыми доверительными границами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ

7. В соответствии с рутинной практикой, правильно и последовательно подготовить отобранных индивидуумов для отбора у них образцов, необходимых для измерения в них аналита.
8. Правильно взять и подготовить биологический образец в соответствии с лабораторной рутинной практикой.
9. Получить референтные величины (**минимум 120 величин каждого подкласса**) при помощи анализа образцов с использованием соответствующего аналитического метода и в соответствии с рутинной лабораторной практикой.
10. Выполнить анализ полученных референтных величин и для оценки характера распределения данных подготовить гистограмму.
11. Идентифицировать возможные выбросы данных
12. Выполнить анализ полученных референтных величин, то есть выбрать метод статистической оценки и при помощи его определить референтные границы и референтный интервал (включая разделения его на подклассы, при условии, что для этого будут достоверные статистические основания).

ВЕРИФИКАЦИЯ(ПЕРЕНОС) РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : ПОДХОДЫ

1. АДМИНИСТРАТИВНЫЙ ПЕРЕНОС

- *Проводят на основании изучения информации производителя и субъективной верификации приемлемости его референтных интервалов для популяции пациентов тестируемых в данной лаборатории, а также и для используемых в лаборатории аналитических методов.*
- *Информация производителя должна включать демографические данные референтной выборки, преаналитические условия исследования (подготовка индивидуума и процедура взятия и обработки образца), используемая аналитическая система, информация относительно статистического метода, используемого производителем для определения референтных интервалов.*

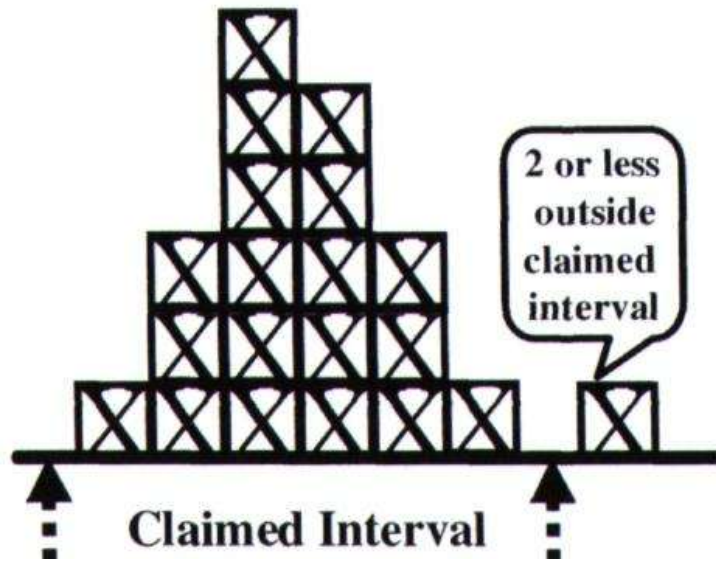
2. ВЕРИФИКАЦИЯ РЕФЕРЕНТНОГО ИНТЕРВАЛА С 20-тью ПРОБАМИ

3. ВЕРИФИКАЦИЯ РЕФЕРЕНТНОГО ИНТЕРВАЛА С 60-тью ПРОБАМИ

4. ПЕРЕСЧЕТ РЕФЕРЕНТНОГО ИНТЕРВАЛА ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА СРАВНЕНИЯ

ВЕРИФИКАЦИЯ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : С 20-тью ПРОБАМИ

