

**Актуальные вопросы
контроля качества
клинико-биохимических
исследований**

Контроль качества Определения:

создание и регулярное
осуществление системы
мероприятий для выявления и
предотвращения недопустимых
погрешностей, которые могут
проявиться в процессе
выполнения лабораторных
исследований.



Цель клинико-лабораторных исследований

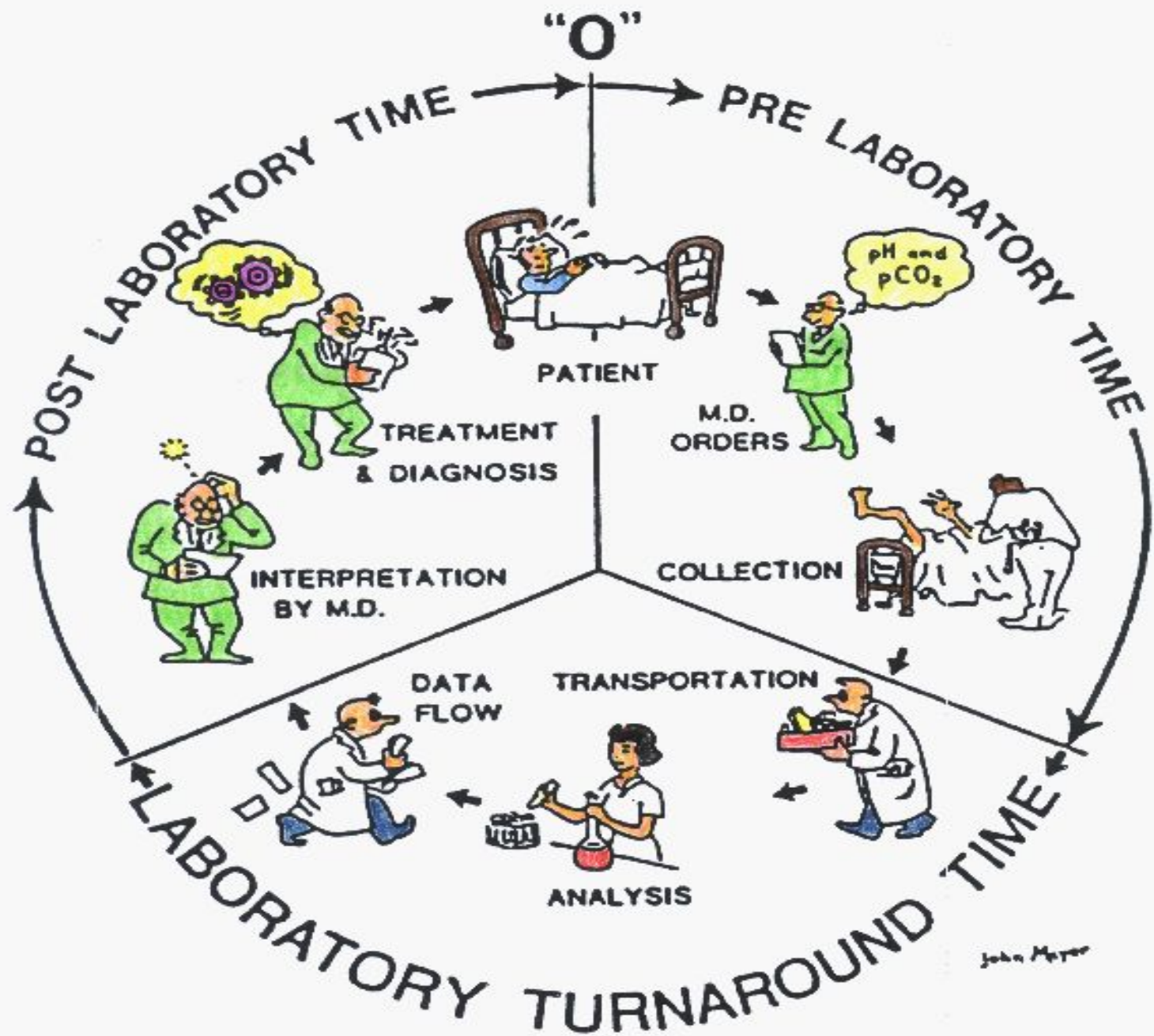
- Обеспечение адекватной прогностически ценной и точной информацией о состоянии больного, для принятия врачом клинического решения (постановка диагноза, формирование алгоритма лечения, контроль терапии)

Качество клинико-лабораторных исследований

- это правильно и своевременно назначенный тест для нуждающегося в нем пациента, выполненный на достаточном аналитическом уровне с необходимой информацией для его интерпретации.

Этапы клинико-лабораторного анализа





John Meyer

Распределение ошибок

47 % ошибок совершается на
преаналитическом этапе;

10 % ошибок приходится на
аналитический этап;

