

ПЛАНИРОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА: ВЫБОР МЕТОДА ИЛИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.

Процесс планирования аналитического качества (QP) и его место в системе Комплексного Управления Качеством (TQM) медицинских лабораторий.

После определения целей качества (QS), вторым этапом создания аналитического качества в системе Комплексного Управления Качеством (TQM) медицинской лаборатории является проведение его планирования. В свою очередь, сам процесс планирования аналитического качества (QP) состоит из трех этапов : *выбора метода или аналитической системы, валидации или верификации метода или аналитической системы и непосредственно планирования качества для метода или аналитической системы.* На рисунке 1 показано место QP и его этапов в системе TQM.

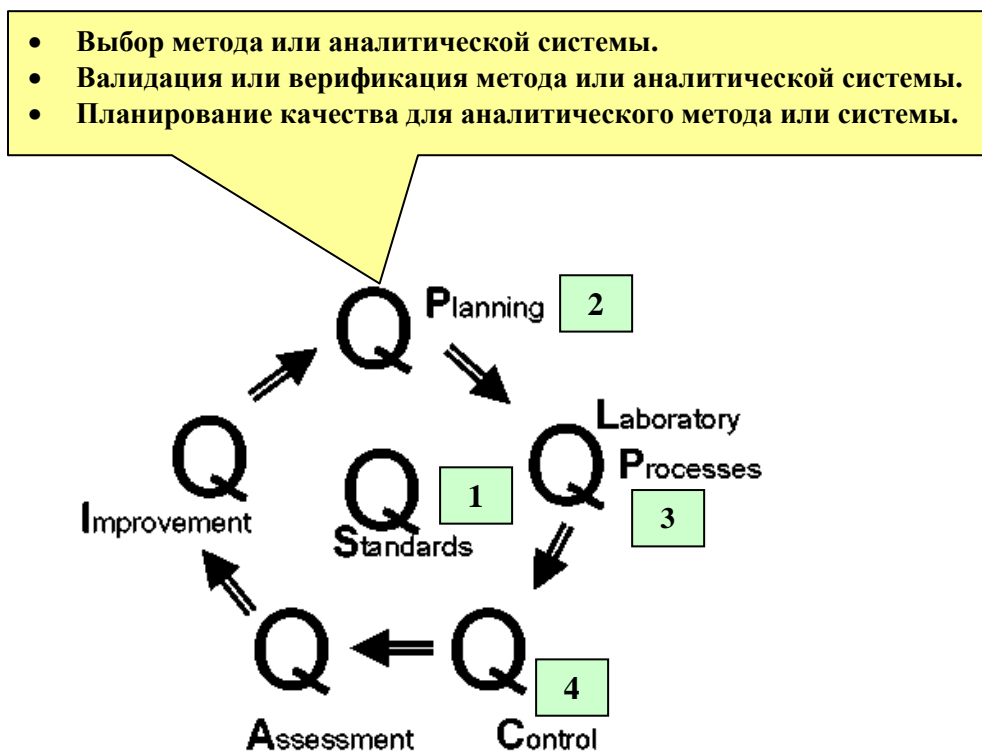


Рисунок 1. Процесс QP и его этапы в системе TQM.

Этот материал посвящен первому этапу процесса планирования аналитического качества, а именно *выбору метода или аналитической системы.*

Цель выбора метода \ аналитической системы и его место в процессе планирования качества (QP).

Сначала, нам необходимо определиться с терминологией. Как правило, под термином "аналитическая система" понимают совместную работу измерительного оборудования (анализатора), реагентной линии и калибратора. Аналитические системы бывают "закрытыми", когда они могут работать только на реагентной линии фирмы - производителя, или "открытыми", когда они могут работать на реагентных линиях раз-

личных фирм - производителей. Возможность работы анализаторов на реагентных линиях разных производителей обусловлена, прежде всего, возможностью изменения в их программе настроек химических параметров методов и калибровок (адаптация метода), что в итоге и формирует открытую аналитическую систему. В связи с этим, далее в этом тексте, термин “выбор метода”, прежде всего, будет обозначать выбор реагентной линии для открытой аналитической системы, а под термином ”выбор аналитической системы” следует понимать выбор закрытой аналитической системы.

Процесс выбора метода \ аналитической системы (АС) органично интегрирован в процесс планирования аналитического качества (QP) (Рис.2).



Рисунок 2. Локализация процесса выбора метода \ аналитической системы в процессе планирования аналитического качества. Зеленым цветом обозначены этапы процесса QP, цветом морской волны обозначены этапы качества лабораторных процессов (QLP), а кирпичным цветом обозначен процесс статистического контроля качества (QC).

