

Допустимая общая ошибка определения аналита и методология Шесть Сигм в оценке и планировании аналитического качества.

Допустимая общая ошибка определения аналита и использование её в качестве стандарта аналитического качества в медицинских лабораториях.

Впервые концепция допустимой общей ошибки определения аналита (allowable Total Error, TEa) была предложена Д.О. Вестгардом в 1976 году на конференции Коллегии Американских Патологов [1,2]. Суть этой концепции заключается в комбинировании эффектов допустимой случайной (Random Error (RE)) и допустимой систематической (Bias) ошибок на результат измерения концентрации исследуемого аналита (См.рис 1). Математически, такая комбинация выражается следующим уравнением : $TEa = Bias + ZRE$, где Z- значение, обеспечивающее приемлемый доверительный интервал для RE. Как правило, RE выражают в виде коэффициента вариации (CV), а величину Z-значения берут 1,96, обеспечивая 95% доверительный интервал для RE. Тогда уравнение принимает следующий вид : $TEa\% = Bias\% + 1,96 \times CV\%$. При всех недостатках, привлекательность концепции допустимой общей ошибки определения аналита в качестве стандарта или требования к аналитическому качеству заключается в её практичности. В самом деле, работать с одним компонентом в виде (TEa) проще, чем с двумя, то есть отдельно с допустимой величиной систематической ошибки и отдельно с допустимой величиной случайной ошибки. Это, то же самое, что пользоваться одной банковской карточкой вместо двух, привязанных к одному банковскому счету.

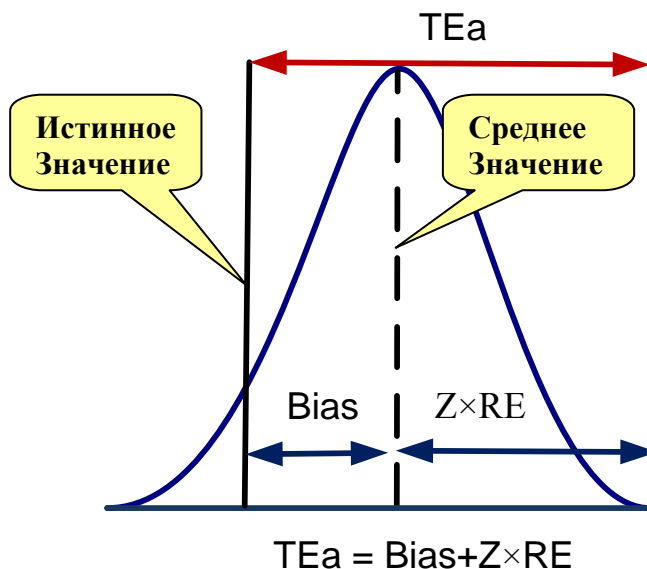


Рис 1. Концепция допустимой Общей Ошибки определения аналита (TEa). TEa рассматривается как сумма допустимой систематической ошибки (Bias) и допустимой случайной ошибки, умноженной на приемлемое Z-значение.

Многие требования к качеству, сформулированы в виде допустимой ошибки определения аналитов. Например, такие как требования к аналитическому качеству Федерального Медицинского Совета ФРГ (Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK))[4], критерии профицитного тестирования CLIA - 88 (США) [3] или стандарты качества на основе биологической базы данных, составленной Кармен Рикос и сотр.(Ricos et al.) [5]. Если же требования к аналитическому качеству выражены в виде допустимых величин случайной и систематической ошибок, то можно, используя приведенное здесь выше уравнение, рассчитать величину и допустимой ошибки определения.

Методология Шесть Сигм.

Автором концепции методологии Шесть Сигм является инженер по обеспечению надежности компании моторола (Аризона,США) Бил Смит (1929-1993гг). Суть концепции заключается в статистической зависимости между **способностью процесса (сигма-значение Z)**, **сложностью единицы (продукта)**, и **количеством дефектов**, которая отображается в виде Сигма Шкалы. (Рис.2) [6].

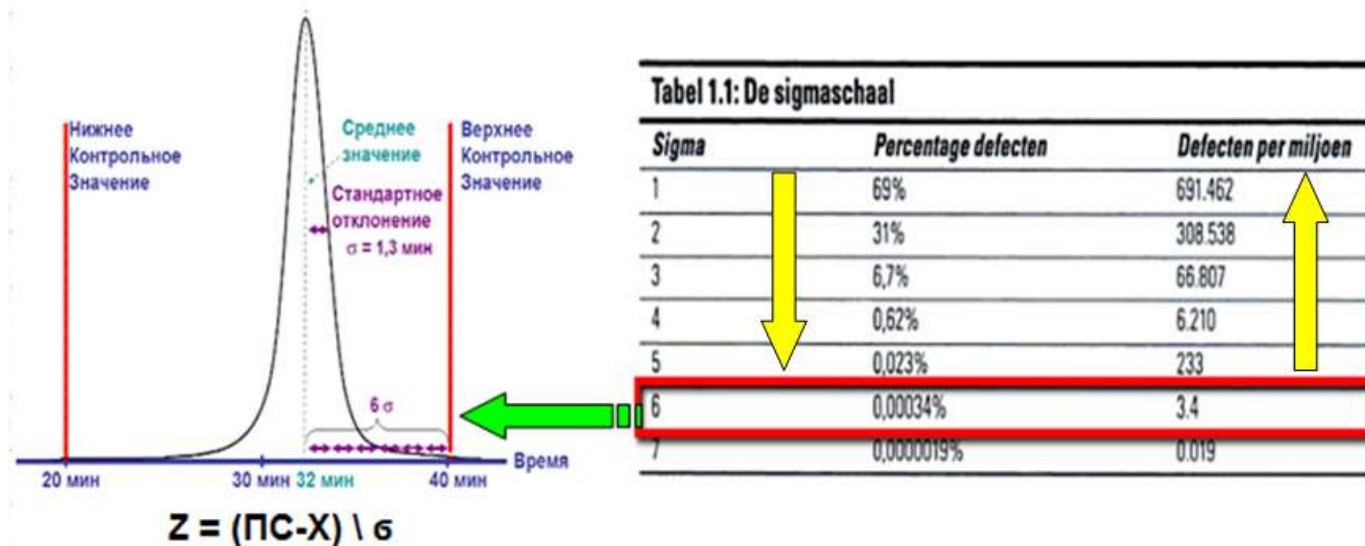


Рис. 2 Статистическая зависимость между способностью процесса (сигма-значением Z) и количеством дефектов. Увеличение сигма-значения Z приводит к снижению КДМВ.

Сложность единицы определяется количеством возникновения дефектов в процессе ее производства, то есть количеством дефектов на единицу продукта (КДЕ). Разные единицы обладают разной сложностью. Для того, чтобы корректно сравнить уровни дефектов единиц разной сложности, определяют количество дефектов на одну возможность (КДВ). Поскольку, как правило, количество возможностей в единице значительно превышает количество дефектов, расчет дефектов осуществляют на миллион возможностей (КДМВ) [6]. Способность процесса определяется отношением односторонней ширины спецификации процесса и его фактической ширины, которая определяется его вариацией. Такое отношение называют сигма-значением Z. В связи с существованием статистической зависимости между вариацией, способностью процесса (сигма-значением Z) и количеством дефектов, способность процесса можно определить либо “напрямую”, определив его вариацию и сигма-значение Z, либо “косвенно”, определив сначала количество дефектов в виде КДМВ процесса, и после этого при помощи Сигма Шкалы перевести эту величину в сигма-значение Z (Рис.3). Как правило, первый вариант определения способности процесса удобен в ситуации, когда невозможно точно определить критерий дефекта единицы (см.ниже).



Рис.3 Методы определения способности процесса.