43 % ошибок может допускаться
на постаналитическом этапе

ВО

Анал

из

ЛЬ

клин

ичес

НО

кой

Й

Подарт

отовны

ка и

пацназн

ентажен

ие

забисл

редов

доанпий

авка

мате

Диаг

ноз

и

лече

ниенте

рпре

таци

я

резу

льта

тов

Изм

ере

ние

ана



В

Л

Н

Й

Сум
ма
всех

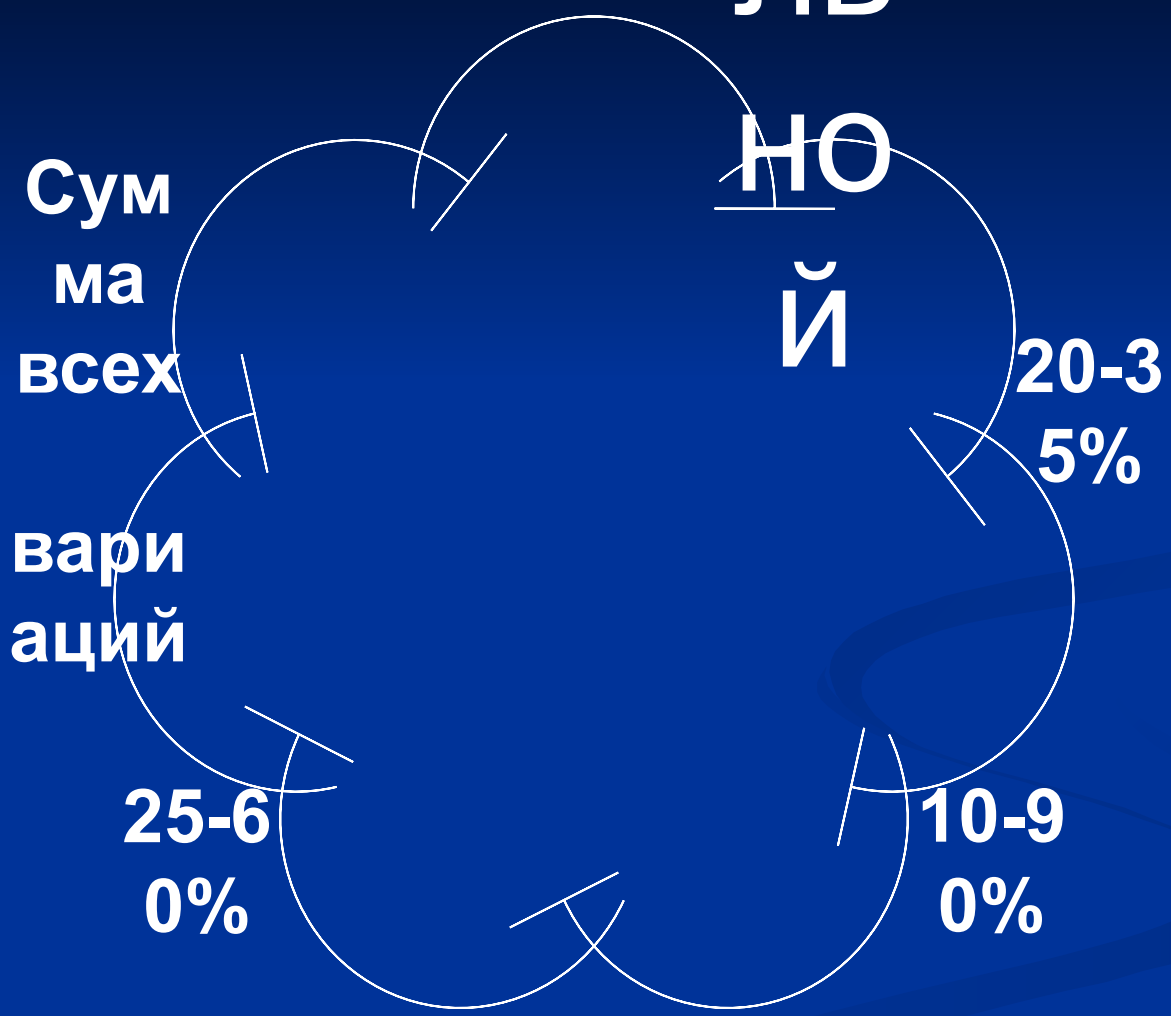
вари
аций

20-3
5%

25-6
0%

10-9
0%

5-2
5%



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Изм
ере
ние
ана



Аналитический этап

- Контроль аналитического качества - это, прежде всего, оценка результатов измерений контрольных образцов.
- Определяются:
- Абсолютная погрешность - отклонение среднего значения измерений от истинного (аттестованного) значения. (В)
- Относительная погрешность - разброс значений вокруг среднего, характеризуется стандартным отклонением (S), или вариацией (CV).

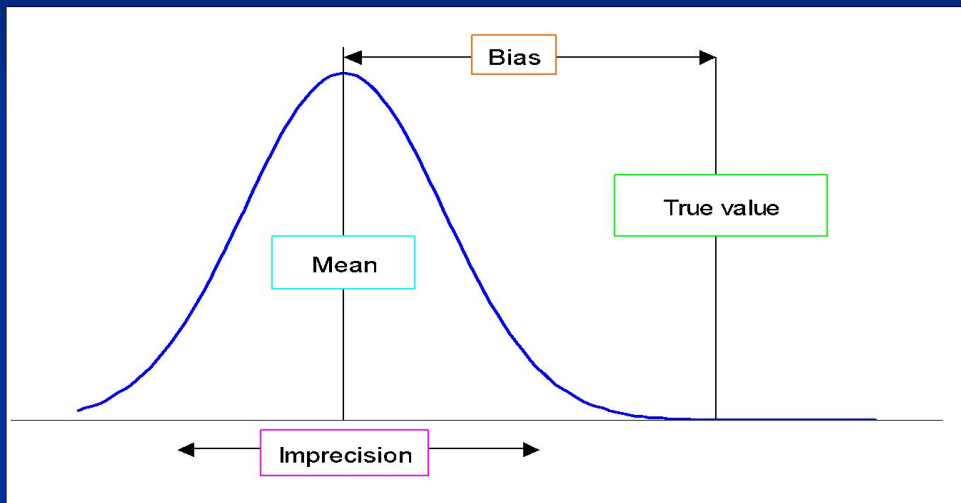
Требования к аналитическому качеству



Допускаемая случайная аналитическая ошибка
(коэффициент вариации, в %):

$$CV_a < 0,5 CV_I, \text{ где}$$

CV_a – коэффициент аналитической вариации,
 CV_I – коэффициент биологической индивидуальной вариации.



Допускаемая аналитическая погрешность
(случайная + систематическая = В (смещение %))

$$B \text{ (bias)} < 0,25 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

где: CV_G - коэффициент биологической групповой вариации.

Нормативные показатели аналитического качества

Анализируемый компонент	V, %
Калий	2 %
Кальций	2 %
Альбумин	3 %
Общий белок	3 %
Железо	5 %
Креатинин	5 %
Мочевина	7 %
Триглицериды	7 %
Билирубин	10 %
Альфа-амилаза	10 %

Реальные показатели аналитического качества

Аналиты	$CV_{\text{макс.}}, \%$	$B_{\text{макс.}}, \%$	$TE_{\text{макс.}}, \%$	$CV_{\text{н}}, \%$
Кальций	1,4	1,3	3,6	2
Общий белок	2,0	1,8	5,2	3
Калий	2,4	1,8	5,8	2
Билирубин	6,0	5,7	15,5	10
Мочевина	9,2	8,3	23,5	7
Триглицериды	10,5	10,7	27,9	7
АЛТ	12,2	12,0	32,1	10

Причины вариаций аналитического этапа

- Конечная вариация определяется как вероятностная сумма (среднеквадратическая) вариаций всех этапов, причем погрешности начальных этапов, не могут быть компенсированы на последующих этапах, и входят как аргументы в формирование погрешности следующих этапов:
- $V = f(V_1 + V_2(V_1) + V_3(V_1, V_2) \dots V_n(V_1 \dots V_{n-1}))$

Составляющие вариаций аналитического этапа

- **вариации:**
- измерительного и вспомогательного оборудования
- качества дистиллированной воды,
- подготовки проб и реагентов,
- температуры оборудования и в лаборатории,
- **дозирования,**
- инкубации,
- перемешивания

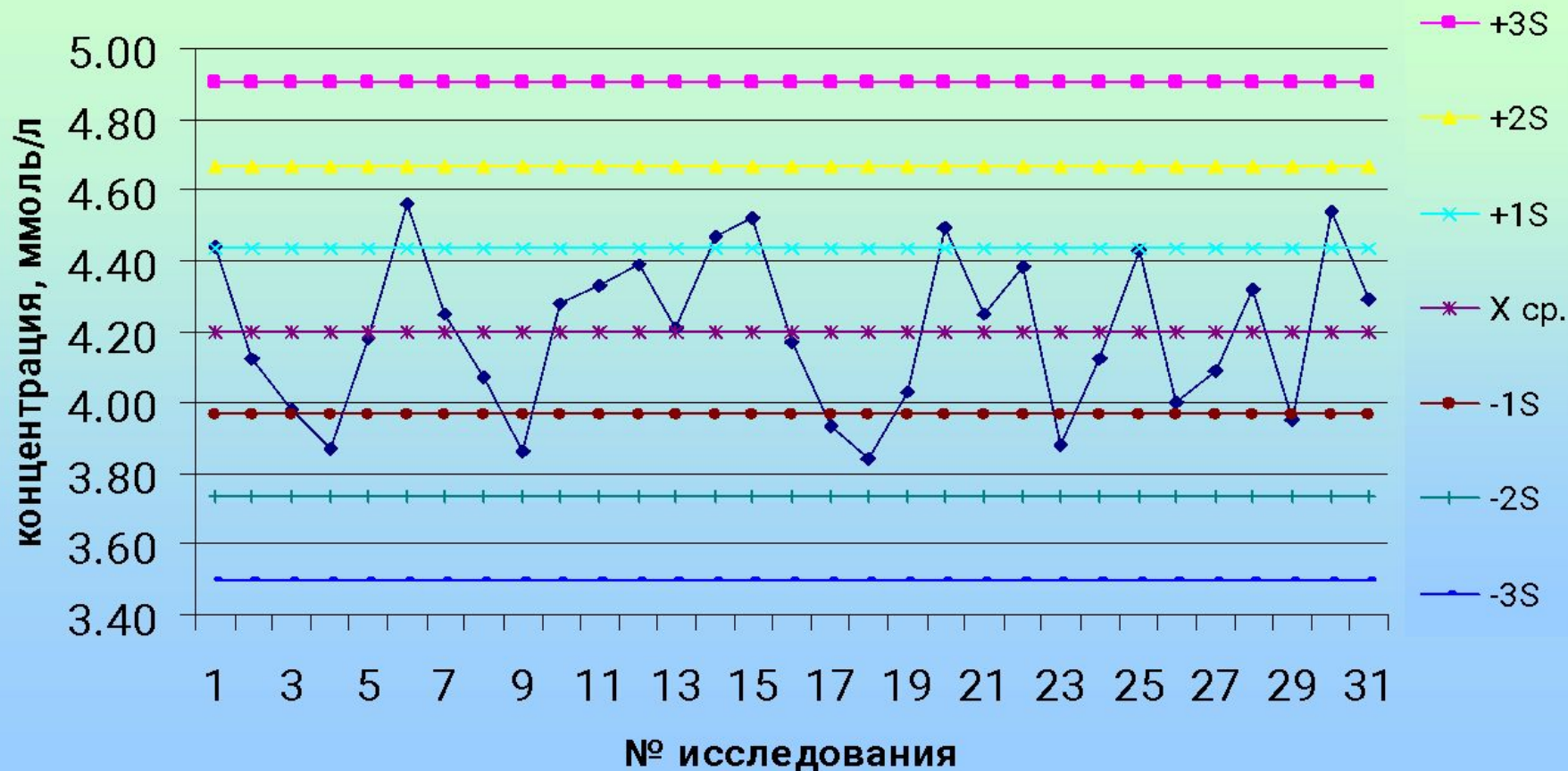
Вариации при дозировании пипеточными дозаторами

