



Контроль качества клинических лабораторных исследований

Герасимов А.А. к.м.н.

Городская клиническая больница №1

Нормативные документы по вопросам КК лабораторных исследований

- 1 *Приказ № 380 от 16.04.1974г.* - введение **обязательного контроля качества лабораторных исследований**
- 2 *Приказ МЗ РФ № 545 от 23.04.1985г.* - **методические указания по осуществлению КК гематологических, общеклинических исследований (выделение врача-лаборанта ответственного за КК)**
- 3 *Приказ № 505 МЗ СССР от 24.12.1990г.* - введение **межлабораторного контроля качества (МКК)**
- 4 *Приказ №9 МЗМП РФ от 26.01.1994г.* - создание **центра по внешнему КК на базе ГНИИПМ, внедрение систематического проведения МКК, предусматривается выделение средств на это**

Нормативные документы по вопросам КК лабораторных исследований

- 5 *Приказ № 117 МЗМП РФ от 3.05.1995г* - разработана и вводится в действие федеральная программа МКК (ФСВОК). Обеспечить участие всех КДЛ в ФСВОК. Определен порядок оплаты участия в программе
- 6 *Приказ № 60 МЗМП РФ от 19.02.1996г.* - Определено направление работы по МКК в рамки ФСВОК, необходимость обязательного участия КДЛ в ФСВОК для аккредитации
- 7 *Приказ № 45 МЗРФ от 07.02.2000г.* - «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ.»

Приказ МЗ РФ №220 от 26 мая
2003года – отраслевой стандарт ОСТ

«Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».

- ВнутКК является обязательным в отношении всех выполняемых в КДЛ количественных исследований для которых существуют контрольные материалы
- Должен осуществляться в каждой лаборатории ежедневно
- Наличие системы ВнутКК является одним из критериев при аккредитации лаборатории
- Допускается использование для ВнутКК только таких компьютерных программ, которые разрешены к использованию в КДЛ МЗ РФ.

Проведение Внутреннего Контроля качества включает 3

этапа:

- 1. Оценка сходимости, которая выполняется при введении новых методик и при внесении существенных изменений в аналитическую систему.
- 2. Оценка воспроизводимости и правильности (установочные серии). Построение контрольных карт. Используются только аттестованные КМ.
- 3. Оперативный контроль качества результатов в каждой серии измерений и оценка приемлемости результатов исследований. Используются аттестованные КМ
- Переход на новый КМ проводится путем одновременного исследования используемого и вводимого КМ в течение 20 дней.

При выполнении расчета используют:

- На стадиях 1 и 2 - установленные стандартом предельно допускаемые погрешности для измерений показателей крови, сыворотки и мочи
- На стадии 3 – установленные стандартом контрольные правила. При обнаружении нарушений всю серию считают неприемлемой (бракуют), а проведение исследований приостанавливают для анализа причин ошибок. После выявления и устранения причин ошибок все пробы, проанализированные в отбракованной серии, анализируют повторно



Периоды клинических лабораторных исследований

- ❶ **Преаналитический** (*от назначения врачом анализа до доставки биологического материала в лабораторию, подготовка проб к анализу*)
- ❷ **Аналитический** (*исследование материала, выдача результатов*)
- ❸ **Постаналитический** (*интерпретация результатов*)

Преаналитический период

- ❖ Подготовка больного к исследованию (*прием пищи, физическая и эмоциональная нагрузка, положение тела, циркадные ритмы и т.д.*)
- ❖ Сбор и хранение материала (*применение антикоагулянтов, соблюдение анаэробности, обеспечение свободного тока, соблюдение условий забора и хранения материала и т.д.*)
- ❖ Доставка материала в лабораторию, обработка его до начала анализа (*гемолиз, задержка отделения плазмы, длительная транспортировка и т.д.*)
- ❖ Канцелярские ошибки (*ошибочный больной, образец, заявка, маркировка*)



Аналитический период

- Ошибки дозирования проб (пипетирования)
- Дефекты измерительных приборов, калибровок, плохое качество реактивов
- Использование устаревших методик
- Низкая квалификация и недобросовестность персонала

Постаналитический период

Неправильная интерпретация результатов исследований в следствие не учитывания:

- влияние фармакотерапии (*результат интерференции лекарственных препаратов или их промежуточных или конечных продуктов метаболизма с определенными веществами в процессе лабораторного исследования ; влияние способа введения лекарства - в/м введение ведет к увеличению КФК, альдолазы, мышечного изофермента ЛДГ*)
- сезонные и климатические влияния (*колебания К, экскреции Са, Р, Na, Mg с мочой и т.д.*)

Изменение цвета мочи при фармакотерапии

Препарат	Цвет
Амидопирин	Красновато-коричневый
Амитриптилин	Зеленоватый
Дифенин	Красно-коричневый
Метронидазол	Красно-коричневый
Нитрофураны	Желтый, коричневый
5-НОК	Шафраново-желтый
Сульфаниламиды	Коричневый
Фенилин	Красно-розовый

Факторы, влияющие на правильность исследования общего анализа крови

Параметр	Метод определения	Влияющие факторы
Hb	Гемиглобин-цианидный	↑ - гиперлипидемия, высокий лейкоцитоз ($>50 \times 10^9/\text{л}$), наличие HbC или HbS, гипербилирубинемия, парапротеинемия, криоглобулинемия
RBC	Кондуктометрический	↑ - криоглобулинемия, гигантские тромбоциты; ↓ - агглютинация эритроцитов, микроцитоз (< 36 фл)
MCV	Кондуктометрический	↑ - агглютинация эритроцитов, высокий лейкоцитоз ($>50 \times 10^9/\text{л}$), гипергликемия (> 600 мг/дл) ↓ - криоглобулинемия, гигантские тромбоциты
MCH	Расчетный показатель	↑ - высокий лейкоцитоз ($>50 \times 10^9/\text{л}$), ложно завышенный гемоглобин ↓ - ложно заниженный гемоглобин, ложно завышенные результаты эритроцитов

Факторы, влияющие на правильность исследования общего анализа крови

Параметр	Метод определения	Влияющие факторы
МСНС	Расчетный показатель	<p>↑ - агглютинация эритроцитов, ложно завышенный гемоглобин, ложно заниженный гематокрит;</p> <p>↓ - ложно завышенный гематокрит</p>
Ht	Расчетный показатель	<p>↑ - криоглобулинемия, гигантские тромбоциты, высокий лейкоцитоз ($>50 \times 10^9 / \text{л}$), гипергликемия ($> 600 \text{ мг/дл}$)</p> <p>↓ - агглютинация эритроцитов, микроцитоз ($< 36 \text{ фл}$)</p>
WBC	Кондуктометрический	<p>↑ - криоглобулинемия, парапротеинемия, нормобласты, агрегаты тромбоцитов, нелизированные эритроциты</p> <p>↓ - длительное хранение крови при комнатной температуре</p>
PLT	Кондуктометрический	<p>↑ - криоглобулинемия, микроцитоз ($< 36 \text{ фл}$), фрагменты эритроцитов и лейкоцитов</p> <p>↓ - гигантские тромбоциты, агглютинация и разрушение тромбоцитов (при начинающемся свертывании)</p>



Точность измерений -

Качество измерений, отражающее близость их результатов к истинному значению измеряемой величины.