Независимо от метода определения способности процесса, его величина всегда выражается в виде сигма-значения Z . Зная величину способности процесса, можно при помощи сигма шкалы определить КДМВ. Таким образом, при помощи сигма шкалы можно стандартизировать качество различных процессов. В этом и состоит главная привлекательность методологии шесть сигм. При помощи ее можно количественно оценить качество любого процесса на одной универсальной сигма шкале ! Целевым значением для качества процесса компания моторола предложила брать величину его сигма-значения Z , равную шести. Это послужило названием и самой методологии. При такой величине сигма-значения Z , между пределом спецификации и средним значением процесса должно поместиться шесть его стандартных отклонений (SD), что в свою очередь, приведет к величине КДМВ равной 3,4 (Рис 2). Иными словами, способность процесса, равная шести сигмам, приведет к 3,4 его дефектам на миллион возможностей. Тем не менее, в промышленности, минимальным требованием для величины способности процессов является 3 сигмы. Большая же часть процессов в промышленности работает на уровне 4-х сигм. В медицинских лабораториях, способность процессов на уровне от 3,0 до 3,8 сигм считается приемлемой. На самом же деле, мы должны стремиться к достижению способности процессов от 5,2 до 5,8 сигм. Объективно, способность многих процессов не может достигнуть шести сигм, но если появляется возможность ее достижения, необходимо сделать все возможное для того, чтобы она была реализована. Для максимального улучшения способности процессов, методология Шесть Сигм использует подход **ОИАУК** (**О**пределение, **И**змерение, **А**нализ, **У**лучшение, **К**онтроль) [6,7].

Методология Шесть Сигм в оценке аналитического качества.

Не для всех результатов лабораторных процессов можно точно определить критерии дефекта. Например, если для результатов процессов преаналитического этапа лабораторного тестирования это сделать не сложно, то для результатов процесса аналитического этапа лабораторного тестирования определить критерии дефекта достаточно непросто. В самом деле, можно предложить несколько вариантов критериев дефекта результатов лабораторного тестирования. Так, например, дефектным можно считать результат, отличающийся от истинного значения аналита. Но тогда возникает вопрос, как мы будем определять само истинное значение этого аналита при однократном тестировании пробы пациента? Можно считать дефектным результат тестирования, если результат тестирования контрольного материала будет выходить за контрольные границы $2s$, либо за некоторые другие контрольные границы, либо будет превышать величину допустимой общей ошибки определения аналита (TEa). И, наконец, можно считать дефектным результат тестирования аналита, если он станет причиной врачебной ошибки, либо смерти пациента.

В связи с этим, способность процесса тестирования и соответственно, аналитическое качество его результатов лучше всего определять “напрямую”. Для этого, как это указывалось выше, необходимо определить спецификацию (требования к качеству) для процесса тестирования в виде TEa , вариацию процесса, сигма -значение Z и при помощи сигма шкалы конвертировать его в КДМВ. Каким образом сигма шкала объединяет спецификацию процесса тестирования (TEa), аналитические характеристики ($CV, bias$) процесса тестирования (метода) можно наглядно продемонстрировать при помощи модели мишени и стрелы (Рис.4). Спецификация (TEa) задает размер мишени, форму мишени определяет сигма шкала, а наконечник стрелы определяется аналитическими характеристиками метода.



Рис 4. Модель мишени, демонстрирующая связь между сигма шкалой, спецификацией процесса (метода) тестирования (TEa) и аналитическими характеристиками (CV,bias) процесса (метода) тестирования.

Для большей статистической достоверности, при определении способности процесса тестирования используют величину долгосрочной вариации. Эту величину можно взять из ежемесячных результатов внутрилабораторного контроля качества (ВКК), либо определить её в соответствии с документом CLSI EP5-A2[8]. В любом случае, долгосрочность вариации должна составлять как минимум 20 дней. Кроме того, следует учитывать и величину долгосрочного аналитического смещения процесса. Эту величину можно взять из последнего отчета внешней оценки качества (ВОК), либо определить её в соответствии с документом CLSI EP9-A2[9]. В идеале, величины долгосрочной вариации и аналитического смещения необходимо определить в течение одного и того же периода времени и на одном и том же уровне принятия клинического решения. Другими словами, данные по вариации и аналитическому смещению процесса тестирования должны точно соответствовать его аналитической эффективности в специфический момент времени и для специфической концентрации аналита.

Итак, зная величину спецификации (требование к качеству) процесса тестирования (TEa), его вариацию и аналитическое смещение, можно определить способность процесса тестирования или сигма - значение Z. Это можно сделать при помощи следующей формулы :

$$\text{Сигма- значение } Z = (TEa\% - Bias\%) \setminus CV\% [10]$$

Если же, величина аналитического смещения процесса тестирования недоступна, тогда можно рассчитать модифицированную его способность, то есть способность процесса в идеальных условиях, без учета величины долгосрочного аналитического смещения :

$$\text{Сигма- значение } Z = TEa\% \setminus CV\% [10]$$

Такой подход оправдан в начале работы, когда в лаборатории может отсутствовать информация об аналитическом смещении метода. Впоследствии, по мере получения этой информации, следует все же использовать первый подход.

На рис. 5 продемонстрирована взаимосвязь между вариацией (CV), аналитическим смещением, спецификацией (TEa) процесса тестирования и прогнозируемыми дефектами.

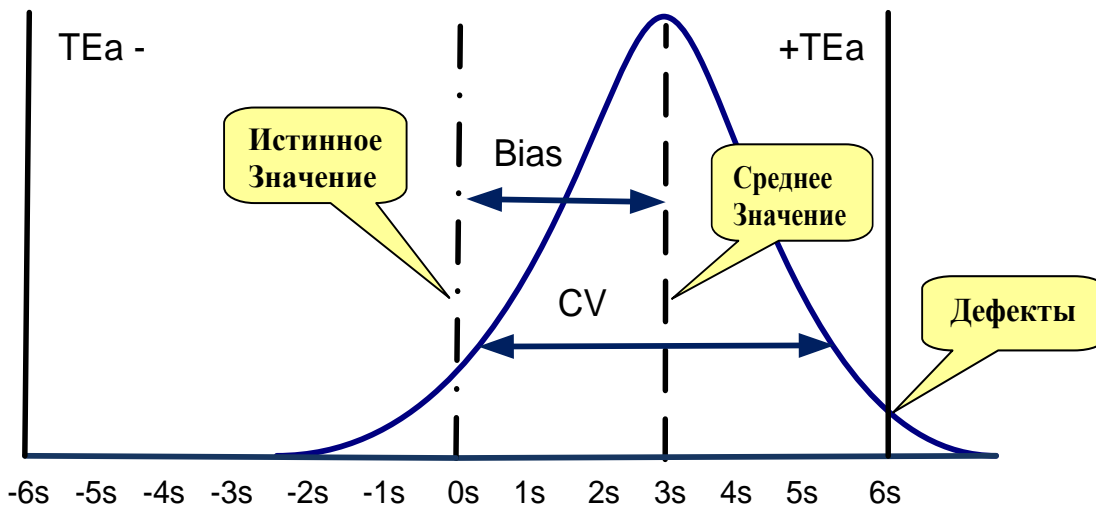


Рис 5. Взаимосвязь между вариацией (CV), аналитическим смещением (Bias), спецификацией процесса тестирования (TEa) и прогнозируемыми дефектами.

После определения способности процессов тестирования необходимо при помощи сигма шкалы определить и сравнить их качество в виде КДМВ. Эта процедура сравнения называется сигмаметрия. Удобным практическим инструментом для проведения такого сравнения является предложенный Д.О Вестгардом “График принятия решения” (Method Evaluation Decision Chart)[10]. Существует два варианта этого графика.

Первый вариант графика предусматривает оценку качества и приемлемости для клинического применения только одного теста (см.рис.6) Идея графика основана на преобразовании уравнения бюджета TEa для стабильного работающего процесса тестирования. В принципе, это уравнение TEa (см.выше), где $Z=1,96$.

$$TEa = Bias + 1,96s ; \text{ находят Bias,}$$

$Bias = TEa - 1,96s$ и моделируют сигма шкалу графика, путем замены Z, которое формирует доверительный интервал для s , на величины $TEa/2$, $TEa/3$, $TEa/4$, $TEa/5$ и $TEa/6$. В общем виде, получают следующее уравнение :

$$Bias = TEa - \text{Сигма Шкала} \times s ; \text{ или } Bias\% = TEa\% - \text{Сигма Шкала} \times CV$$

Нетрудно заметить, что данное уравнение является уравнением прямой, где Y-это Bias, TEa - это точка пересечения прямых с осью Y, Сигма Шкала - это тангенсы угла наклонов прямых, а X- это CV.