Диапазон объемов дозирования, мкл	Вариация (максимальное значение)
0,5 ... 5	8% - 15%
5 ... 50	3% - 7%
20 ... 200	1% - 2%
100 ... 1000	1,5 % - 0,5%
1000 ... 5000	$\pm 0,3\%$

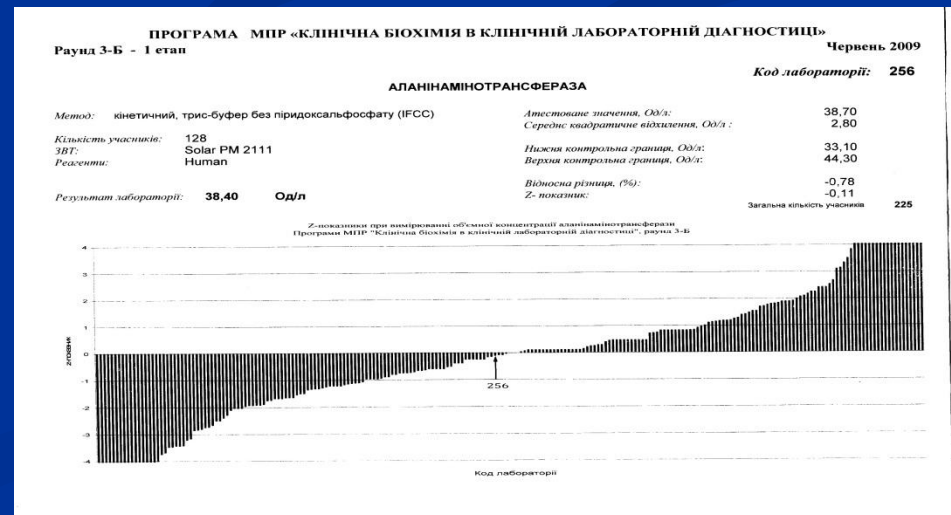
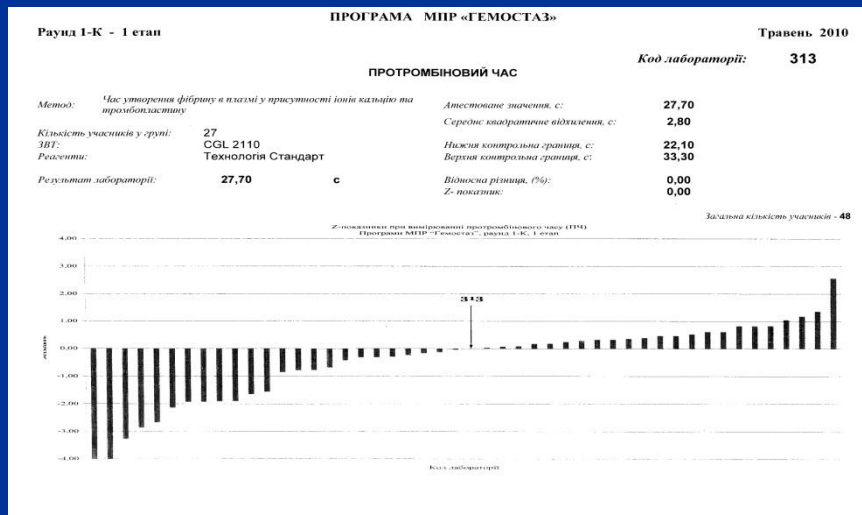
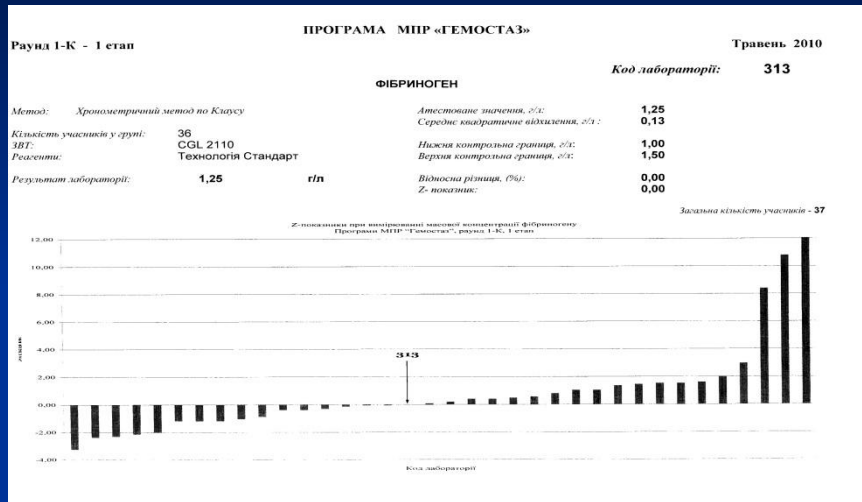
Оценка результатов измерений контрольных образцов

Для систематического оперативного слежения за стабильностью аналитической системы по результатам исследования контрольных проб используются контрольные карты (карты Levey-Jennings).

Холестерин, ммоль/л



Межлабораторная сверка



Первоочередные задачи повышения аналитического качества.

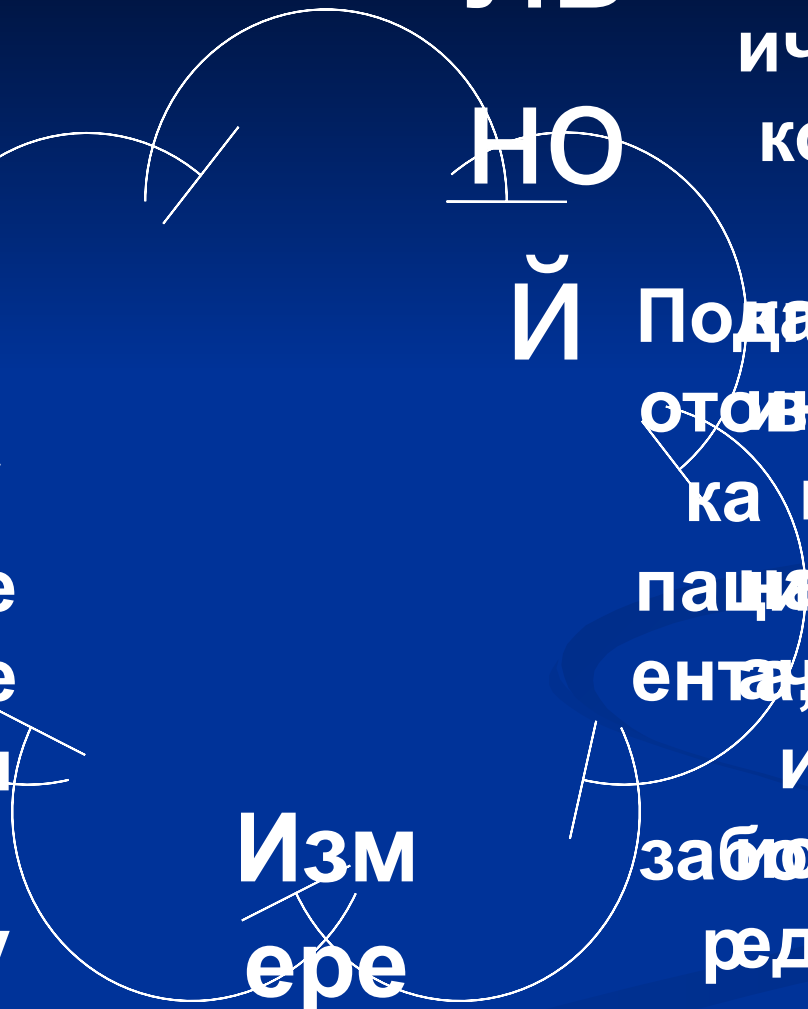
- Применение - полного компьютерного контроля всей деятельности КДЛ (менеджмент в соответствии с ISO 9001:2000 и др.)
- Стандартизация технологических процессов и диагностической деятельности лаборатории (ISO 15189:2003 и др.).
- Оптимизация технологического процесса: консолидация и интеграция
- Высокий уровень автоматизации исследований;
- Функционирование систем внутреннего и внешнего контроля качества исследований