Высокая точность измерений соответствует малым погрешностям всех видов, как систематических, так и случайных



Погрешность измерений -

Отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины.

Систематическая погрешность измерения -

Составляющая погрешности измерения, остающаяся постоянной или закономерно изменяющаяся при повторных измерениях одной и той же величины.

Характеризует **правильность** измерений, которая определяется степенью совпадения среднего результата повторных измерений контрольного материала (\bar{X}) и установленного значения измеряемой величины ($UЗ$). Разность между ними называется **величиной систематической погрешности** или **смещением, сдвигом (B)**.



Установленное значение -

Метод-зависимое значение определяемого показателя, указываемое изготовителем контрольного материала в паспорте или инструкции.

Случайная погрешность измерения -

- Составляющая погрешности измерения, изменяющаяся случайным образом при повторных измерениях одной и той же величины.
- *Отражает разброс измерений и проявляется в различии между собой результатов повторных измерений определяемого показателя в одной и той же пробе.*
- Математически величина случайной погрешности выражается среднеквадратическим отклонением (S) и коэффициентом вариации (CV)



Правильность измерений

Качество измерений, отражающее близость к нулю систематических погрешностей в их результатах.



Аналитическая серия -

Совокупность измерений лабораторного показателя выполненных единовременно в одних и тех же условиях без перенастройки и калибровки аналитической системы.



Внутрисерийная воспроизводимость (сходимость измерений) -

Качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в одной и той же аналитической серии.



Межсерийная воспроизводимость -

Качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в разных аналитических сериях.



Общая воспроизводимость-

Качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов всех измерений (определяется внутрисерийной и межсерийной воспроизводимостью)



Вариабельность измерений -

Величина обратная понятию воспроизводимости измерений, являющаяся мерой различий их результатов.

Контроль качества (КК) - система мер, направленных на количественную оценку точности, воспроизводимости и правильности лабораторных исследований

Сущность КК - сопоставление результатов исследования проб с результатами исследования контрольного материала и измерение величины отклонения.

Цели КК :

- Устранение систематических ошибок и сведение до минимума числа случайных ошибок.
- Достижение оптимальных стандартных условий исследования биологических жидкостей во всех КДЛ



Контроль качества должен быть:

- 1 Систематическим (по единым правилам), повседневным - *анализ контрольных проб должен включаться в обычный ход работы лаборатории*
- 2 Охватывать все области измерений (*норма, высокие и низкие патологические значения*)
- 3 Производиться в реальных условиях работы лаборатории (*так же, как обычные пробы пациентов, т.е. тем же персоналом и в тех же условиях*)
- 4 Объективным (*желательно «шифровать»*)

Основные характеристики внутреннего и внешнего контролей качества

Внутренний контроль качества	Внешний контроль качества
<ul style="list-style-type: none">• Организует и проводит лаборатория	<ul style="list-style-type: none">• Бrevиациякая
<ul style="list-style-type: none">• Проводится ежедневно	<ul style="list-style-type: none">• Проводится периодически
<ul style="list-style-type: none">• Лучше выявляет случайные ошибки	<ul style="list-style-type: none">• Лучше выявляет ошибки

Методы внутрилабораторного контроля качества исследований

Методы, использующие контрольные материалы

1. Метод контрольных карт
2. Метод контрольных правил Westgard
3. Метод "Cusum"

Методы, использующие данные пациентов

1. Метод параллельных проб
2. Метод «средней нормы»
3. Метод дельта-контроля
4. Метод смешивания
5. Метод добавки
6. Сравнение методов

Типы контрольных материалов для гематологических исследований

Наименование	Контроль параметров	Срок годности
Стандартный раствор гемиглобинцианида	Калибровочная кривая, работа фотометра	4 года
Стандартный раствор гемоглобина	Гемоглобин	1 год
Гемолизат	Гемоглобин	1 год
Консервированная кровь	Параметры, указанные в паспорте к контрольному материалу	От 21 дня до 6 мес.
Суспензии (фиксированные клетки)	Эритроциты, тромбоциты, лейкоциты	От 6 мес. До 1 года
Искусственные (латексные) частицы	Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов	Несколько лет
Окрашенные мазки крови	Лейкоцитарная формула	Несколько лет

Порядок проведения внутри-лабораторного контроля качества

3 стадии:

- ❗ Оценка внутрисерийной воспроизводимости методики.
- ❗ Оценка систематической погрешности и общей воспроизводимости методики, построение контрольных карт.
- ❗ Проведение оперативного (текущего) контроля качества результатов лабораторных исследований в каждой аналитической серии.

Оценка внутрисерийной воспроизводимости методики

- * Проводят **10 измерений** определяемого показателя **в одном и том же материале** (контрольный материал или проба пациента) **в одной и той же аналитической серии**.
- * Из полученных 10 результатов рассчитывается коэффициент внутрисерийной вариации методики (CV_{BC}) по формуле:

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100\%$$

Где

S - среднеквадратическое отклонение

\bar{X} - среднее арифметическое значение результатов n измерений

Среднеквадратическое отклонение (S)

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

где - \bar{X} среднее
арифметическое
значение результатов
 n измерений

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Где $\sum_{i=1}^n x_i$ - сумма результатов измерений

n - число измерений

Пример расчета внутрисерийной

Нб	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
140	0	0
138	-2	4
141	1	1
139	-1	1
142	2	4
140	0	0
138	-2	4
140	0	0
139	-1	1
141	1	1
$\Sigma = 1398$		$\Sigma = 16$

СТОИМОСТИ МЕТОДИКИ

$$\bar{X} = 1398 : 10 = 139,8$$

$$s \approx 140 = \sqrt{16:9} \approx 1,3$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

$$CV = \frac{s}{\bar{X}} \times 100\%$$

$$CV = 1,3 : 140 \times 100 \approx 1,0$$



Оценка внутрисерийной воспроизводимости методики

⊗ Внутрисерийная вариация методики отвечает установленным нормам если выполняется неравенство:

$$CV_{BC} \leq 0,5 \cdot CV_{10}$$

Где CV_{10} - коэффициент общей аналитической вариации для 10 измерений

Оценка смещения и коэффициента общей аналитической вариации методики

- В течение 10 дней производят измерение определяемого показателя в аттестованном и неаттестованном контрольных материалах (по 1 измерению каждого в день)
- По результатам 10 измерений аттестованного КМ рассчитывают величину относительного смещения (B_{10}) по формуле:

$$B = \frac{\bar{X} - y_3}{y_3} \times 100\%$$

где y_3 - установленное значение

- По результатам 10 измерений неаттестованного КМ рассчитывают значение общей аналитической вариации (CV_{10})