На оси Y графика масштабируют величину аналитического смещения (bias) от нуля до TEa. На оси X масштабируют величину неprecизионности (CV) от нуля до $1/2 TEa$. Сигмаметрия процесса тестирования или метода оценивается по расположению на сигма шкале графика оперативной точки (Operating Point (OP)). Координаты OP на графике определяются неprecизионностью (CV) и аналитическим смещением (bias) метода. На

Оси Y графика откладывают величину аналитического смещения, а на оси X - величину непрецизионности метода. Пересечение линий проведенных от этих точек определяет

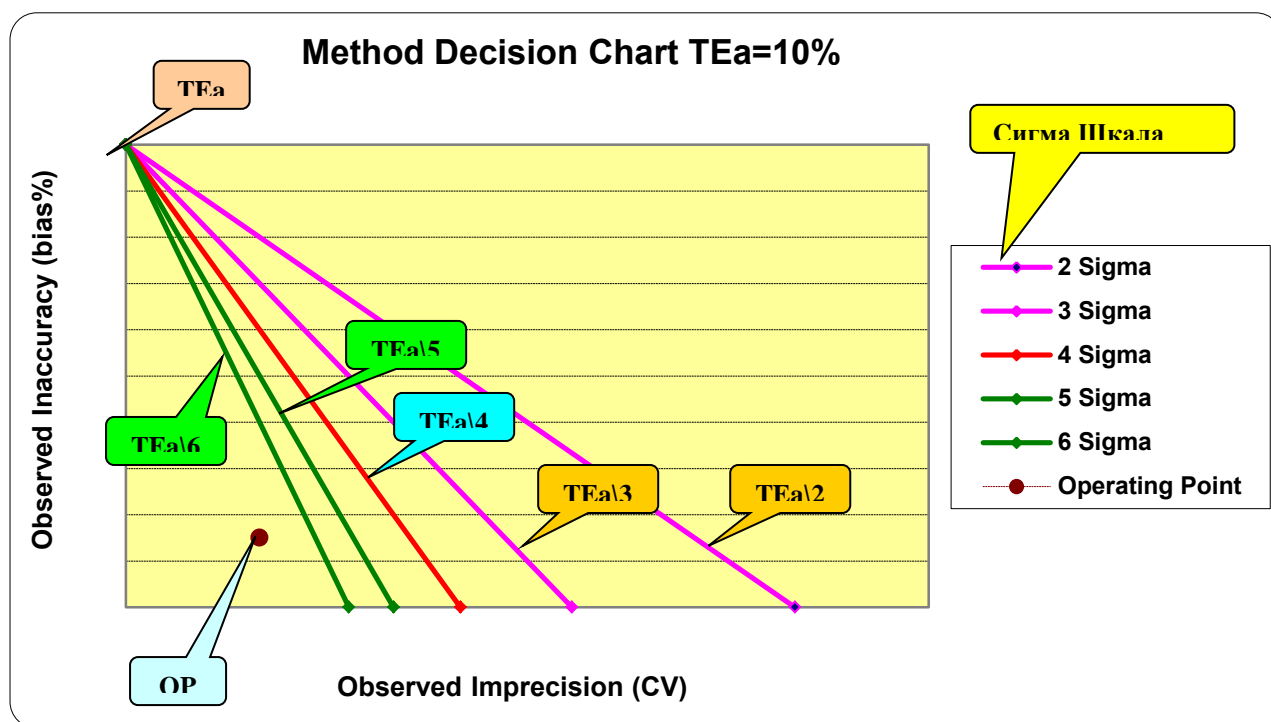


Рис 6. График Принятия Решения для TEa = 10%.

на графике расположение ОР. Если на сигма шкале ОР будет находиться от 3 сигм и выше, то тогда аналитическое качество метода будет приемлемым для клиники с соответствующим количеством КДМВ. Оптимальный вариант это величина сигмаметрии от 5,2 до 5,8 сигм, ну а лучший – это от 6 сигм и выше.

Второй вариант графика принятия решения предусматривает оценку качества и приемлемости для клинического применения нескольких тестов или методов с различными требованиями к качеству (см.рис.7).Этот график называется Нормализованный график принятия решения (Normalized Method Decision Chart)[10]. Идея нормализации графика заключается в стандартизации определения координат оперативной точки, путем выражения их в процентах от величины TEa. Следовательно, масштабирования осей графика тоже выполняются в процентах, то есть масштаб оси Y становится от 0 до 100% TEa, а масштаб оси X становится от 0 до 50% TEa. Например, если величина TEa метода будет 10%, CV 3%, а смещение 2%, тогда нормализованные координаты оперативной точки будут рассчитываться следующим образом : координата X - $(3/10) \cdot 100 = 30\%$, координата Y- $(2/10) \cdot 100 = 20\%$. Нормализованный график принятия решения удобен на практике, поскольку при помощи него можно одновременно работать со всеми методами и тестами, используемыми в медицинской лаборатории.

График принятия решения можно сравнить с мишенью (см.выше).Область графика вокруг нуля, левее всех линий сигма шкалы - это центр мишени. Линии сигма шкалы – это кольца мишени, при этом, линия, соответствующая 3 сигмам, является краем мишени (все оперативные точки, располагающиеся правее 3 сигм, рассматриваются в качестве результатов, не попавших в мишень, то есть, как неприемлемые). Координаты оперативных точек, представляют собой место, куда попадает стрела в мишень.

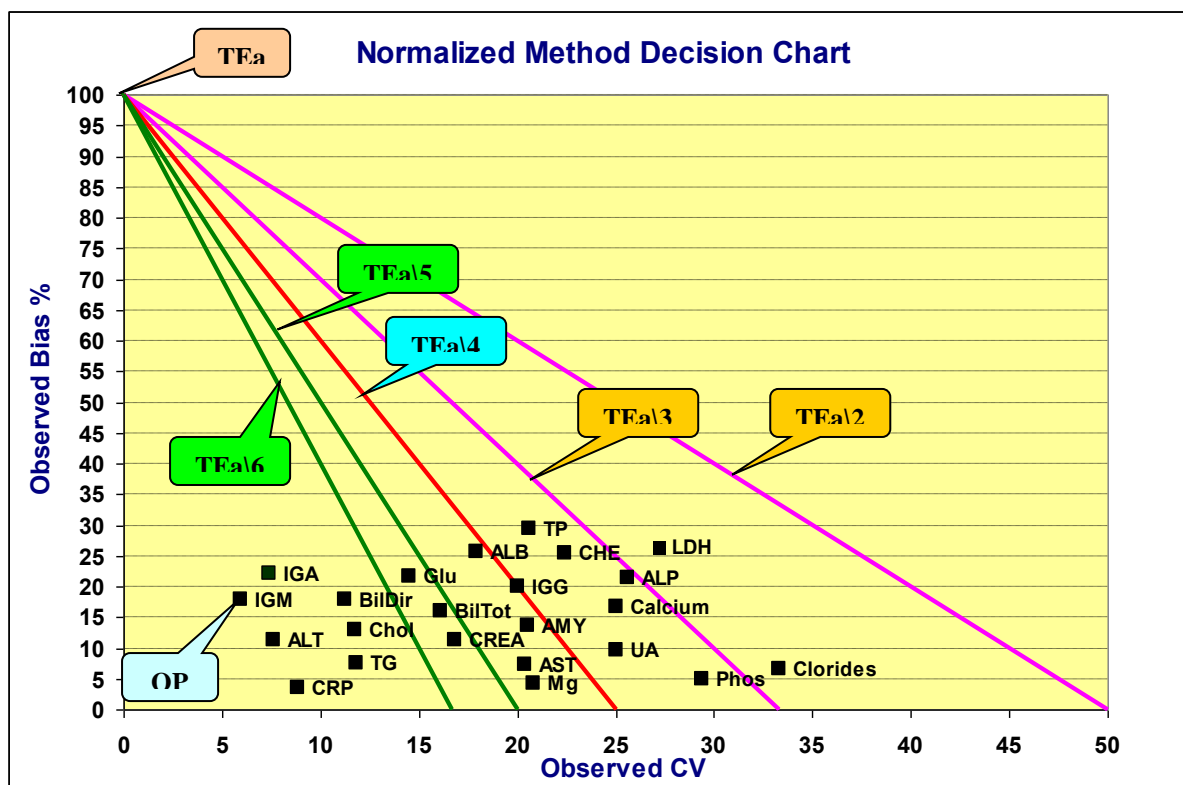


Рис 7. Нормализованный График Принятия Решения.