ВО
Анал
из
ЛЬ
клин
ичес
кой
НО

Диаг
ноз
и
лече
ние
инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Й
Подарт
отовны
ка и
пац
назн
ента
жен
ие
заб
исл
редов
до
аний
авка
мате

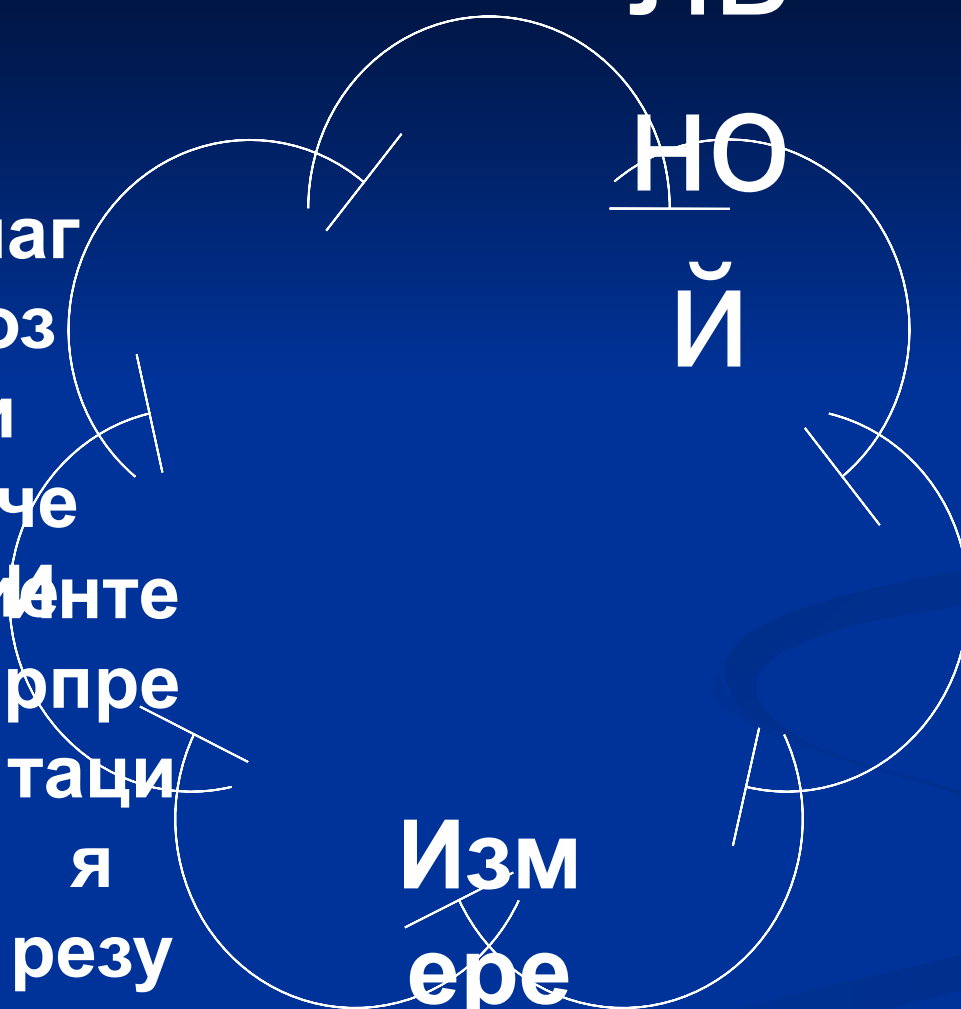
Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние
инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Изм
ере
ние
ана



ВО
ЛЬ
НО
Й

Диаг
ноз
и
лече
ние

Инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Изм
ере
ние
ана



Постаналитический этап внутрилабораторная часть

- оформление бланка с результатом,
- оценка (валидация) результата,
- своевременное доведение результата до сведения лечащего врача,
- использование результата в диагностическом процессе.

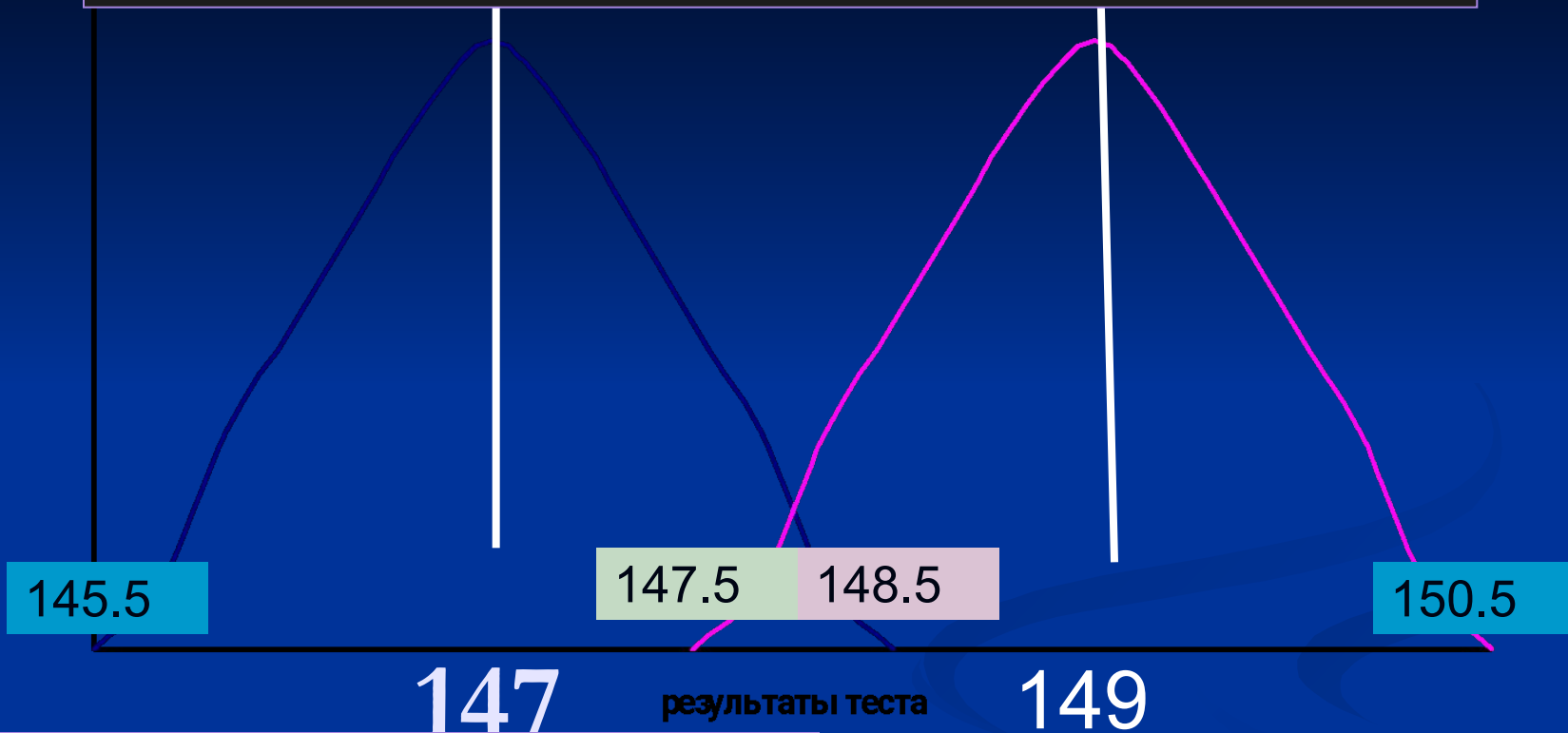
Постаналитический этап

внутрилабораторная часть

Валидация результата – основной элемент внутрилабораторной части постаналитического этапа

Проверка квалифицированным лабораторным специалистом результата анализа на предмет его аналитической достоверности, биологической вероятности или правдоподобия, а также сопоставления каждого результата с референсными интервалами.