Оценка смещения и коэффициента общей аналитической вариации методики

- **Сравнивают данные B_{10} и CV_{10} с предельно допустимыми значениями по таблице приложения к приказу №45**
- **Если значения B_{10} и CV_{10} не превышают табличные данные, производят измерение еще 10 аналитических серий аттестованного и неаттестованного КМ, рассчитывают B_{20} и CV_{20} и сравнивают с табличными данными.**
- *Если B_{20} и CV_{20} не превышают табличные данные - используемая методика пригодна для целей лабораторной диагностики. Можно строить контрольную карту.*

Пример определения контрольных пределов гемолизата

№	дата	X_i	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$
1	5.01	142	2.3	5.29
2	6.01	141	3.3	10.89
3	7.01	146	-1.7	2.89
4	8.01	144	0.3	0.09
5	9.01	143	1.3	1.69
...				
18	29.01	147	-2.7	7.29
19	30.01	145	-0.7	0.49
20	31.01	146	-1.7	2.89
		$\Sigma=3031$		$\Sigma=250.69$

$$\bar{X} = \frac{3031}{21} = 1443$$

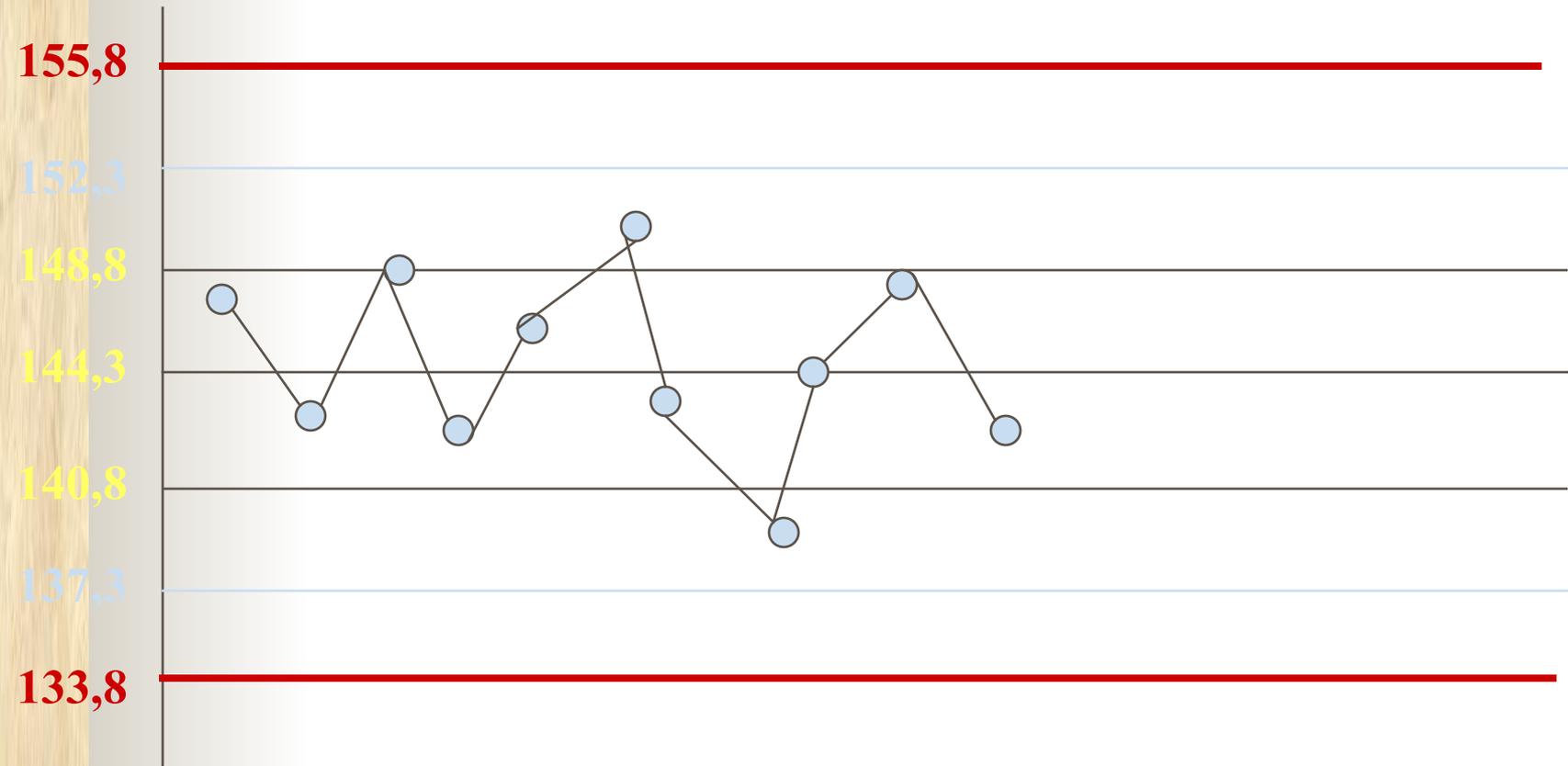
$$S = \pm \sqrt{\frac{25069}{20}} = \pm 3.54$$