Методология Шесть Сигм в планировании аналитического качества.

Планирование аналитического качества - это процесс выбора оптимальных контрольных правил и количества контрольных измерений (N), то есть процедуры Контроля Качества (КК), а также стратегии Общего Контроля Качества (ОКК) (См.ниже), которые соответствуют требованиям качества для данного теста и наблюдаемым величинам неприцзионности и неточности используемого метода (процесса тестирования)[18]. Выбор стратегии ОКК зависит от выбранной процедуры КК, то есть от величины вероятности этой процедуры детектировать критическую ошибку (Ped)(см.ниже).Следовательно, ключевым мероприятием планирования аналитического качества является выбор наиболее оптимальной, то есть наиболее эффективной процедуры КК, соответствующей спецификации теста (TEa) и аналитическим характеристикам процесса тестирования (метода). Эффективность процедуры КК оценивается в терминах вероятности. Так, чем выше вероятность детекции критической ошибки (Ped) и тем меньше вероятность отброса аналитической серии (Pfr) процедурой КК, тем она эффективней (см.ниже).

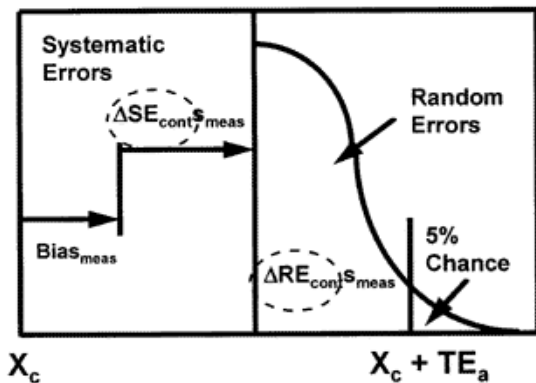
Выбор наиболее эффективной процедуры КК основан на зависимости величин критических ошибок, выведенных из уравнения бюджета (TEa) для нестабильно работающего процесса тестирования, и величин Ped и Pfr процедур КК. То есть, получив из этого уравнения (см.ниже) величины критических ошибок и определив для них величины Ped и Pfr различных процедур КК, определяют наиболее эффективную из них, а именно ту, которая будет иметь наиболее максимальную величину Ped и наиболее минимальную величину Pfr. Тогда, определив зависимость между сигма - значением Z процесса тестирования, величинами критических ошибок, а также величинами Ped и Pfr

процедур КК, мы можем показать, как величина способности процесса тестирования влияет на эффективность процедур КК, то есть на ключевой этап процесса планирования аналитического качества.

Итак, зависимость между требованием к качеству теста (TEa), оперативными спецификациями метода (bias, CV) и величинами критических ошибок, то есть ошибок, которые должны детектироваться процедурой КК, выражается уравнением бюджета общей ошибки для нестабильно работающего процесса тестирования. Также, это уравнение называют аналитической моделью планирования качества [12,15] (Рис 8) :

$$TE_a \geq bias_{meas} + \Delta SE_{cont} S_{meas} + 1,65 \Delta RE_{cont} S_{meas}$$

Компонентами аналитической модели планирования качества являются неприцзионность (S_{meas}) и неточность ($bias_{meas}$) метода, а также критические ошибки, соответственно систематическая (ΔSE_{cont}) и случайная (ΔRE_{cont}). 1,65 -это Z- значение, обеспечивающее 90% доверительный интервал для ΔRE_{cont} (Рис 8).



$$\bullet TE_a \geq bias_{meas} + \Delta SE_{cont} S_{meas} + 1,65 \Delta RE_{cont} S_{meas}$$

Рис. 8 Аналитическая модель планирования качества.

После математического преобразования этой математической модели, можно получить уравнения для ΔSE_{cont} и ΔRE_{cont} и связать их со способностью процесса тестирования (Сигма значением Z), так для ΔSE_{cont} :

$$TE_a \geq bias_{meas} + \Delta SE_{cont} S_{meas} + 1,65 \times \Delta RE_{cont} S_{meas} ; \text{принимаем условие : } \Delta RE_{cont} = 1$$

$$TE_a \geq bias_{meas} + \Delta SE_{cont} S_{meas} + 1,65 \times S_{meas}$$

$$TE_a \geq bias_{meas} + (\Delta SE_{cont} + 1,65) \times S_{meas} ;$$

$$(\Delta SE_{cont} + 1,65) \times S_{meas} = TE_a - Bias_{meas} ;$$

$$\Delta SE_{cont} + 1,65 = TE_a - Bias_{meas} / S_{meas} ;$$

$$\Delta SE_{cont} = [TE_a - Bias_{meas} / S_{meas}] - 1,65 ; \text{поскольку,}$$

$[TE_a - Bias_{meas} / S_{meas}]$ - это Сигма значение Z , тогда :

$$\Delta SE_{cont} = \text{Сигма-значение Z} - 1,65 , \text{тогда :}$$

Сигма-значение $Z = \Delta SE_{cont} + 1,65$

На рисунке ниже, представлена связь между ΔSE_{cont} и другими компонентами аналитической модели планирования качества, а также и с Сигма-значением Z .

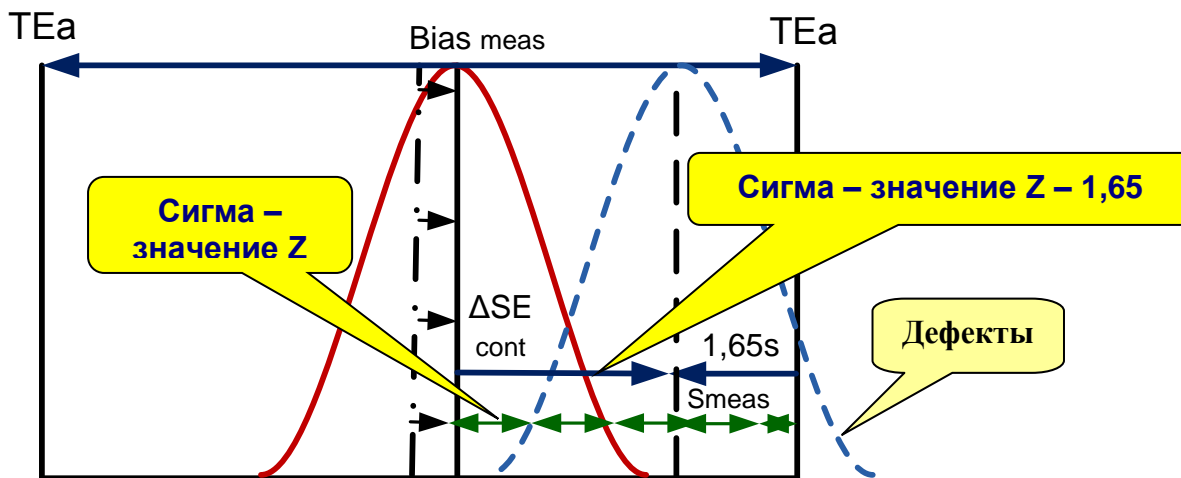


Рис. 9 ΔSE_{cont} и другие компоненты аналитической модели планирования качества.

Таким образом, величина критической систематической ошибки (ΔSE_{cont}), то есть величина систематической ошибки, которую необходимо детектировать при помощи статистической процедуры КК с целью поддержания установленных требований к качеству теста (ТЕа), прямо зависит от величины Сигма-значения Z . То есть, при увеличении Сигма-значения Z и, соответственно, снижении величин $bias$ и/или S_{meas} (CV), увеличивается величина ΔSE_{cont} . Напротив, при уменьшении Сигма-значения Z и, соответственно, увеличении величин $bias$ и/или S_{meas} (CV), уменьшается величина ΔSE_{cont} .