Изменения НЕ значимы

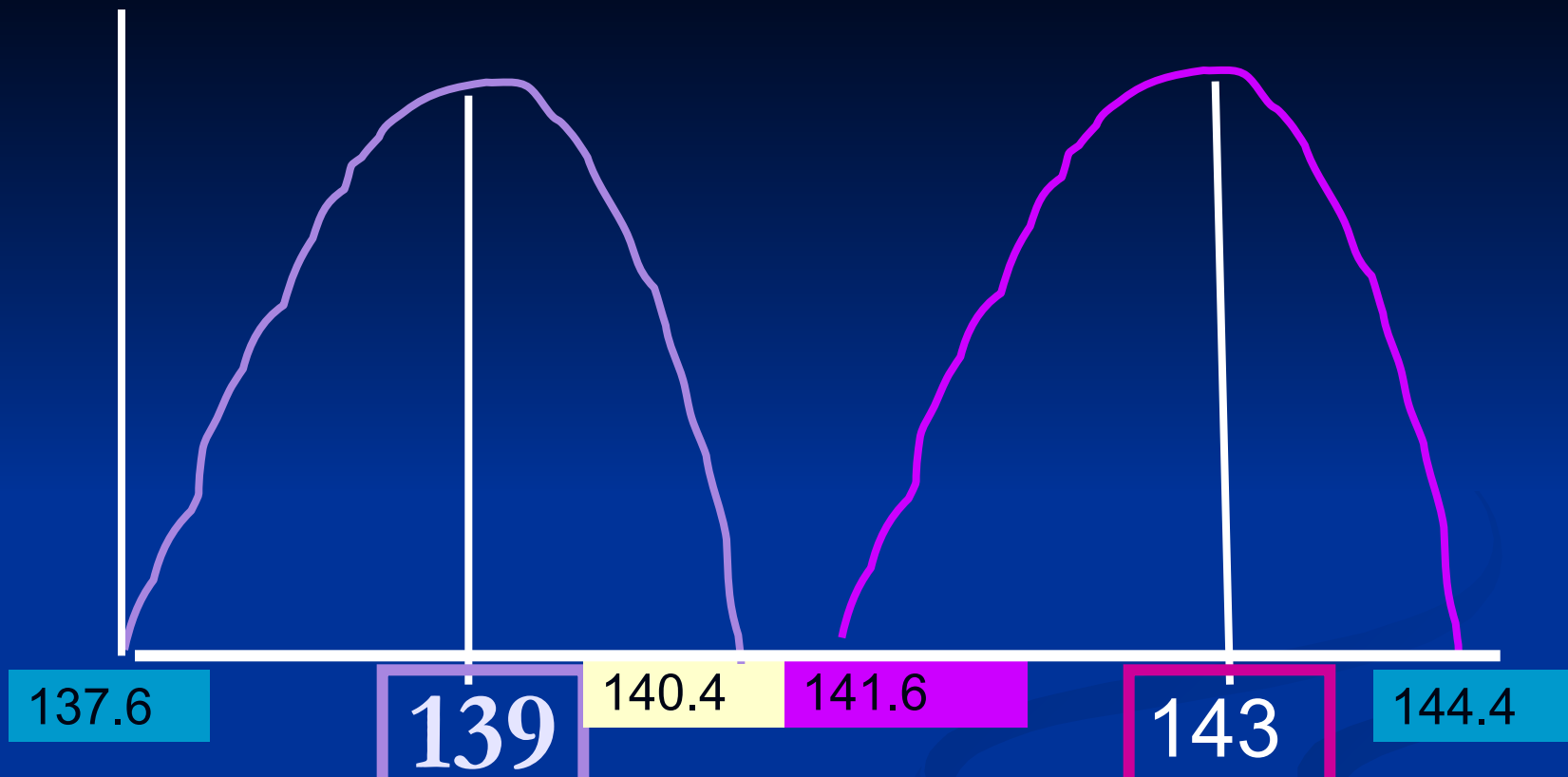


Нормальный диапазон: 135-148 ммоль/л

Na CVa = 1%

1% от 147 ~ 1.5,
т.е. диапазон значений
расширяется: 145.5 – 148.5

1% от 149 ~ 1.5,
т.е. диапазон значений
расширяется: 147.5 – 150.5



Изменения значимы

1% от 139 ~ 1.4,
т.е. диапазон значений
расширяется: 137.6 –
140.4

1% от 143 ~ 1.4,
т.е. диапазон значений
расширяется: 141.6 –
144.4

Учет особенностей метода

АТТЕСТАТ				
Контрольная сыворотка "Биоконт С"				
Серия № 353/32 Годен до 10.99.				
Параметр	Единицы измерения	Среднее значение	Интервал	Метод определения
1. Аланинаминотрансфераза	ммоль/мл*час	0,71	0,57-0,86	Рейтмана-Френкела, по конечной точке, 37°С, с 2,4-динитрофенилкарбазоном
	Е/л	11,9	9,5-14,3	
	Е/л	15,8	12,6-19,0	УФ-кинетика (ФС), без параксоальфата
	Е/л	11,7	9,4-14,0	УФ-кинетика (DGKC), P=1,33
2. Альбумин	г/л	29,9	26,9-32,9	С бромрезоловым зеленым, унифицированный, буфер: ацетат
		23,2	20,4-26,0	С бромрезоловым зеленым, буфер: сукцинат (DGKC)
3. Альфа-амилаза	Е/л	288	238-357	УФ-кинетика, субстрат: ЕРС-Мальтотриоза, P=1,41
4. Аспартатаминотрансфераза	ммоль/мл*час	0,85	0,68-1,02	Рейтмана-Френкела, по конечной точке, 37°С, с 2,4-динитрофенилкарбазоном
	Е/л	14,2	11,4-17,1	
	Е/л	15,6	12,5-18,7	УФ-кинетика (ФС), без параксоальфата
	Е/л	10,4	8,3-12,5	УФ-кинетика (DGKC), P=1,44
5. Белок общий	г/л	56,8	51,1-62,5	Биуретовый метод
6. Билирубин общий	ммоль/л	34,7	27,8-41,7	Метод Эдрессека-Гофа
		32,5	26,0-39,0	Метод DOP
7. Гамма-глутамилтрансфераза	Е/л	19,7	15,8-23,6	с L-α-кетимин-р-нитроанилином (DGKC) P=1,33
8. Глюкоза	ммоль/л	16,1	14,4-17,9	Глюкооксидазный метод
9. Железо	ммоль/л	16,7	15,1-18,4	С ферроном, без дегидрогеназы
10. ЖСС *	ммоль/л	42,7	34,1-51,2	С ферроном, без дегидрогеназы
11. Калий	ммоль/л	8,6	7,3-9,9	Пламенная фотометрия, ионоселективный электрод
12. Кальций	ммоль/л	1,83	1,61-2,04	С ортокрезофтальдиформилсоединением
		2,07	1,87-2,28	с метилтиомоловым голубым
13. Креатинин	ммоль/л	169	145-192	Метод Яйфа, кинетика, без дегидрогеназы
		193	165-220	Метод Яйфа, с дегидрогеназой
14. Креатин-фосфокиназа	Е/л	687	581-783	УФ-кинетика, с N-метилметилом и NADPH, ПСС
		593	510-676	УФ-кинетика, DGKC, P=1,56
15. Лактат-дегидрогеназа	Е/л	1806	1382-1832	УФ-кинетика
		1199	1031-1368	интервал
16. Магний	ммоль/л	0,91	0,78-1,04	С аспонатом
17. Мочевая кислота	ммоль/л	358	308-408	С фосфино-вольфрамовым реактивом
		351	302-400	увеличенный метод
18. Мочевина	ммоль/л	7,65	6,78-9,72	С диантиминосоединением
		8,54	7,34-9,74	Увеличенный, УФ-метод
19. Натрий	ммоль/л	121	114-128	Пламенная фотометрия, ионоселективный электрод
20. Триглицериды	ммоль/л	0,46	0,41-0,51	Фотометрически
21. Фосфор неорганический	ммоль/л	2,37	2,13-2,61	С малакитовым зеленым
		2,29	2,06-2,52	УФ-метод
22. Холестерин общ.	ммоль/л	2,72	2,45-2,99	Фотометрически
23. Щелочная фосфатаза **	Е/л	106	81-131	С нитрофенилфосфатом, буфер: ацетилованная (DGKC)
		61,4	52,8-70,0	УФ-метод
		39,5	34,0-45,0	С диантиминосоединением, буфер: ацетат

Критерии - Актуальность значений проводилась в ТОО "Диагност-КНИ" при Кардиологическом научном центре.
 * - Ф-фактор пересчета активности ферментов на 37°С.
 - ЖСС - Железосвязывающая способность сыворотки.
 - Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) = ЖСС + Железо
 ** При определении щелочной фосфатазы контрольную сыворотку выдерживать после растворения 2 часов при комнатной температуре.