$$\bar{X} + 2S = 1443 + 7.08 = 151.35$$

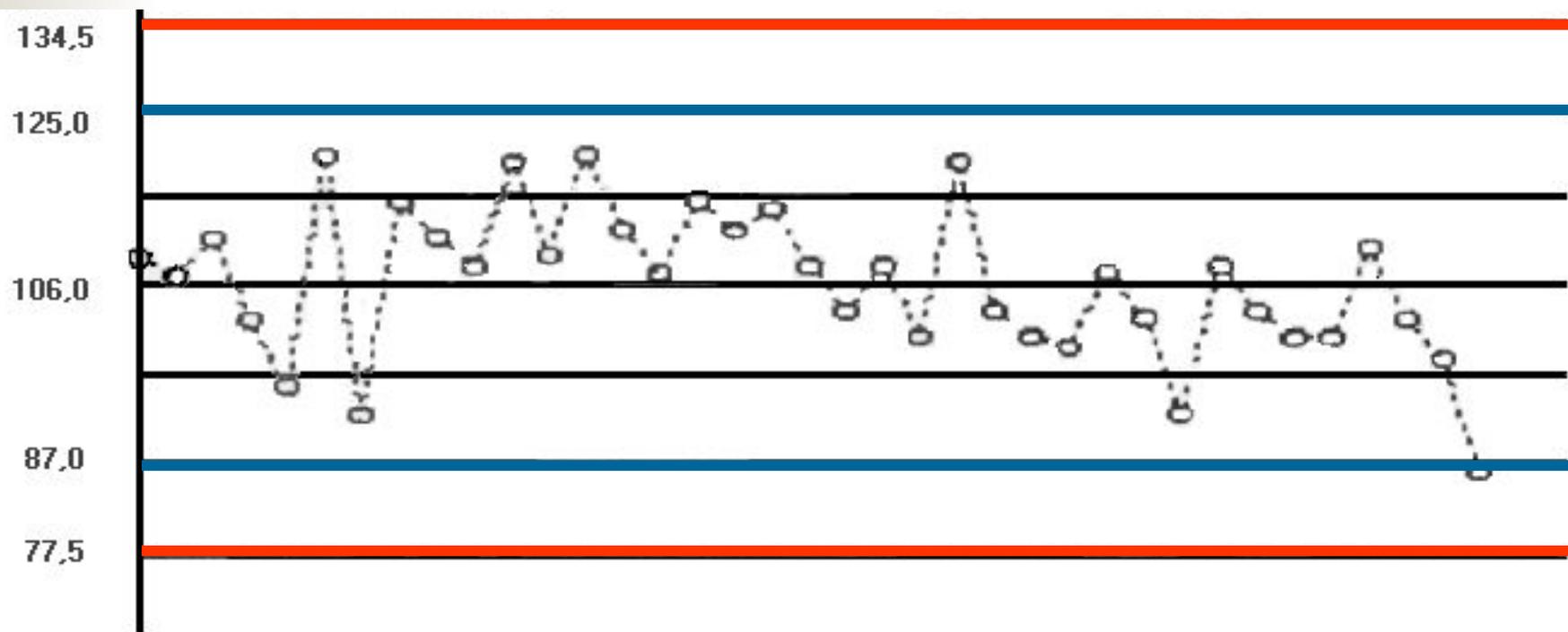
$$\bar{X} - 2S = 1443 - 7.08 = 137.22$$

$$CV = \frac{3.54}{1443} \times 100 = 2.45$$

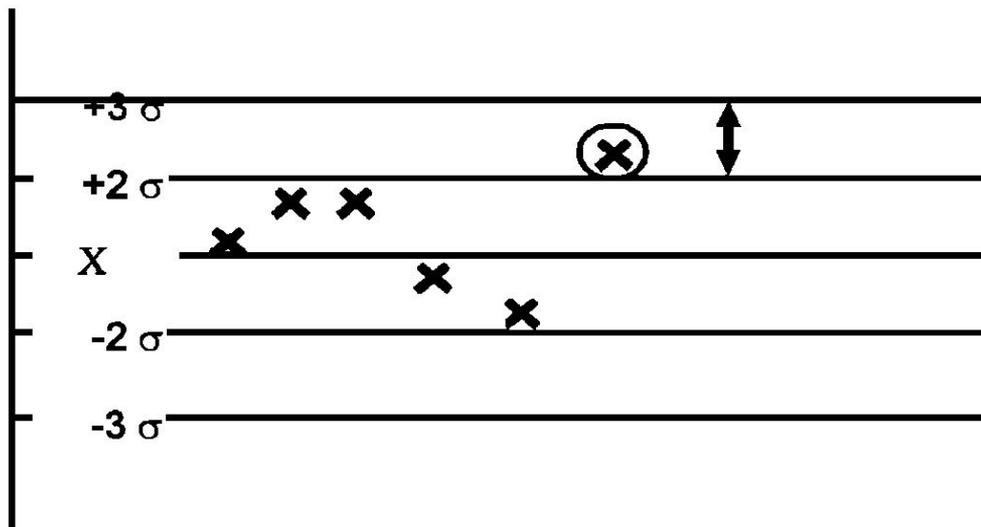
Пример контрольной карты



Пример контрольной карты



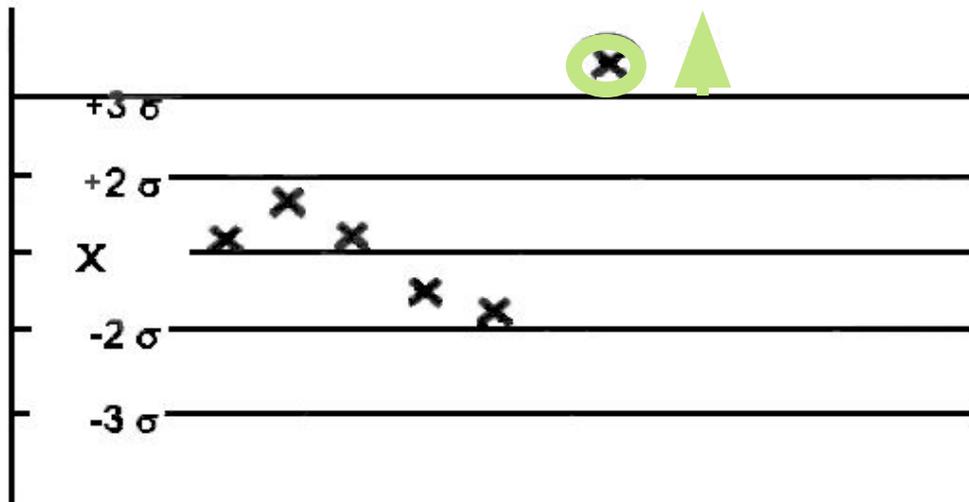
Контрольные правила Westgard



1_{2s}

- Один контрольный результат выходит за пределы $\square X \pm 2S$
- Проверить последовательно наличие других признаков
- При их отсутствии не требуется исключение серии

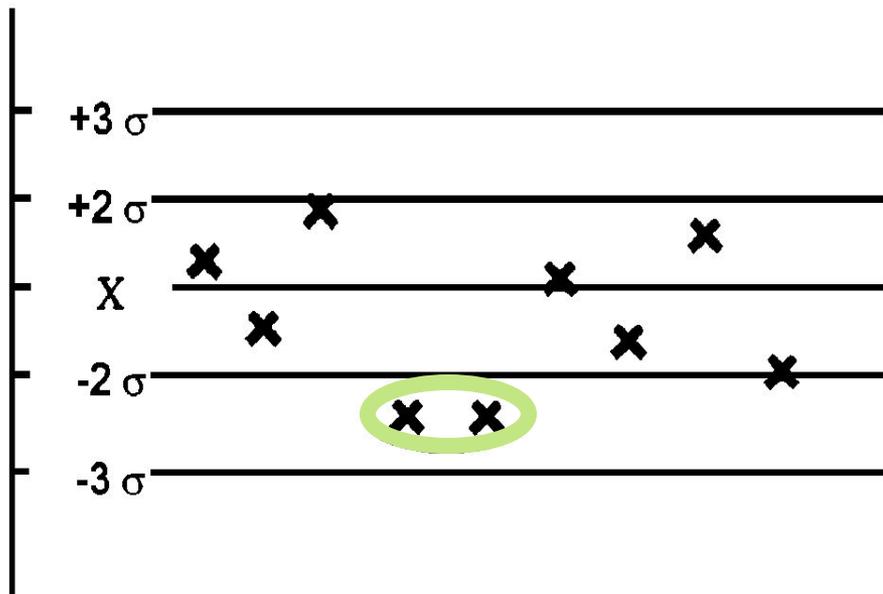
Контрольные правила Westgard



- ❖ Одно из контрольных измерений выходит за пределы $\square X \pm 3S$
- ❖ Аналитическая серия признается неудовлетворительной
- ❖ Искать случайную или систематическую ошибку