Для ΔRE_{cont} :

$$TEa \geq bias_{meas} + \Delta SE_{meas} + 1,65 \Delta RE_{cont} S_{meas} ; \text{принимаям условие : } \Delta SE_{cont} = 1$$

$$TEa \geq bias_{meas} + 1,65 \Delta RE_{cont} S_{meas}$$

$$1,65 \Delta RE_{cont} S_{meas} = TEa - bias_{meas} ;$$

$$1,65 \Delta RE_{cont} = (TEa - bias_{meas}) / S_{meas} ;$$

$$\Delta RE_{cont} = (TEa - bias_{meas}) / S_{meas} \times 1 / 1,65 ;$$

$$\Delta RE_{cont} = (TEa - bias_{meas}) / S_{meas} \times 1,65 \text{ поскольку,}$$

$[TEa - Bias_{meas} / S_{meas}]$ - это Сигма значение Z , тогда :

$$\Delta RE_{cont} = \text{Сигма значение } Z \times 1 / 1,65 \text{ или}$$

$$\Delta RE_{cont} = \text{Сигма значение } Z \times 0,6 ; \text{ тогда :}$$

$$\text{Сигма значение } Z = \Delta RE_{cont} \setminus 0,6$$

На рисунке ниже, представлена связь между ΔRE_{cont} и другими компонентами аналитической модели планирования качества, а также и с сигма-значением Z .

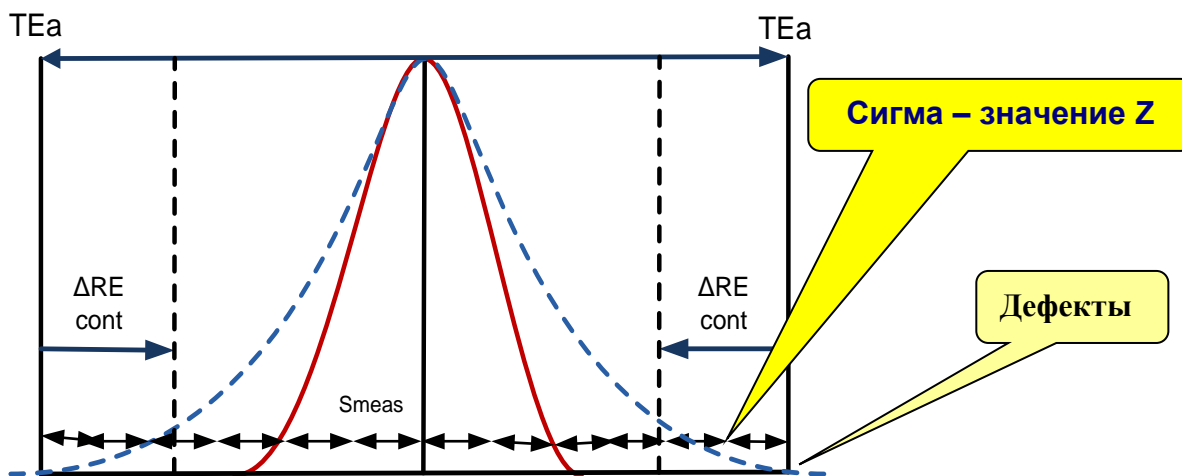


Рис. 10 ΔRE_{cont} и другие компоненты аналитической модели планирования качества.

Следовательно, величина критической случайной ошибки (ΔRE_{cont}), то есть величина случайной ошибки, которую необходимо детектировать при помощи статистической процедуры КК с целью поддержания установленных требований к качеству теста (TEa), прямо зависит от величины Сигма-значения Z . То есть, при увеличении Сигма-значения Z и, соответственно, снижении величин bias и/или S_{meas} (CV), увеличивается величина ΔRE_{cont} . Напротив, при уменьшении Сигма-значения Z и, соответственно, увеличении величин bias и/или S_{meas} (CV), уменьшается величина ΔRE_{cont} .

Итак, на основании уравнения бюджета общей ошибки для нестабильно работающего процесса тестирования мы определили, что между величинами критических ошибок (ΔSE_{cont} , ΔRE_{cont}) и способностью процесса тестирования (Сигма-значением Z) существует прямая зависимость. В то же время, выше было указано, что оптимальный выбор статистической процедуры КК основан на её способности с максимальной вероятностью детектировать эти критические ошибки (Ped) с минимальной вероятностью ложных отбросов аналитических серий (Pfr). Иными словами, оптимальный выбор статистической процедуры КК основан на величинах, характеризующих ложную и истинную тревоги со стороны этой процедуры КК в процессе детекции критических ошибок, выраженных в терминах вероятности. Истинная тревога определяется вероятностью детекции критической ошибки (Probability for error detection (Ped)) и характеризует вероятность отброса аналитической серии в ситуации, когда присутствует критическая ошибка. В идеале, величина Ped составляет 1,00, что означает 100%-ную детекцию критической ошибки в ситуации когда она имеет место. На практике, в качестве оптимальной может рассматриваться величина Ped 0,90 или 90%, поскольку, как правило, будет очень дорого для лаборатории достичь более высоких величин те. 0,95, 0,99 или 1,00. Ложная тревога определяется вероятностью ложного отброса аналитической серии (Probability false rejection (Pfr)) и характеризует вероятность отброса аналитической серии в ситуации, когда критическая ошибка отсутствует. В идеале, величина Pfr должна быть 0,00, а это значит, что аналитическая серия не будет ложно отброшена. На практике же, оптимальной величиной Pfr считается 0,01, а ее значение допускается вплоть до 0,05 или 5%

Определив P_{ed} и P_{fr} для различных процедур КК мы можем выбрать наиболее эффективную из них для данного метода (процесса тестирования), то есть ту, которая имеет наибольшую величину P_{ed} и наименьшую величину P_{fr} .

Принцип определения P_{ed} и P_{fr} процедурами КК основан на определении площади под кривой нормального распределения данных контроля качества, отсекаемой контрольными границами процедуры КК [14].

Определить зависимость между величинами сигма-значения Z , ΔSE_{cont} , ΔRE_{cont} и P_{ed} , P_{fr} можно при помощи графиков критической ошибки (Critical-Error Graph)[12,13]. Основой этого графика является кривая мощности статистической процедуры КК (power curve), которая характеризует зависимость величины P_{fr} от размера критической ошибки. Мощность процедуры КК зависит от размера этой ошибки и от величины сигма-значения Z процесса тестирования. При помощи этого инструмента можно одновременно выполнить оценку P_{ed} , P_{fr} для различных процедур КК. В такой ситуации, на графике отображаются несколько кривых мощности, соответствующих разным процедурам КК, что очень удобно на практике, поскольку легко сравнивать эффективность различных процедур КК и отбирать ту из них, которая является наиболее эффективной. На практике удобнее создавать кривые мощности при помощи компьютерного моделирования, то есть при помощи специальных компьютерных программ, таких например как EZ Rules 3. Эта компьютерная программа имеет самую большую библиотеку кривых мощности (приблизительно 100 кривых для различных процедур КК). На рисунках 12 и 13 продемонстрированы графики критических ошибок, соответственно систематической (ΔSE_{cont}) и случайной (ΔRE_{cont}) для метода определения концентрации глюкозы. Оперативные спецификации этого метода, то есть bias, составляла 2%, а CV -1,65%. Требование к качеству в виде TEa, составляло 10%, исследовалось два контрольных материала на одну аналитическую серию.