Значения для диагностирования инфаркта миокарда

Температура	25°С	30°С	37°С
1. Общая СК			
Мужчины	10-80 У/л	15-125 У/л	24-190 У/л
Женщины	10-70 У/л	15-110 У/л	24-170 У/л
2. СК-МВ	□ 10 У/л	□ 16 У/л	□ 25 У/л
3. СК-МВ активность определяется в пределах 6%-25% от общей активности СК			

21. Фосфор неорганический	ммоль/л	2,37
		<u>2,29</u>
22. Холестерин общ.	ммоль/л	<u>2,72</u>
23. Щелочная фосфатаза **	Е/л	106
		<u>61,4</u>
		39,5

**Содержание креатинина (мкмоль/) в
контрольной сыворотке Лионорм GUM P
в зависимости от метода определения**

По Jaffe, без депротенинирования, калибровка, компенсирующая позитивные интерференции	292	238-346
По Jaffe, без депротенинирования, калибровка с сывороточным калибратором	301	247-355
По Jaffe, без депротенинирования, калибровка с водным стандартом	421	346-496
Энзиматически	315	258-372

Элементы терминологии

Основной мерой случайной ошибки в выборках
служит

95% доверительный интервал (95% ДИ):

В случае нормального распределения: дисперсия
(среднеквадратическое отклонение, стандартное
отклонение)

Это диапазон значений, в котором с 95%
вероятностью находится истинное популяционное
значение какого-либо параметра

Исследование методов диагностики

Основное правило диагностических тестов

НЕ существует метода диагностики,
который бы давал

100% истинно-положительный и 100%
истинно-отрицательный результат.

Исследование методов диагностики

ВСЕ методы диагностики отличаются
разной степенью точности.

Самый точный из известных методов
признается «золотым стандартом» или
референтным диагностическим методом.

Оценка точности
Самые распространенные
критерии точности
диагностического метода:

Чувствительность

Специфичность

Оценка точности

Чувствительность (*sensitivity, Se*) -

это процент истинно-положительных результатов, то есть:

Найденные тестом истинно-больные

Всего истинно-больных обследовано

Оценка точности

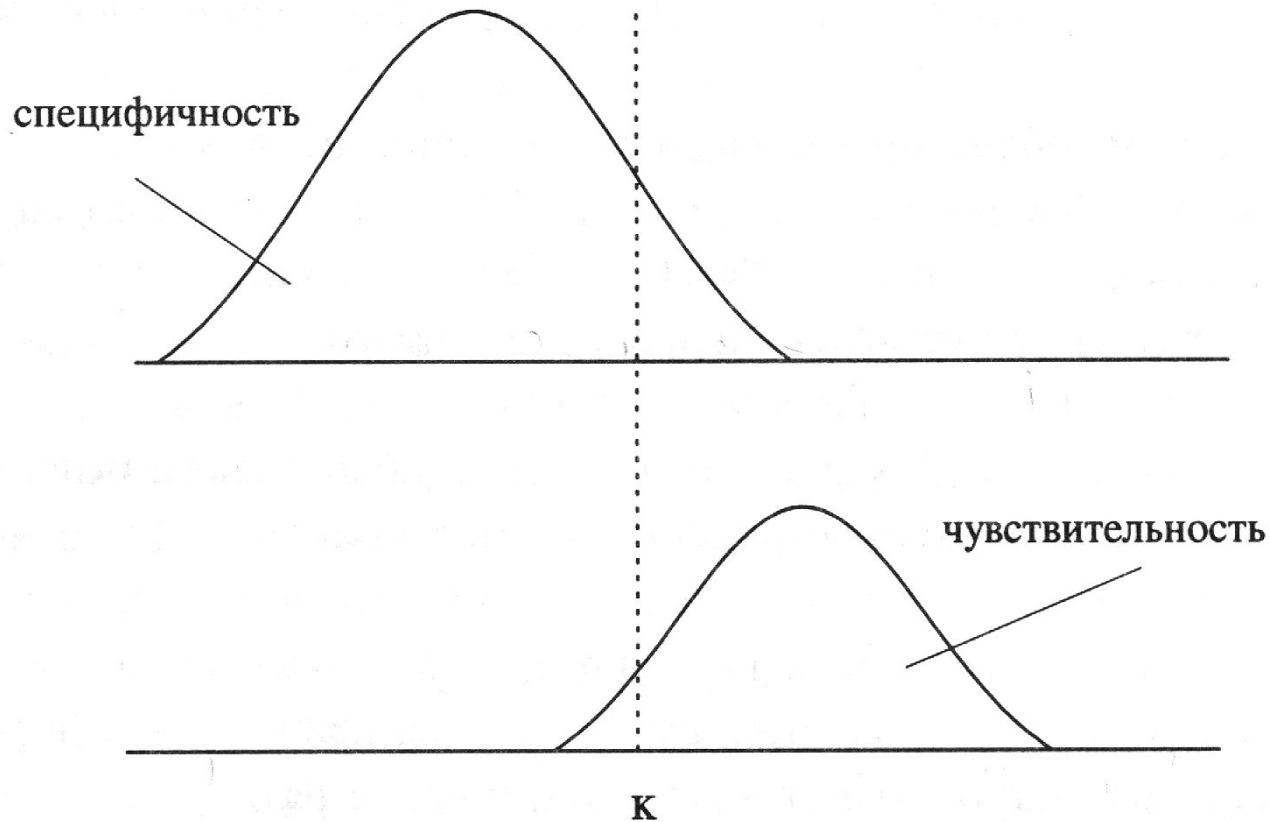
Специфичность (specificity, Sp) –

это процент истинно-отрицательных результатов, то есть:

Найденные тестом истинно-здоровые

Всего истинно-здоровых обследовано

Оценка точности



Связь чувствительности и специфичности. Верхняя кривая характеризует распределение среди здоровых лиц, нижняя - среди больных.

Оценка точности

	Болезнь	Болезни нет
Положительный результат теста	Истинно положительный (a)	Ложно положительный (b)
Отрицательный результат теста	Ложно отрицательный (c)	Истинно отрицательный (d)

Ситуация	Ошибка	
	Первого рода:	Второго рода
Обозначение ошибки	α	β
Значимость	0,05 ; высоко значимо при 0,01	0,2
Применение в диагностической практике	Ложноположительное решение	Ложноотрицательное решение
Отношение к диагностической чувствительности метода	Непрямое	Чувствительность
Отношение к диагностической специфичности метода	Специфичность	Непрямое
Испытание способа лечения	Неэффективное названо эффективным	Эффективное названо неэффективным
Принятие решения о проведении лечения	Не лечить , хотя в действительности лечение могло бы быть эффективным	Лечить , хотя в действительности лечение неэффективно

Оценка точности

Другими методами оценки
точности являются:

Отношения правдоподобия для
положительного (ОП+) и
отрицательного (ОП-) результатов
теста.

Оценка точности

Отношение правдоподобия – это шансовый показатель.

ОП+ показывает, во сколько раз вероятней получить истинно-положительный результат, чем ложно-положительный.

ОП- показывает, во сколько раз вероятней получить ложно-отрицательный результат, чем истинно-отрицательный.

Оценка точности

Насколько полезны
чувствительность, специфичность
и отношения правдоподобия на
практике?

врачу важно знать, насколько
вероятен диагноз (или его
отсутствие) ДО и ПОСЛЕ
проведения диагностического
приема.