1_{3S}

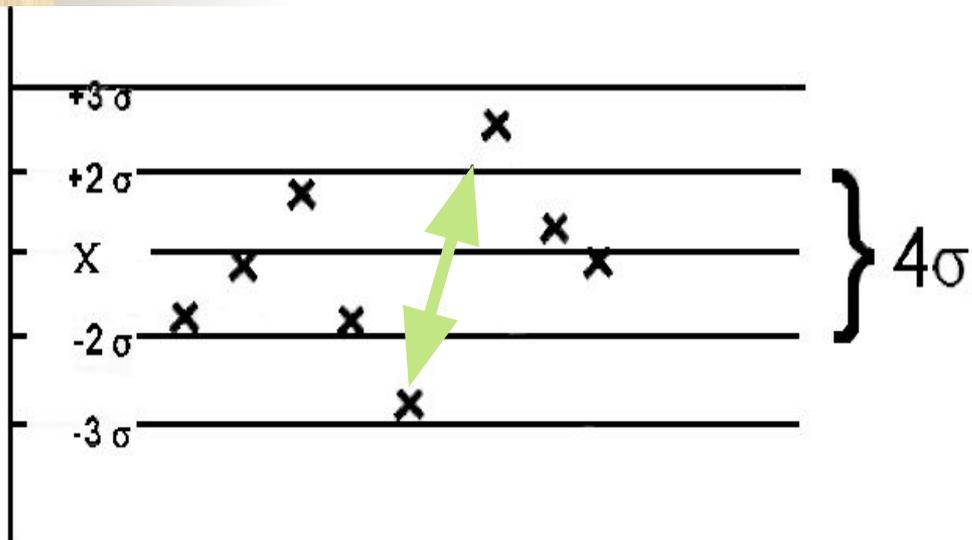
Контрольные правила Westgard



2_{2S}

- ⊗ Два последовательных контрольных измерений превышают предел $\square X+2S$ или лежат ниже предела $\square X-2S$
- ⊗ Аналитическая серия признается неудовлетворительной
- ⊗ Искать систематическую ошибку

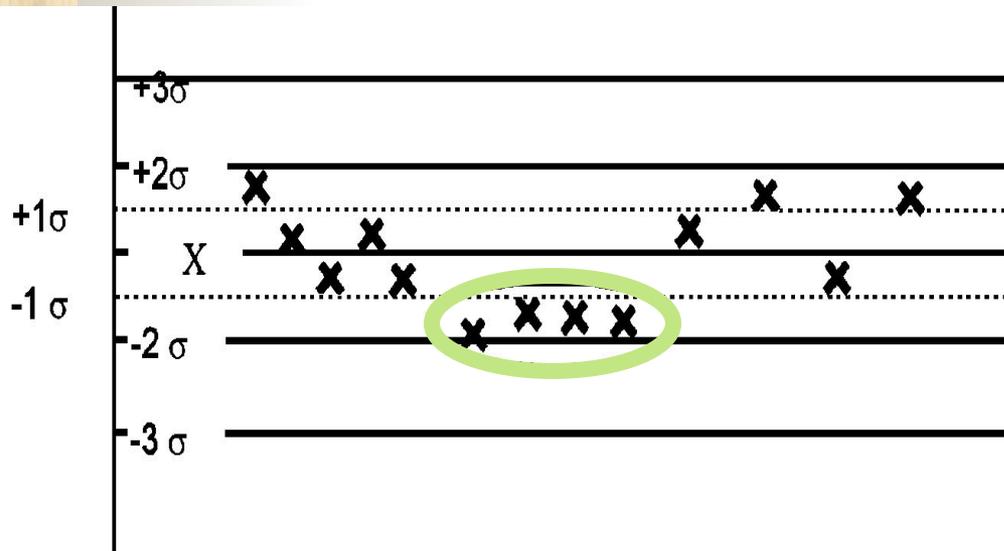
Контрольные правила Westgard



R_{4S}

- ⊗ Два контрольных измерений в рассматриваемой контрольной серии расположены по разные стороны от коридора $X \pm 2S$
- ⊗ Аналитическая серия признается неудовлетворительной
- ⊗ Показатель случайной ошибки

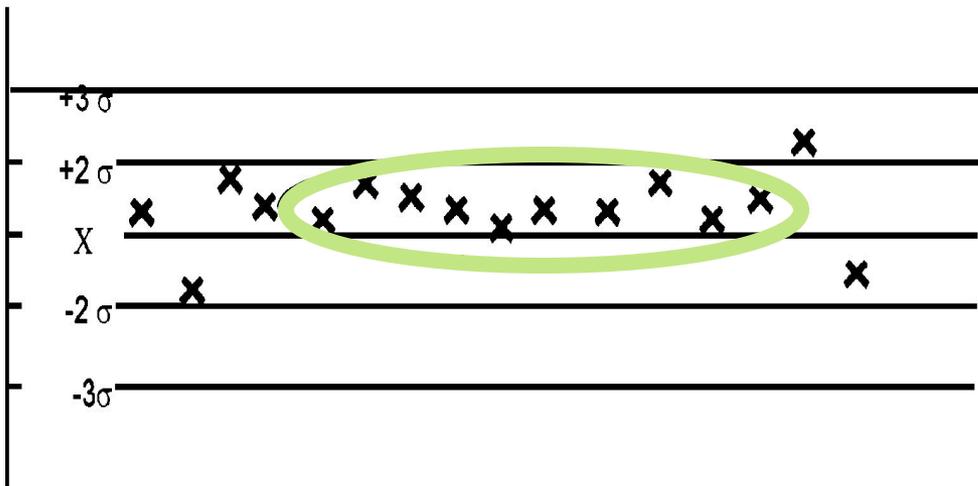
Контрольные правила Westgard



4_{1S}

- ☒ Четыре последовательных контрольных измерений превышают предел $\square X+1S$ или лежат ниже предела $\square X-1S$
- ☒ Аналитическая серия признается неудовлетворительной
- ☒ Показатель систематической ошибки
- ☒ Не всегда требует исключение серии, т.к. смещение чаще всего не