Verification with 20 samples

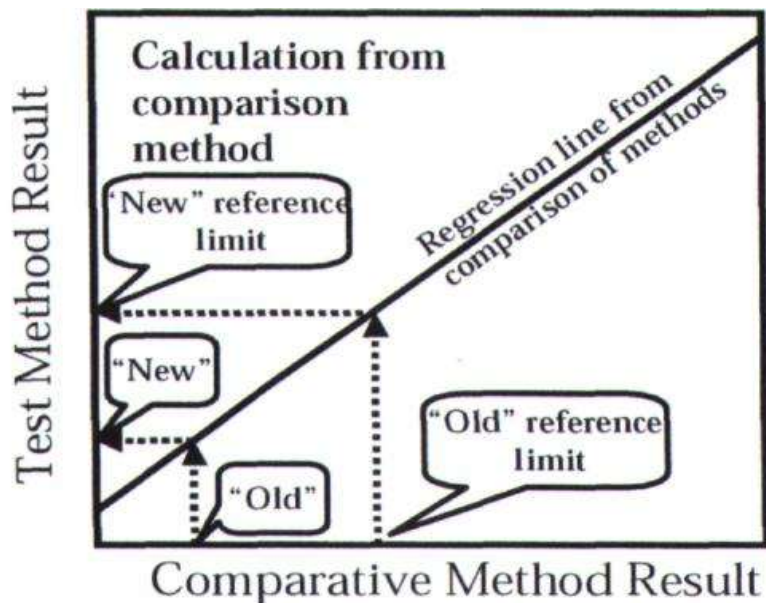


- **ПЕРЕНОС РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ МОЖНО ВЫПОЛНИТЬ ПОСРЕДСТВОМ АНАЛИЗА ОБРАЗЦОВ 20-ти РЕФЕРЕНТНЫХ ИНДИВИДУУМОВ ИЗ РЕФЕРЕНТНОЙ ПОПУЛЯЦИИ.**
- **КРИТЕРИЙ ПЕРЕНОСА : ЕСЛИ ДВА ИЛИ МЕНЕЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕ БУДУТ ПОПАДАТЬ В ЗАЯВЛЕННЫЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ РЕФЕРЕНТНЫЕ ГРАНИЦЫ, РЕФЕРЕНТНЫЙ ИНТЕРВАЛ СЛЕДУЕТ РАССМАТРИВАТЬ В КАЧЕСТВЕ ВЕРИФИЦИРОВАННОГО**

Экспериментально, это простой подход. Он только требует минимального количества данных, а результат исследования имеет четкий критерий для интерпретации данных и верификации переноса референтного интервала.

Проще всего в качестве верификации референтного интервала, выбрать популяцию взрослых индивидуумов, взрослых мужчин или женщин, чем представителей малой субпопуляции.

ВЕРИФИКАЦИЯ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ CLSI C-28A2 : ПЕРЕНОС ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА СРАВНЕНИЯ



В CLSI ПРИВОДИТСЯ НО НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ СПОСОБ ПЕРЕНОСА РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ОСНОВАННЫЙ НА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВАЛИДИРУЕМЫМ МЕТОДОМ И МЕТОДОМ СРАВНЕНИЯ.

Для переноса референтных границ следует использовать статистику регрессии, полученную на основании данных эксперимента по сравнительному анализу методов.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ГРАНИЦЫ ВАЛИДИРУЕМОГО МЕТОДА :