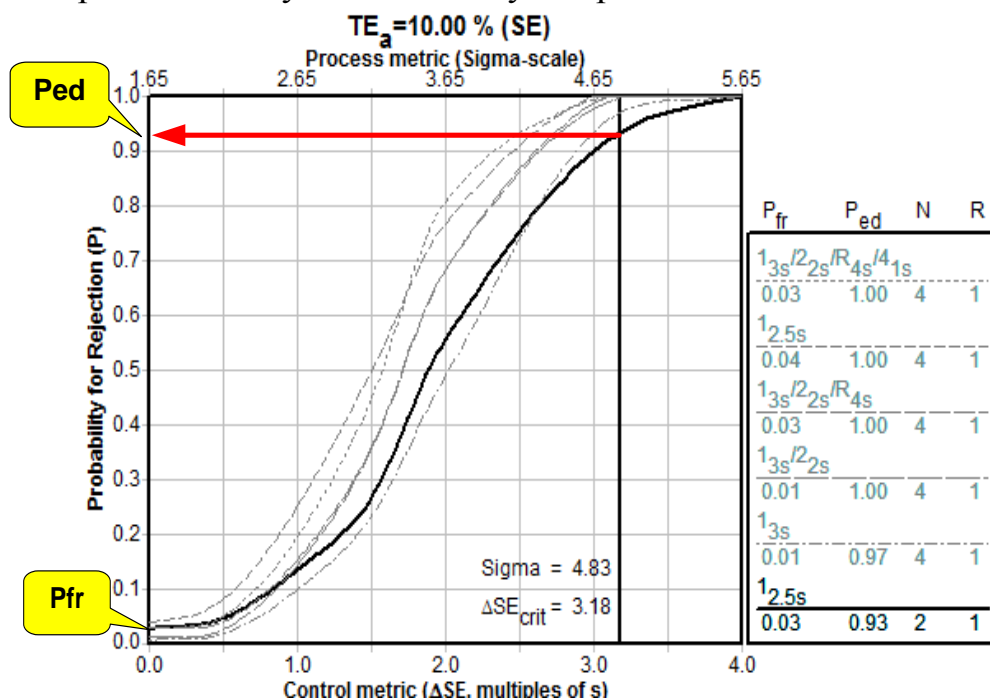


Рис 12 График критической ошибки для ΔSE_{cont} . На оси Y графика откладываются вероятности ложного отброса аналитических серий (P_{fr}), а на оси X - величины систематических критических ошибок ΔSE_{cont} . Вероятность ложного отброса аналитической серии (P_{fr}) для конкретной процедуры КК определяется в точке пересечения оси Y с кривой функции мощности. Вероятность детекции ошибки (P_{ed}) для конкретной процедуры КК определяется в точке пересечения перпендикулярной линии с осью Y, проведенной от точки пересечения кривой мощности с вертикальной линией проведенной от ΔSE_{cont} . Каждая

кривая соответствует контрольным правилам и количеству контрольных измерений, что и продемонстрировано на размещенной справа таблице – ключе, где N – это количество измерений контрольного материала, а R – это количество аналитических серий.

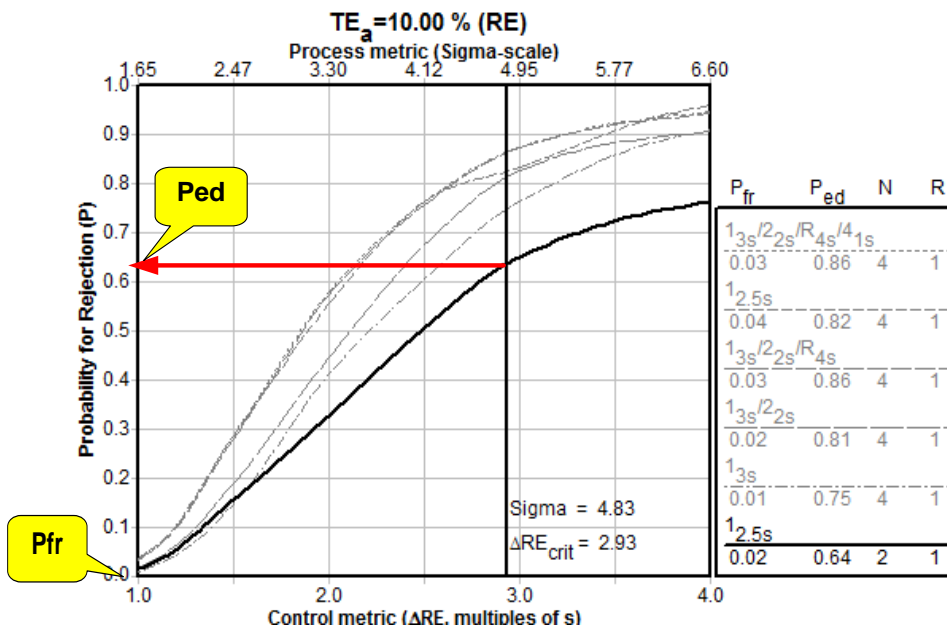


Рис 13 График критической ошибки для ΔRE_{cont} . На оси Y графика откладываются вероятности ложного отброса аналитических серий (P_{fr}), а на оси X - величины случайных критических ошибок ΔRE_{cont} . Вероятность ложного отброса аналитической серии (P_{fr}) для конкретной процедуры КК определяется в точке пересечения оси Y с кривой функции мощности. Вероятность детекции ошибки (P_{ed}) для конкретной процедуры КК определяется в точке пересечения перпендикулярной линии с осью Y, проведенной от точки пересечения кривой мощности с вертикальной линией проведенной от ΔRE_{cont} . Каждая кривая соответствует контрольным правилам и количеству контрольных измерений, что и продемонстрировано на размещенной справа таблице – ключе, где N – это количество измерений контрольного материала, а R – это количество аналитических серий.

На графиках видно, что величины сигма-значения Z и критических ошибок находятся в прямой зависимости с величиной P_{ed} статистических процедур КК. Автоматически, на основании сопоставления величин P_{fr} и P_{ed} различных процедур КК, а также на основании затрат и трудоемкости их выполнения, программа EZ Rules 3 выбрала наиболее эффективную статистическую процедуру КК, выделив её жирной линией ($1_{2.5s}$, N=2, R=1).

В таблице 1 продемонстрирована модель зависимости величины сигма-значения Z процесса тестирования и эффективности статистических процедур КК. Как правило, чем выше величина сигма-значения Z, тем эффективнее становятся более простые процедуры статистического КК, то есть процедуры, основанные на одном контрольном правиле и минимальном количестве N. Так, по мере увеличения сигма-значения Z, увеличивается их эффективность, то есть возрастает величина P_{ed} , снижается величина P_{fr} и уменьшается N. Кроме того, по мере возрастания сигма-значения Z, границы контрольного правила расширяются, начиная с $2,5s$. В то же время, чем проще и эффективнее статистическая процедура КК, тем она менее трудоемка и менее затратная, а также для её реализации требуется менее квалифицированные сотрудники лаборатории. Следовательно, добиваясь увеличения сигма -значения Z процессов (методов) тестирования и тем самым, фокусируясь на аналитическом качестве их результатов, лаборатории снижают издержки, прежде всего, за счет снижения стоимости проведения и увеличения эффективности статистической процедуры КК, упрощения мероприятий, связанных со стратегией ОКК (Рис.14) [17,20], а также за счет рационального

использования квалифицированного труда сотрудников лаборатории (Рис 15) [16]. Тем самым подтверждается принцип Деминга : когда организации сосредотачивают свое внимание прежде всего на улучшении качества продукта, то качество приобретает тенденцию к росту, а издержки со временем снижаются.

Sigma score	Westgard rules	P_{fr}	P_{ed}	N	R
3.0	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	0.02	0.36	4	1
3.2	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	0.03	0.48	4	1
3.4	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	0.03	0.65	4	1
3.6	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	0.03	0.79	4	1
3.8	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	0.03	0.86	4	1
4.0	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	0.03	0.91	4	1
4.2	$1_{2.5s}$	0.04	0.92	4	1
4.4	$1_{2.5s}$	0.04	0.96	4	1
4.6	1_{3s}	0.01	0.92	4	1
4.8	$1_{2.5s}$	0.03	0.93	2	1
5.0	$1_{2.5s}$	0.03	0.96	2	1
5.2	1_{3s}	0.00	0.91	2	1
5.4	1_{3s}	0.00	0.94	2	1
5.6	1_{3s}	0.00	0.97	2	1
5.8	$1_{3.5s}$	0.00	>0.89	2	1
6.0	$1_{3.5s}$	0.01	>0.89	2	1

Таблица 1. Зависимость величины сигма-значения Z процесса тестирования и эффективности статистических процедур КК. Как правило, чем выше величина сигма-значения Z, тем эффективнее становятся более простые процедуры статистического КК, то есть процедуры, основанные на одном контрольном правиле и минимальном количестве N.

Конечно же, главным механизмом увеличения способности (сигма-значения Z) процессов тестирования – это их автоматизация. Между автоматизацией процессов тестирования и величинами сигма –значения Z существует прямая зависимость. Как правило, интегрированные автоматические системы 4-6 поколений для большинства методов дают сигма-значения Z от 5 и выше [21]. На практике, для таких систем требуется выбрать только несколько процедур КК, которых будет достаточно для всех выполняемых тестов [13,19,21].