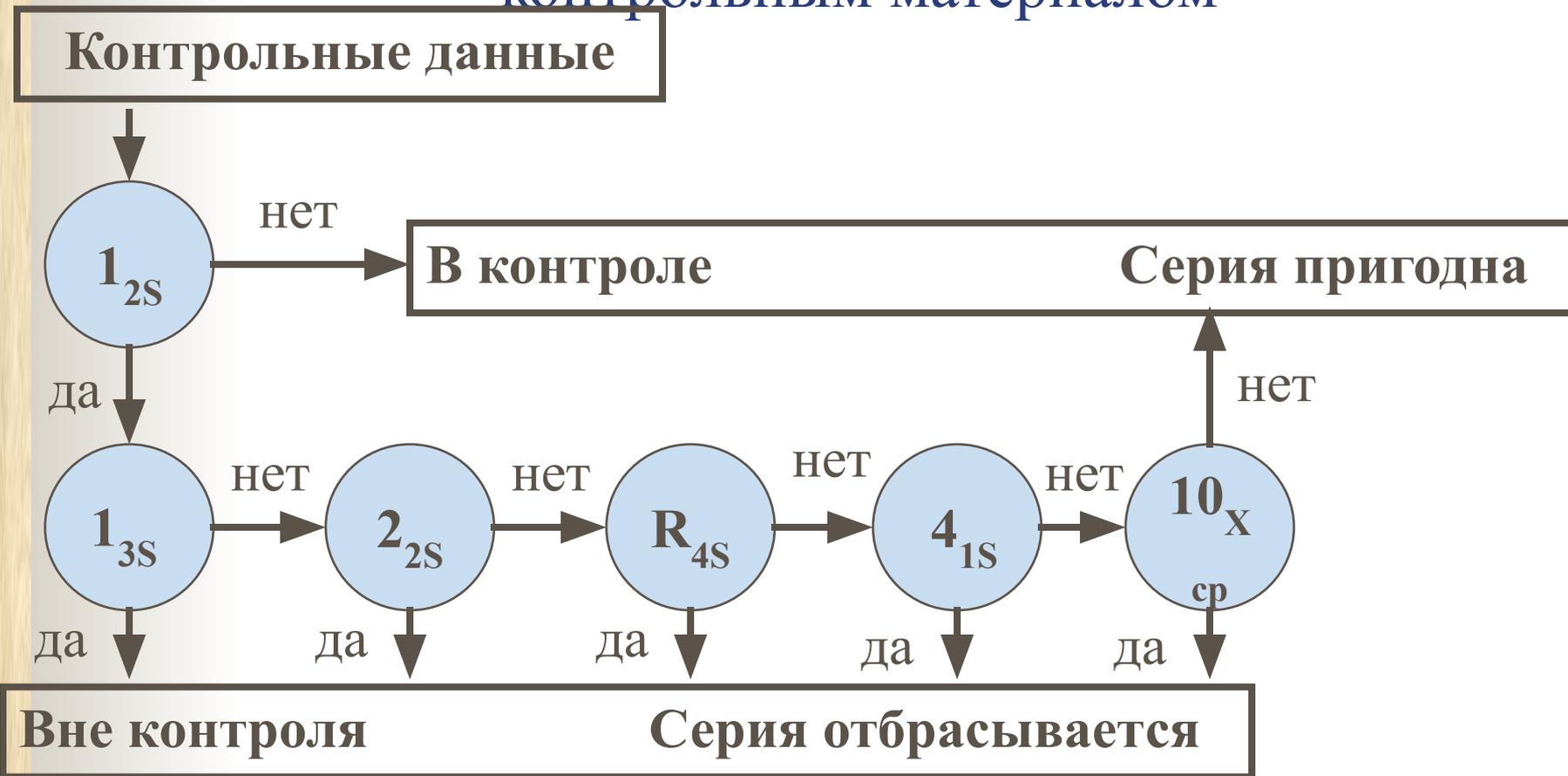
Контрольные правила Westgard



10 $\square X$

- ☒ Десять последовательных контрольных измерений располагаются по одну сторону от линии, соответствующей $\square X$
- ☒ Аналитическая серия признается неудовлетворительной
- ☒ Показатель систематической ошибки
- ☒ Не всегда требует исключение серии, т.к. смещение чаще всего не является клинически значимым

Алгоритм последовательного применения контрольных правил для случая с одним контрольным материалом





Метод кумулятивных сумм (cusum)

- Метод не является обязательным для вводимой системы внутрилабораторного контроля качества.
- Используется как дополнительный для выявления небольших систематических ошибок одновременно с методом КК по контрольным картам в случае, если результат анализа контрольного материала выходит за пределы $\bar{X} \pm 1S$.
- Не предусматривается обязательное построение контрольной карты. Как правило, достаточно проведения расчета и оценки cusum с помощью таблицы.

Метод кумулятивных сумм (cusum)

Расчет кумулятивной суммы:

- ◆ суммируется разность (d_i) между текущим значением X_i и тем контрольным пределом, который был превышен:

если превышен верхний предел $d_i = X_i - (\bar{X} + 1S)$

если нижний $d_i = X_i - (\bar{X} - 1S)$

$$\text{cusum}_n = d_1 + d_2 + \dots + d_i + \dots + d_n$$

- ◆ Расчет cusum продолжают до тех пор, пока абсолютная величина ее не превысит $2,7S$ (метод вышел из-под контроля), либо пока cusum не поменяет знак (метод «вошел в контроль»)

Пример расчета c_{sum}

№ анал. серии	Результат	d_i	c_{sum}
1	110	+5	+5 начало расчета
2	100	-5	0
3	108	+3	+3
4	105	0	+3
5	105	0	+3
6	101	-4	-1 конец расчета
...			
11	111	+6	+6 начало расчета
12	102	-3	+3
13	110	+5	+8
14	107	+2	+10
15	107	+2	+12
16	107	+2	+14 выход из контроля