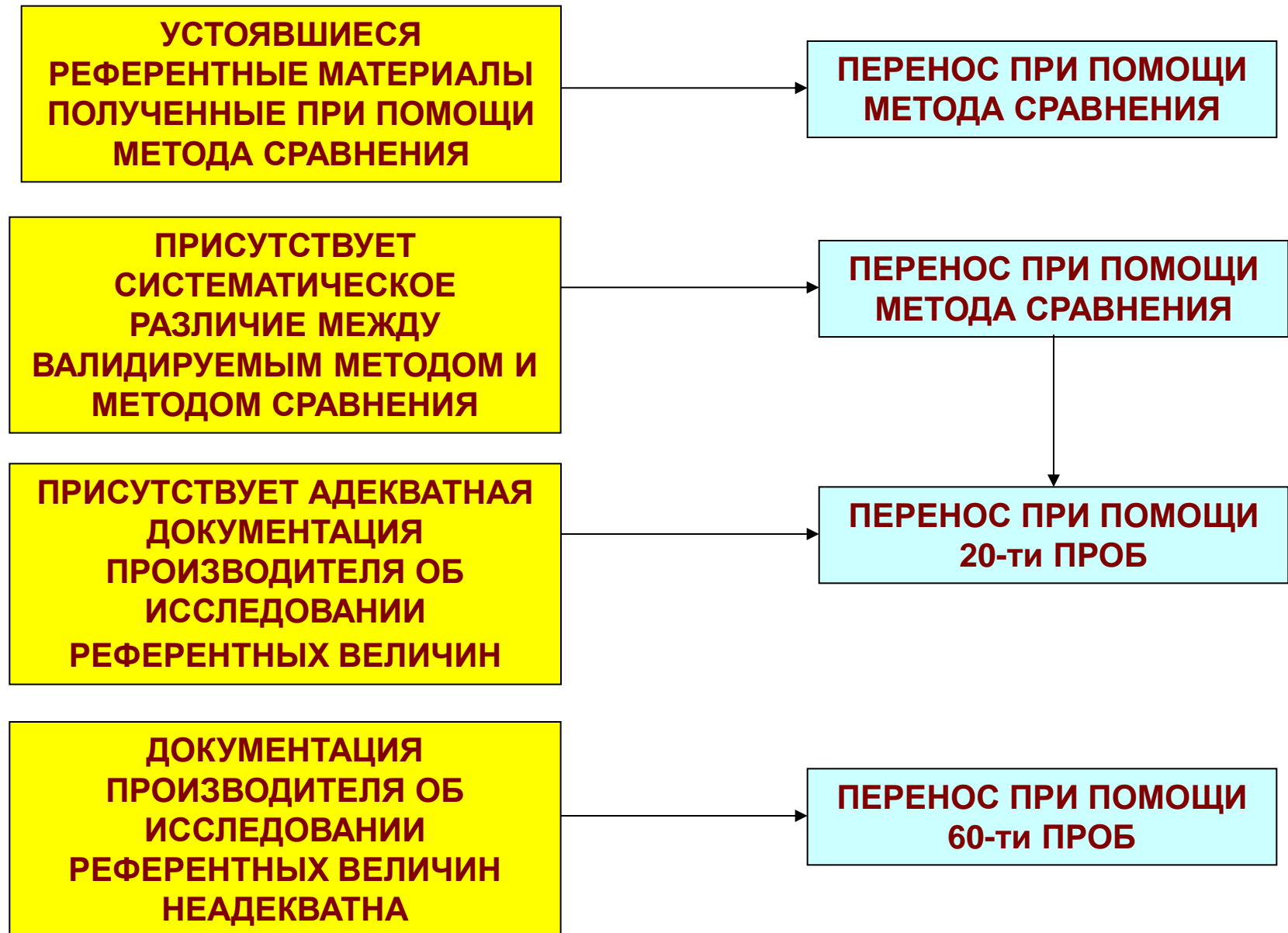
Y (нижняя граница **МС**) = $a + bX$ (нижняя граница **ВМ**) ;

Y (верхняя граница **МС**) = $a + bX$ (верхняя граница **ВМ**) ;

a - это пересечение прямой регрессии с осью Y

b - тангенс угла наклона прямой регрессии.

КОГДА И КАКИЕ СПОСОБЫ ПЕРЕНОСА ИСПОЛЬЗОВАТЬ ?



ОСНОВНЫЕ ПРОТОКОЛЫ ИНСТИТУТА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ СТАНДАРТОВ (США), ПОСВЯЩЕННЫЕ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДА

EP6-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures :
A, Statistical Approach; Approved Guideline (Vol.23, No.16)

EP15-A2 User Verification of Performance for Precision and Trueness;
Approved, Guideline – Second Edition (Vol.25, No.17)

EP5-A2 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods;
Approved Guideline - Second Edition (Vol. 24 No.25)

EP21-A Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods;
Approved, Guideline (Vol.23 No.20)

EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples;
Approved, Guideline – Second Edition (Vol.22, No.19)

EP14-A2 Evaluation of Matrix Effects;
Approved Guideline – Second Edition (Vol.25, No.4)

EP7-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry;
Approved Guideline – Second, Edition (Vol.25, No.27)

C28-A3 Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition (Vol.28, No.30)