Оценка точности

Вероятность того, что к Вам придет
пациент с каким-либо
заболеванием
(претестовая вероятность)

-

это просто распространенность
заболевания.

Она известна ДО обследования.

Оценка точности

Вероятность того, что заболевание у пациента действительно есть ПОСЛЕ получения положительного результата обследования -

посттестовая вероятность
(прогностическая ценность
положительного результата),

которая зависит от:

- Точности диагностического теста
- Распространенности

Оценка точности

Прогностическая ценность
положительного результата (PPV)
- вероятность заболевания у
человека с положительным
результатом теста

$$PPV = \frac{\text{Чувствительность} \times \text{Распространенность}}{(\text{Чувст} \times \text{Распр}) + (1 - \text{Спец}) \times (1 - \text{Распр})}$$

Оценка точности

Таким образом, зная чувствительность, специфичность (или ОП) теста и распространенность заболевания, можно рассчитать PPV.

Чем выше прогностическая ценность положительного результата, тем выгоднее проводить тест.

Оценка точности

Например: ($Ч=99\%$, $Сп=93\%$):

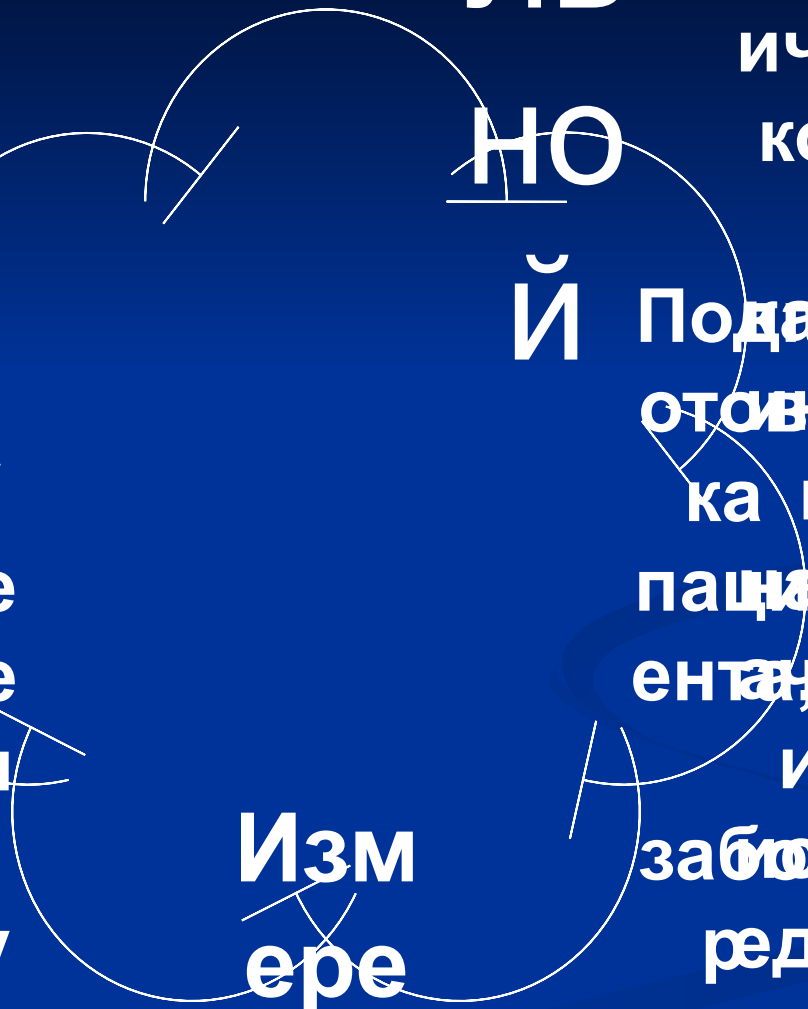
1. Распространенность = 10% ,
тогда PPV равна 58%
2. Распространенность = 50% ,
тогда PPV равна 93%
3. Распространенность = 1% , тогда
 PPV равна $12,5\%$