$$\square X = 100$$

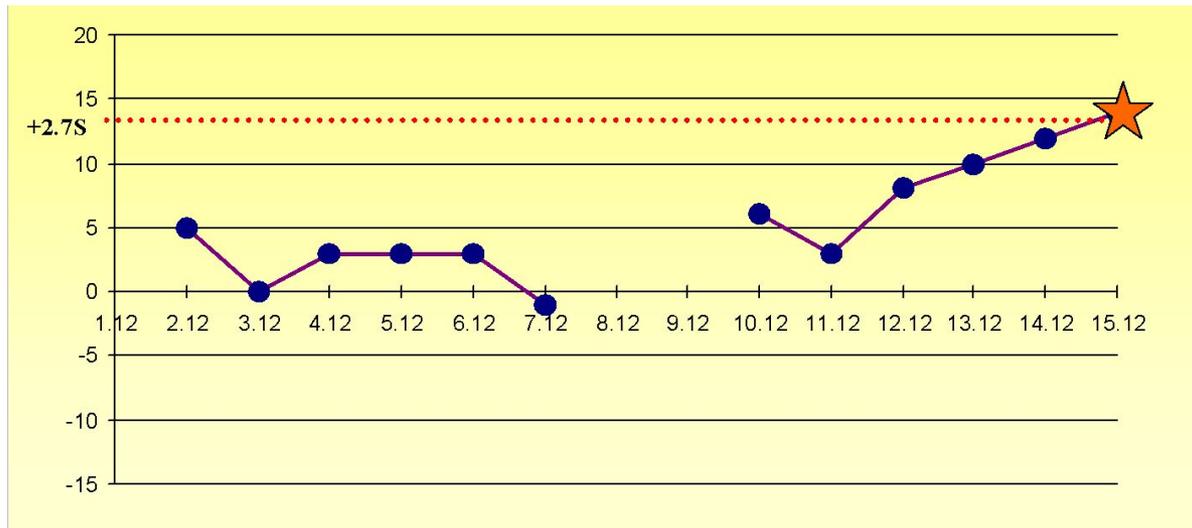
$$S = 5$$

$$\square X + S = 105$$

$$\square X - S = 95$$

$$2.7S = 13.5$$

Контрольная карта cusum



«Выход метода из-под контроля» не является основанием для остановки анализа и повторного исследования проб. Это только предупреждающий сигнал о наличие систематической погрешности анализа



Некоторые недостатки методов, использующих для контроля качества коммерческие контрольные материалы

- Требуют значительных материальных затрат**
- Контрольные материалы могут быть нестабильны**
- Контрольные материалы могут быть неадекватны по своим характеристикам образцам пациентов**
- Контролируется только этап анализа, игнорируются преаналитическая и посаналитическая стадии**

Метод контроля воспроизводимости по дубликатам.

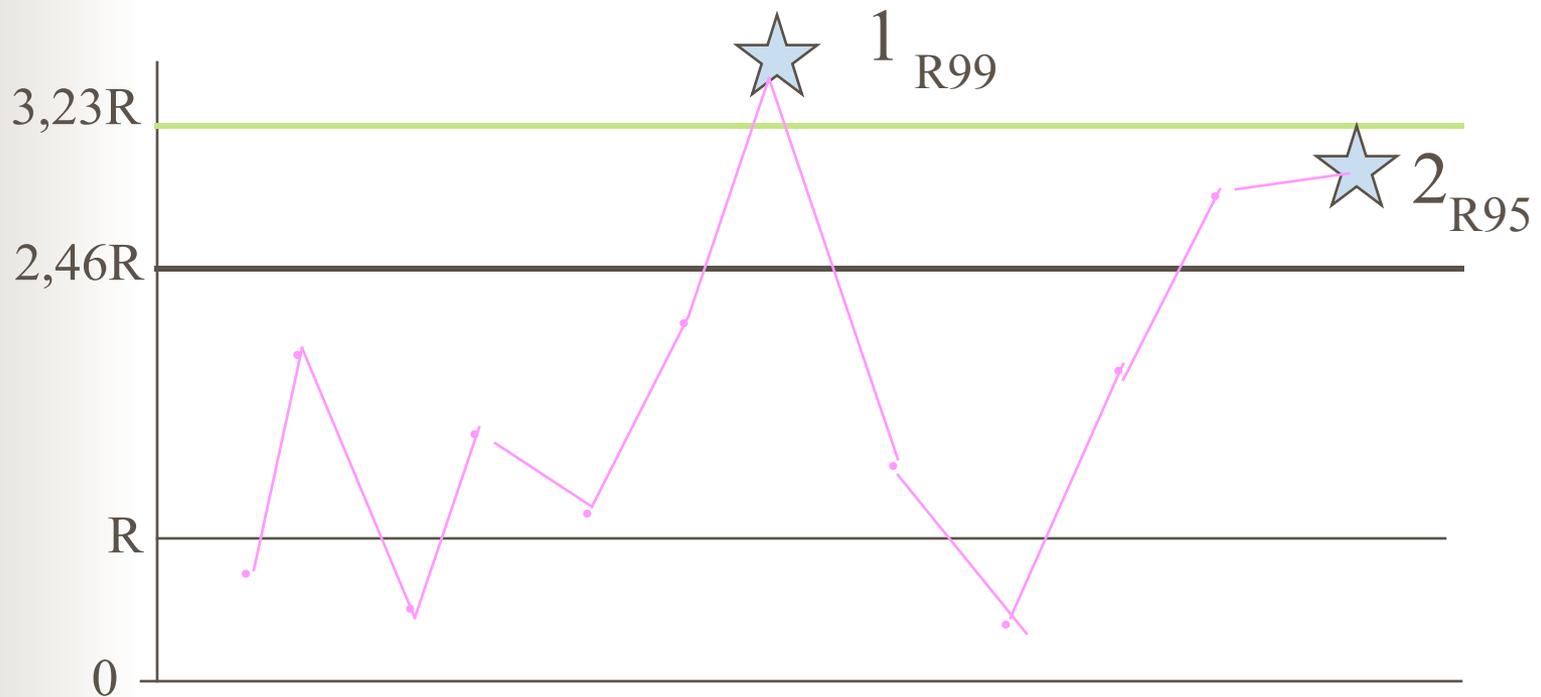
- Отбирают 20 проб и проводят по два параллельных исследований
- Для каждой пробы рассчитывают величину относительного размаха (R_i) между первым значением показателя (X_1) и вторым (X_2) по формуле

$$R_i = \frac{2 \times |X_1 - X_2|}{X_1 + X_2} \times 100\%$$

- Из полученных 20 значений ($R_{1,2,\dots,20}$) рассчитывают среднее арифметическое значение □ R .
- Рассчитывают контрольные пределы:

для 95% границы - □ $R \cdot 2,46$
для 99% границы - □ $R \cdot 3,23$

Контрольная карта по дубликатам





Контроль правильности по

ежедневным средним

- Обследуемый контингент должен быть достаточно однородным
- При смене обследуемого контингента значения средних по этим дням не учитываются
- Даже один сильно патологический вариант может существенно изменить среднее значение, поэтому в расчет должны приниматься только значения, укладывающиеся в диапазон усреднения
- Пределы усреднения устанавливаются произвольно (обычно диапазон нормы или 1,2 - 2,0 раза шире его)



Контроль правильности по

ежедневным средним

- Диапазон усреднения не должен быть слишком узким (снижается чувствительность метода) и чрезмерно широким (большой разброс средних изо дня в день)
- Минимальное количество усредняемых ежедневно результатов должно быть не менее 15 (оптимально 50 -70)
- Большая часть пациентов должна иметь результаты в области усреднения
- Из-за необходимости обработки больших массивов данных желательно проводить автоматизированный контроль



Контроль правильности осуществляется:

- Если результаты исследований контрольного материала вышли за пределы $\pm 2S$.
- При налаживании нового метода.
- При использовании новой измерительной аппаратуры, новой партии реактивов и т.д.