Подобным образом, автоматизация увеличивает эффективность процесса планирования качества. Так, по мере увеличения автоматизации процесса планирования качества, то есть от ручных методов до системного высокоавтоматизированного процесса с использованием модуля выбора процедуры КК, встроенного в программу контроля качества, резко снижается время создания индивидуальных процедуры КК и снижается потребность в высококвалифицированных аналитиках. Обычно, модуль выбора и коррекции процедуры КК работает в двух стадийном режиме. Эти стадии включают две процедуры КК : Стартовую (“start - up”) и мониторинговую (“monitor”)[17]. Стартовая

процедура КК, как правило, основана на мультиправиле и призвана обеспечить высокую вероятность детекции ошибки (Ped), гарантируя правильную работу аналитической системы в начале аналитической серии, либо в процессе проведения установочной аналитической серии.

Мониторная процедура КК, обычно основана на одном контрольном правиле. Она должна обеспечивать низкую вероятность ложных отбросов (Pfr) аналитических серий, для того, чтобы избегать ненужных повторных исследований контрольных материалов и образцов пациентов, тем самым устраняя издержки связанные с ненужной повторной работой персонала, необоснованным расходом контрольного материала, а также потерей рабочего времени. На практике, стартовая и мониторинговая процедуры КК могут быть одинаковыми. Это происходит тогда, когда цели, то есть высокая вероятность детекции ошибки (Ped) и низкая вероятность ложного отброса (Pfr), могут быть достигнуты при помощи процедуры КК, основанной на одном контрольном правиле. Обычно, такая ситуация возникает при работе на интегрированных автоматических аналитических системах 4-6 поколений с высокой способностью (сигма-значение Z от 5 и выше) процессов (методов) тестирования. На **рисунке 16** приведен пример работы автоматизированного процесса планирования аналитического качества.




HI-Ped Strategy 	MOD-Ped Strategy 	LO-Ped Strategy 
SQC	SQC	sqc
Other QC	Other QC	Other QC
qi	qi	qi

Рис. 14 Общие Стратегии Контроля Качества (ОКК, (Total Quality Control (TQC)). Выбор стратегии TQC зависит от вероятности статистической процедуры КК(SQC) детектировать ошибку (Ped). Когда SQC обеспечивает величину Ped 90%, соответственно сигма – значение Z процесса тестирования будет больше 5, аналитики выбирают HI-Ped стратегию TQC, акцентированную на минимизацию стоимости статистического и нестатистического компонентов КК (Другой контроль (Other QC)). Когда SQC обеспечивает величину Ped 50%, соответственно сигма – значение Z процесса тестирования будет 4-5, аналитики выбирают MOD-Ped стратегию TQC, акцентированную на баланс статистического (SQC), нестатистического компонентов КК и улучшение аналитической эффективности процедуры измерения (Quality Improvement (QI)). Когда SQC обеспечивает величину Ped 25%, соответственно сигма – значение Z процесса тестирования будет 3-4, аналитики выбирают LOD-Ped стратегию TQC, акцентированную на нестатистический КК и улучшение аналитической эффективности процедуры измерения. Следует отметить, что MOD-Ped и LOD-Ped стратегии TQC являются более затратными и менее эффективными, чем HI-Ped стратегия.

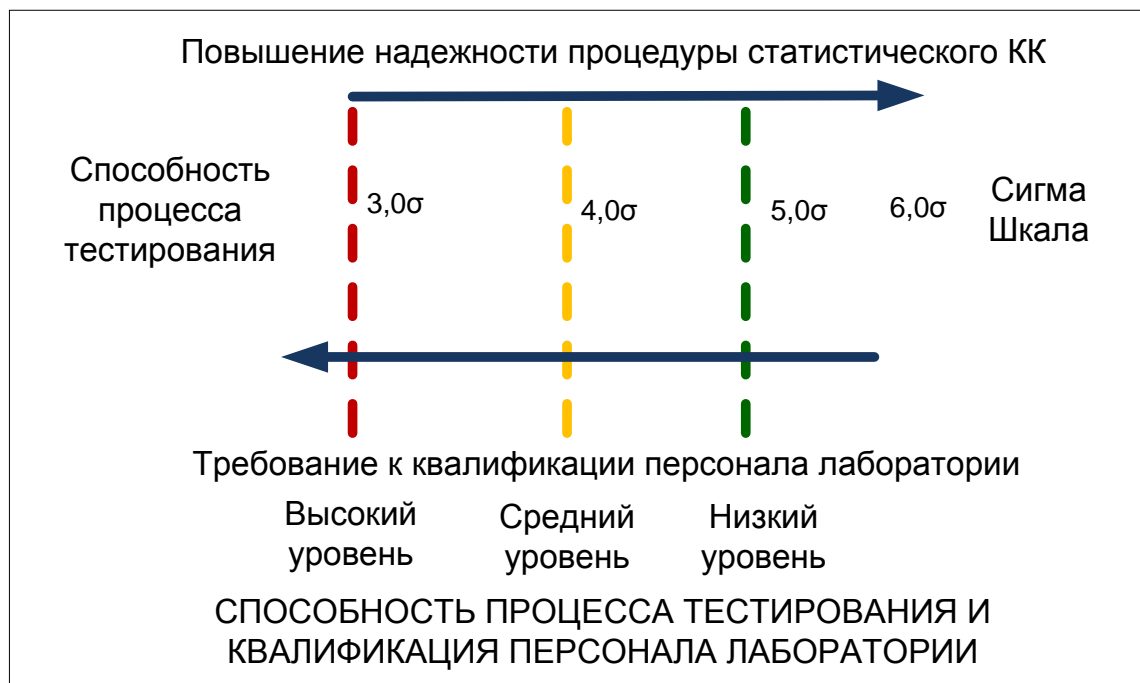


Рис 15. Стратегия рационализации труда персонала медицинской лаборатории в зависимости от эффективности процедур КК и величины сигма-значения Z процессов (методов) тестирования. Процессы тестирования, имеющие высокую способность (величина сигма-значения Z от 5 и выше), контролируемые высокоэффективными процедурами КК не нуждаются в квалифицированных сотрудниках. Их можно эффективно контролировать при помощи статистической процедуры КК и медицинских технологов. Такая стратегия подходит для высокоавтоматизированных процессов (методов) тестирования. Процессы тестирования, имеющие среднюю способность (величина сигма-значения Z равна 4), требуют труда аналитиков с большим практическим опытом и теоретическими знаниями. Эти специалисты должны обладать навыками проведения статистического и нестатистического КК, оценки аналитической эффективности методов и статистического анализа данных. Процессы тестирования, имеющие низкую способность (величина сигма-значения Z от 3 и ниже) требуют высококвалифицированных, опытных аналитиков. Эти специалисты должны иметь большой опыт в управлении аналитическим качеством, в том числе статистическим и нестатистическим КК, валидации и верификации методов, а также планировании аналитическим качеством.