ВО
Анал
из
ЛЬ
клин
ичес
кой
НО

Диаг
ноз
и
лече
ние
инте
рпре
таци
я
резу
льта
тов

Й
Подарт
отовны
ка и
пац
назн
ента
жен
ие
заб
исл
редов
до
аний
авка
мате

Изм
ере
ние
ана



ВО

Анали

ЛЬ

ИЗ

КЛИН

ИЧЕС

КОЙ

НО

Й

Подарт

ОТОВНЫ

КА И

ПАЦИ

ЕНТА,

ИЕ

ЗАБИСЛ

РЕДОВ

ДОАНИЙ

АВКА

МАТЕ

Диаг

НОЗ

И

ЛЕЧЕ

НИТЕ

РПРЕ

ТАЦИ

Я

РЕЗУ

ЛЬТА

ТОВ

Изм

ере

НИЕ

АНА



ВО

Анали

из

ЛЬ

клин
ичес

НО

кой

Й

Пожарт

отсины

ка и

пазназн

ентачен

ие

забиссл

редов

доаний

авка

мата

Диаг

ноз

и

лече

ниенте

рпре

таци

я

резу

льта

тов

Изм

ере

ние

ана

ВО

Анали

ЛЬ

из

клин

ичес

кой

НО

Й

Подарт

ототонны

ка и

паци

ента,

ие

забисл

редов

доаний

авка

мате

Диаг

ноз

и

лече

ние

рпре

таци

я

резу

льта

тов

Изм

ере

ние

ана

ВО

Анали

из

ЛЬ

клин

ичес

НО

кой

Й

Подкарт

отсины

ка и

пазназн

ентачен

ие

забиссл

редов

доаний

авка

мата

Диаг

ноз

и

лече

ниенте

рпре

таци

я

резу

льта

тов

Изм

ере

ние

ана

ВО

Анали

ЛЬ

из

клин

ичес

кой

НО

Й

Подарт

отовны

ка и

пацназн

ентажен

ие

забисл

редов

довпий

авка

мата

Диаг

ноз

и

лече

ниенте

рпре

таци

я

резу

льта

тов

Изм

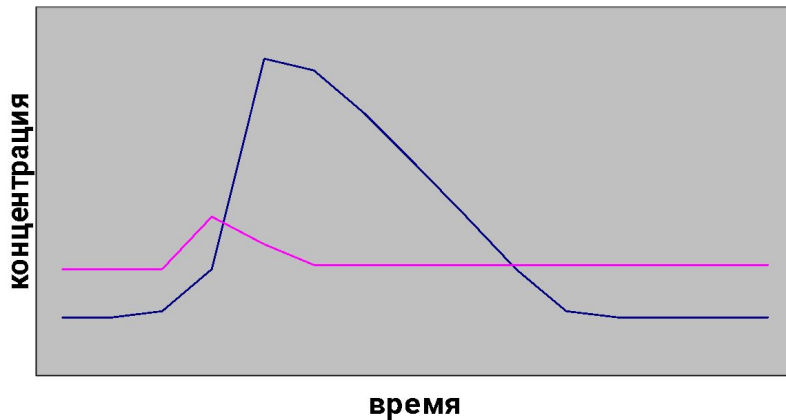
ере

ние

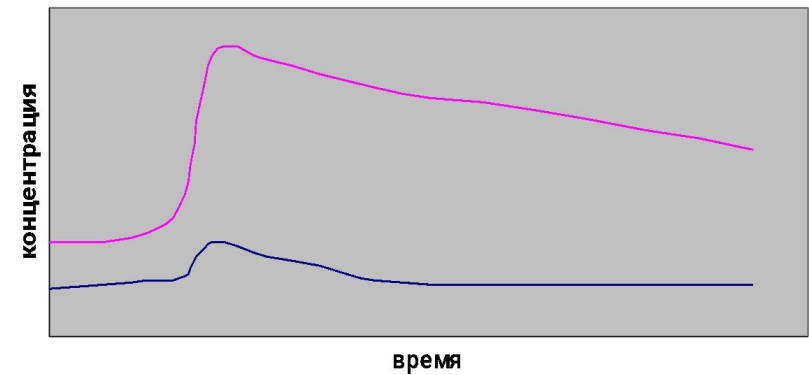
ана

Физиологические вариации

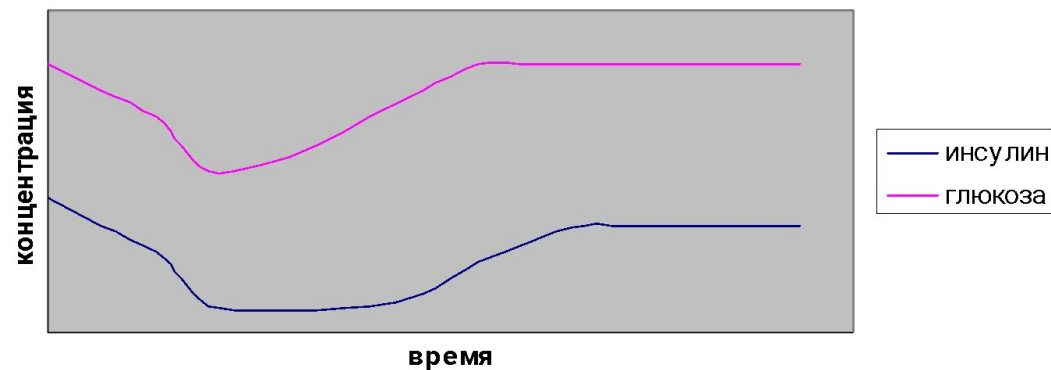
кривые изменения концентрации глюкозы и инсулина (здоровый человек)



кривые изменения концентрации глюкозы и инсулина (больной сахарным диабетом)



кривые изменения глюкозы и инсулина (при физической нагрузке)



Выбор метода

наибольший интерес представляет поиск такого метода диагностики, который бы без потерь точности (или с минимально допустимыми потерями) обладал бы:

- Малой стоимостью
- **Практической применимостью**
- Легкой воспроизводимостью
- Простой интерпретацией результата

Вариации, возникающие на стадии забора крови

Влияние подготовки пациента качество исследований	V, %
В положении стоя содержание аналитов повышается	5-15%
Наложение жгута на 2 минуты значительно снижает концентрацию пирувата	18%
Эмоциональный стресс	10%
Лекарства	40%
Суточные и иные биологические ритмы	До 500%
Физическая нагрузка	10%

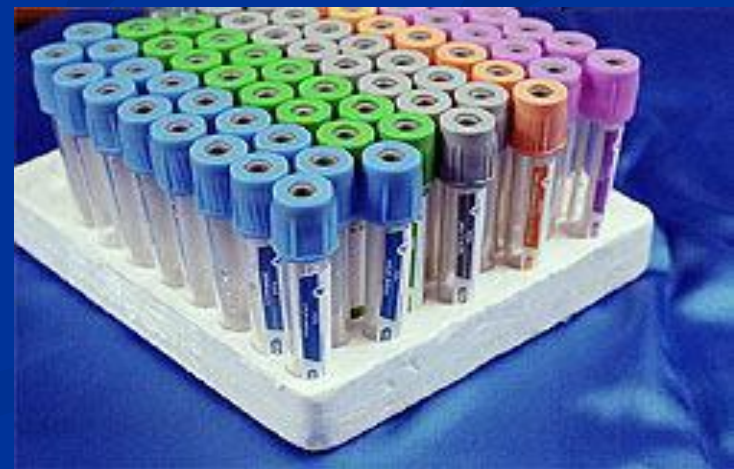
Рекомендация по подготовке пациента к забору крови

Большинство исследований крови проводится строго натощак. Следует помнить, что сок, чай или кофе, особенно с сахаром, - тоже еда. Допустимо пить воду. Желательно исключить из рациона жирное, жареное и алкоголь – за 1-2 дня до исследования. За 1 час до исследования необходимо воздержаться от курения, исключить физические нагрузки (бег, упражнения, подъем по лестнице), эмоциональное возбуждение. Следует отдохнуть в течение 10-15 мин, успокоиться.

Стандартизация условий забора крови

Вакуумные системы для забора крови

Использование вакуумных систем - необходимый шаг в создании стандартных условий взятия, транспортировки и хранения биологических проб пациентов



Транспортировка крови в лабораторию

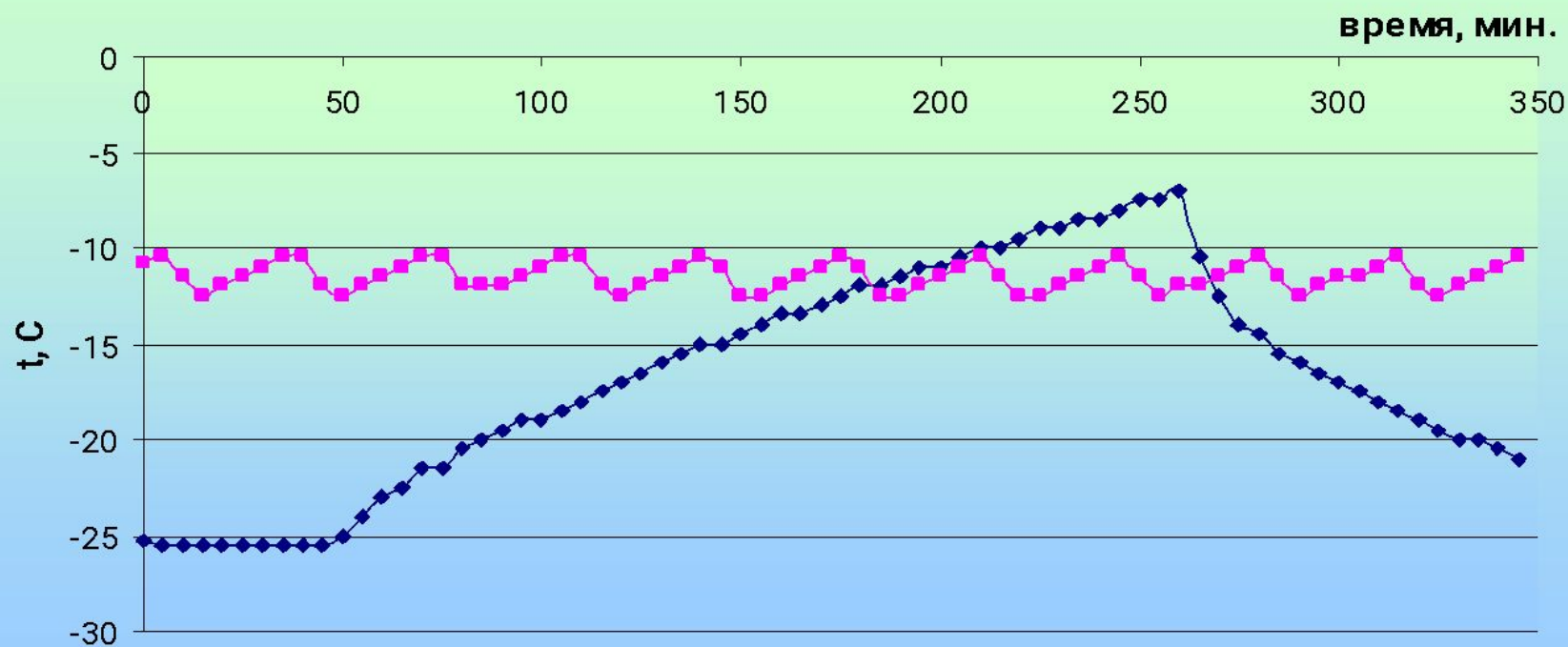
ДОСТАВИТЬ материал
(КРОВЬ) в
лабораторию в
СПЕЦИАЛЬНОМ
контейнере,
используя
хладогены, в
максимально
короткие сроки,
например:

- для глюкозы - в течение 20 мин;
- для ферментов, калия, натрия хлора – в течение 30 мин



Хранение образцов крови

Изменение температуры морозильных камер бытовых холодильников



Ошибки игнорирования влияния лекарственных препаратов на биохимические показатели

У 87% больных в
результате влияния
фармпрепаратов
возникают
различные
изменения крови.



Заключение

- Результат лабораторного исследования содержит в себе сумму всех ошибок и вариаций, имевших место на всех этапах клинико-лабораторного исследования.
- Правильное проведение аналитического этапа исследования невозможно без правильной постановки клинической задачи.
- Большинство ошибок происходит на преаналитическом этапе исследования.