Тест Лорда

$$L = \frac{\bar{X} - \mu}{X_{\max} - X_{\min}}$$

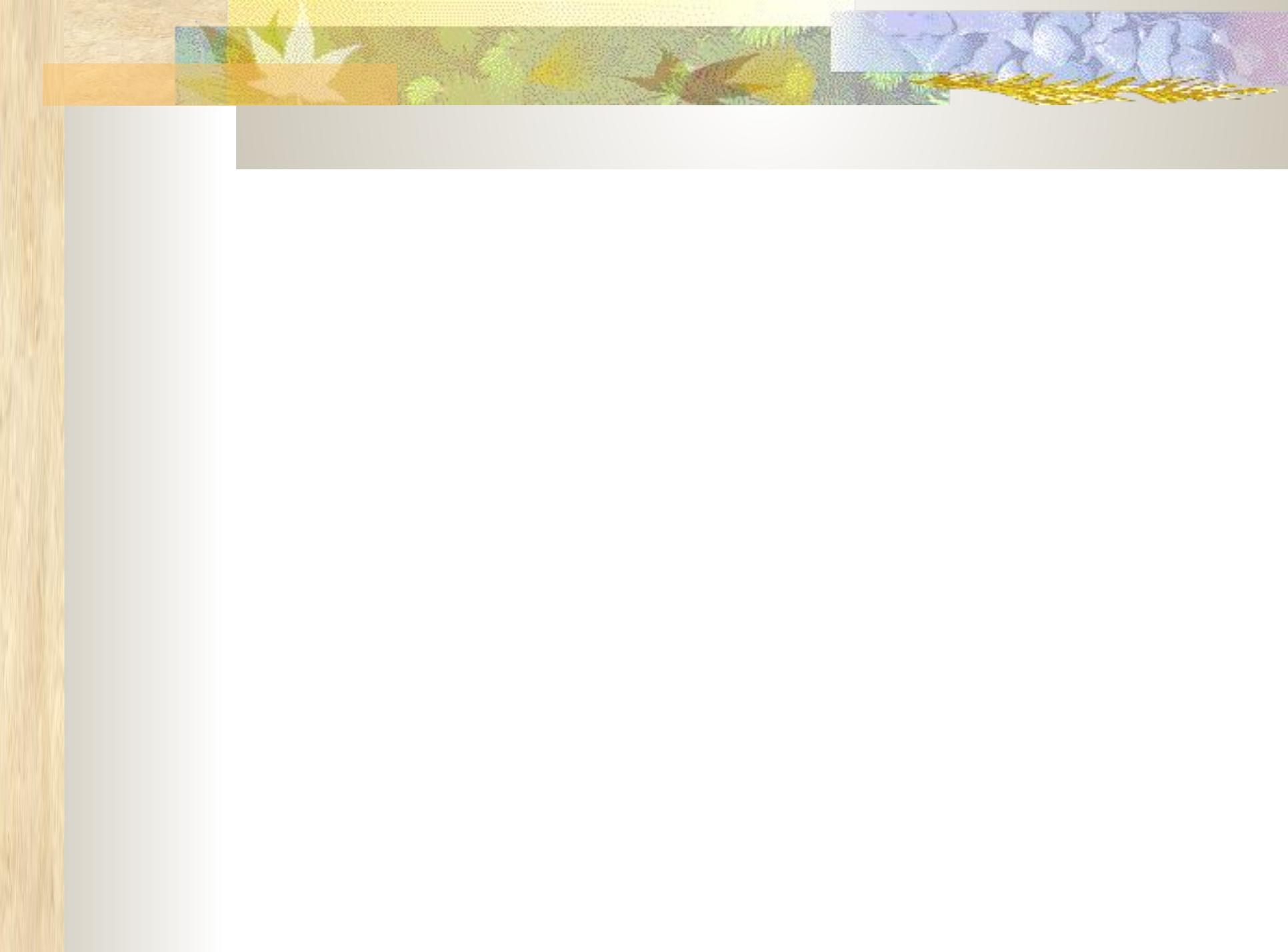
Где \bar{X} - средняя арифметическая величина аналитической серии

X_{\max} - максимальный результат аналитической серии

X_{\min} - минимальный результат аналитической серии

μ - паспортные данные КМ

Тест Лорда должен быть меньше или равен 0,23





Систематическая погрешность

Характеризует **правильность** измерений, которая определяется степенью совпадения среднего результата повторных измерений контрольного материала (\bar{X}) и установленного значения вд измеряемой величины.

Разность между ними называется **величиной систематической погрешности** или **смещением, сдвигом**.

Относительная систематическая погрешность (В)

рассчитывается по формуле:

$$B = \frac{\bar{X} - y3}{y3} \times 100\%$$



Коэффициент вариации (CV)

Рассчитывается по формуле:

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100\%$$

Где S - среднеквадратическое отклонение

□ \bar{X} - среднее арифметическое значение результатов
 n измерений

Построение контрольной карты

- В течение 20 рабочих дней (без перерыва) производят исследование контрольного материала, предназначенного для текущего контроля (2-3 параллели)
- Из полученных 20 результатов рассчитывают:
 - среднюю арифметическую величину \bar{X} ,
 - среднее квадратическое отклонение S ,
 - контрольные пределы: $\bar{X} \pm 1S$, $\bar{X} \pm 2S$,
 $\bar{X} \pm 3S$
- Если среди результатов есть значения, выходящие за пределы $\pm 3S$, то его отбрасывают и проводят еще одну

Допустимый предел ошибки (ДПО)

$$\text{ДПО} = \frac{1}{8} \times \frac{N_{\max} - N_{\min}}{N_{\text{ср.}}} \times 100$$

Критерий Т:

$$T = \frac{|X_{\text{сомн.}} - \bar{X}|}{S}$$

для $n=10$ $T < 2.29$

для $n=20$ $T < 2.62$



Правила работы с контрольными материалами для гематологических исследований и исследований мочи приводятся в приложениях 2 и 3 приказа МЗ СССР от 23.04.1985 №545, коагулологических исследований - в методических рекомендациях Минздрава России, утвержденных в 1993г.



Как пройти обучение?

- На кафедре клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии последипломного образования проводится цикл тематического усовершенствования **«Контроль качества лабораторных исследований»**.
- Продолжительность – 1 неделя.
- Заявки направлять по адресу: 125424 Москва, а/я 32, кафедра клинической лабораторной диагностики
- Тел/факс (095) 945-82-22



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!