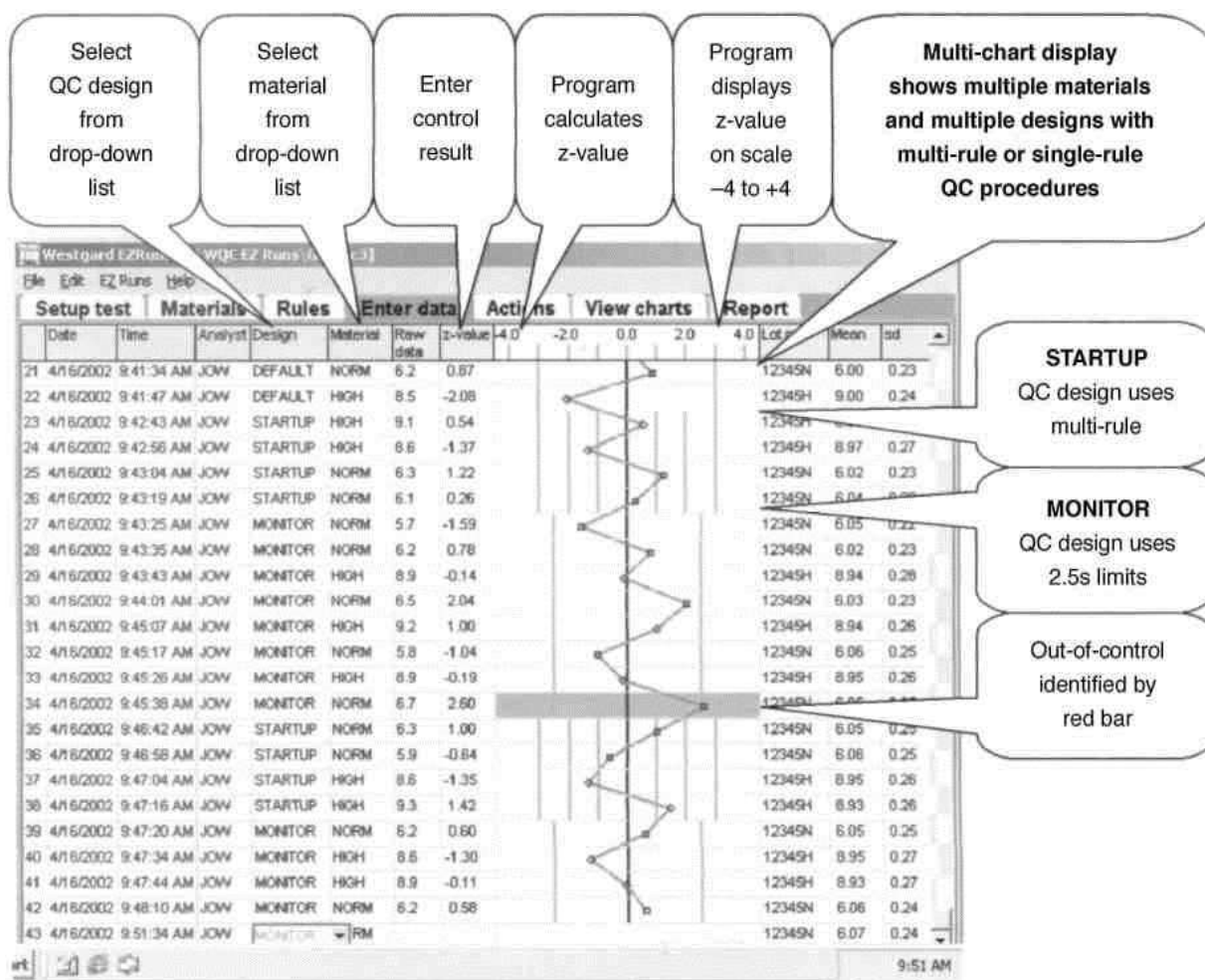


Рис 16. Принцип двухстадийной работы модуля выбора и коррекции процедуры КК. “Стартовая”(“start-up”) процедура КК создается модулем на основании мультиправила. “Мониторная”(“Monitor”) процедура ВКК основана на контрольном правиле 2,5s. Результат, вышедший из-под контроля “мониторной” процедуры КК, отмечен при помощи горизонтальной полосы (расположена несколько ниже середины контрольной карты). После этого инцидента, модуль снова включает “стартовую” процедуру КК, обеспечивающую высокую вероятность детекции ошибки (Red), тем самым гарантируя, что проблема вышедшего из-под контроля результата была решена персоналом лаборатории.

Заключение

- На практике, для оценки аналитической эффективности методов тестирования, в качестве стандарта аналитического качества удобно использовать общую допустимую ошибку определения аналита (TEa), поскольку она представляет собой комбинацию допустимых систематической и случайной ошибок.
- Методология Шесть Сигм - универсальная система оценки и усовершенствования качества процессов, статистически, при помощи сигма-шкалы, связывает уровень дефектов, сложность продукта и способность процессов. Универсальность методологии, позволяет при помощи соответствующих инструментов проводить стандартную оценку качества методов лабораторного тестирования.
- Величина способности лабораторного тестирования определяет процесс планирования качества, то есть выбор наиболее эффективной процедуры КК для данного теста. Так, от величины способности процесса лабораторного тестирования (сигма-значение Z), напрямую зависят величины критических ошибок (ΔSE_{cont} , ΔRE_{cont}), эффективность статистических процедур КК (Ped, Pfr) а также стратегия общего контроля качества (TQC). Чем выше сигма-значение Z, тем выше становятся величины критических ошибок, тем эффективнее становятся простые статистические процедуры КК, основанные на одном контрольном правиле и минимальном количестве N, и тем проще выбирается стратегия TQC, основу которой, в идеале, будет составлять только статистическая процедура КК.
- Величины способности процессов лабораторного тестирования определяют стратегию рационализации труда персонала медицинской лаборатории. Процессы, имеющие высокую величину сигма-значения Z, требуют менее квалифицированных сотрудников.
- Как правило, процессы лабораторного тестирования с высокой способностью в долгосрочной перспективе являются менее затратными и соответственно - более экономически эффективными по сравнению с процессами, имеющими низкую способность. Экономическая эффективность процессов тестирования с высокой способностью прежде всего определяется снижением стоимости статистического КК, упрощенной стратегией общего контроля качества, а также рациональным использованием квалифицированного труда сотрудников лаборатории.
- Наиболее эффективный способ увеличения способности процессов тестирования заключается в их автоматизации. Как правило, чем выше автоматизация процессов тестирования, тем выше их величина сигма-значения Z.
- Автоматизация процесса планирования качества увеличивает его эффективность. В зависимости от уровня автоматизации процесса планирования качества, снижается время создания процедур КК и потребность в высококвалифицированных аналитиках.

Литература

1. Franklin R. Elevitch. Proceedings of the 1976 Aspen Conference on Analytical Goals in Clinical Chemistry.
2. 1976 Aspen Conference on Analytical Goals in Clinical Chemistry.
3. CLIA Requirements for Analytical Quality ; <http://www.westgard.com/cli.htm>
4. Rilibak - German Guidelines for Quality ; <http://www.westgard.com/rilibak.htm>
5. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress." Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500 ; <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
6. Джиджи Крейг , ДеКарло Нейл, Вильямс Брюс. Шесть сигм для "чайников".
7. Пэнди Питер С., Ньюмен Роберт П., Кэвенег Роланд Р. Курс на Шесть Сигм.
8. CLSI EP5-A2. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Method; Approved Guideline – Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2004.
9. CLSI EP9-A2. Method Comparison and Bias Estimation using Patient Samples. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2002.
10. Sten Westgard, MC. Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes., Westgard QC, Inc 2008
11. James O. Westgard. A Method Evaluation Decision Chart (MEDx Chart) for Judging Method Performance. Clinical Laboratory Science. Vol. 8, No 5 Sep./Oct. 1995.
http://www.westgard.com/downloads/doc_download/30-method-decision-chart-paper
12. James O. Westgard, PhD, Six Sigma Quality Design and Control. Second Edition, Westgard QC, Inc. 2006.
13. David D. Koch, Jeffrey J. Oryall, Elsa F. Quam, Donald H. Feldbruegge, Dennis E. Down, Patricia L. Barry, and James O. Westgard. Selection of Medically Useful Quality - Control Procedures for Individual Tests Done in a Multitest Analytical System. Clinical Chemistry, Vol. 36, No. 2, 1990.
14. Written by James O. Westgard, Ph.D. Area Under a Table. <http://www.westgard.com/area-under-a-table.htm>
15. Written by James O. Westgard, Ph.D. Quality Planning Models - The Math.
<http://www.westgard.com/lesson72.htm>
16. Hans van Schaik. Saving money by applying TEa and Six Sigma for internal QC.
<http://www.westgard.com/saving-with-six-sigma.htm>.
17. James O. Westgard, PhD. Internal quality control: planning and implementation strategies.
http://www.westgard.com/downloads/doc_download/32-british-internal-quality-control-paper
18. CLSI C24-A3. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures : Principles and Definition; Approved Guideline – Third Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2006.
19. Westgard JO, Oryall JJ, Koch DD. Predicting effects of quality-control practices on the cost-effective operation of a stable multitest analytical system. Clin Chem 1990;36:1760-4.
20. Written by James O. Westgard, Ph.D. Total Quality Control Strategies.
<http://www.westgard.com/total-quality-control-strategies.htm>
21. Sten Westgard, MS. Vitros 5600. A poster at the 2009 AACC conference evaluated the performance of the new VITROS 5600 system. VITROS is well known for its MICROSLIDE

and MICROTIP technologies. We review the data and generate graphic analysis.
<http://www.westgard.com/vitros5600.htm>.