В принципе, сначала лаборатории, вместе с клиницистами, следует выбрать диагностический тест, но этот этап мы часто пропускаем, поскольку, обычно, имеем дело с теми тестами, клиническое значение которых достаточно хорошо известно. Тогда, мы начинаем процесс QP с выбора метода или аналитической системы. Его целью является выбор такого метода \ АС, которые наиболее полно будут отвечать требованиям медицинской лаборатории. Эти требования должны быть документированы в техническом задании, которые должны сформировать сами сотрудники медицинской лаборатории (см.ниже). Далее, лаборатория должна провести валидацию или

верификацию аналитической эффективности выбранного метода или аналитической системы. Тогда, если аналитическая эффективность метода \ АС будет приемлема, можно начинать планирование их качества (выбор процедуры КК и стратегии Общего КК), если же нет, то тогда, в случае выбора метода, лабораторные аналитики могут изменить его адаптацию и повторить (если начинали с верификации, то тогда выполнить) валидацию аналитической эффективности. Если результаты повторной валидации аналитической эффективности метода продемонстрируют её приемлемость, можно планировать его качество, если же нет, то тогда следует заменить метод и начать процесс QR нового метода. В случае выбора аналитической системы, возможности изменения адаптации нет, поэтому не может быть и повторной валидации её аналитической эффективности. Иными словами, если первая валидация или верификация аналитической эффективности выбираемой аналитической системы будет неудачной, то тогда её просто следует заменить и начать процесс QR новой аналитической системы.

Выбор метода или аналитической системы как процесс.

В лаборатории, лучше всего, мероприятия, связанные с выбором метода \ АС структурировать в виде процесса и затем зафиксировать его в виде стандартной операционной процедуры (СОП). Ниже, на рисунке 3 продемонстрирован пример процесса выбора метода \ АС в медицинской лаборатории. Ответственным за этот процесс может быть либо аналитик лаборатории, либо её заведующий. Рассмотрим этапы подробнее.

Первым шагом процесса является *документирование желаемых требований* лаборатории к *аналитическим характеристикам* метода или аналитической системы. Аналитические характеристики метода \ АС можно разделить на три категории *аппликационные, методологические и рабочие*.

- *Аппликационные характеристики* включают факторы, определяющие возможность реализации данного метода или АС в конкретной медицинской лаборатории. Они включают:
 - ✓ Тип анализируемых образцов (цельная кровь, сыворотка, моча и др.).
 - ✓ Объем исследуемой пробы.
 - ✓ Время оборота теста (turn around time).
 - ✓ Требования к квалификации персонала.
 - ✓ Возможность автоматизации.
 - ✓ Требования безопасности.
 - ✓ Рабочее пространство лаборатории \ портативность .
 - ✓ Стоимость теста.

- *Методологические характеристики* включают факторы, от которых зависит аналитическая чувствительность и специфичность метода \ АС и, следовательно, они способствуют лучшей их аналитической эффективности. Они включают:
 - ✓ Тип химической реакции.
 - ✓ Оптимизацию и стандартизацию условий химической реакции.
 - ✓ Частоту и стабильность калибровки, метрологическая прослеживаемость калибратора к референтному методу.
 - ✓ Строгость выполнения аналитических процедур.



Рисунок 3. Процесс выбора аналитического метода или аналитической системы в медицинской лаборатории.

- Рабочие характеристики включают факторы, демонстрирующие на практике аналитическую эффективность метода \ AC, а именно:

- ✓ Линейность (рабочий диапазон).
- ✓ Прецизионность.
- ✓ Открытие.
- ✓ Интерференцию.
- ✓ Предел детекции.
- ✓ Точность.

Определив *желаемые* рабочие характеристики метода \ AC по прецизионности (CV) и точности (bias%), можно на основании выбранных ранее *желаемых* целей качества (TEa), рассчитать величину их *желаемого* **сигма-значения Z** ($Z = TEa - bias \setminus CV$), тем

самым переводя величину *желаемой аналитической эффективности метода* \ АС в универсальную сигма-шкалу [1,2].

Второй шаг процесса выбора метода /АС предусматривает *анализ существующих на рынке методов или аналитических систем*. Здесь, лаборатории должны выполнить предварительную оценку предлагаемых производителями и поставщиками методов и аналитических систем на предмет их потенциального соответствия документированным требованиям к аналитическим характеристикам. Необходимую для этого информацию можно получить из профессиональных журналов, рекламных каталогов и буклетов фирм-производителей, а также на организованных ими семинарах и симпозиумах в рамках специализированных выставок, конференций и конгрессов. Кроме того, можно воспользоваться информацией, содержащейся в отчетах программ Внешней Оценки Качества (ВОК) и найти там некоторые рабочие характеристики интересующего вас метода или аналитической системы. В этом может помочь документ Института Клинических Лабораторных Стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) GP-27-A2 [3]. Наконец, можно договориться и посетить другие лаборатории, где уже работают методы и системы, которые потенциально могут соответствовать документированным требованиям к аналитическим характеристикам. Там можно получить информацию об аналитических характеристиках этих систем у лабораторного аналитика или заведующего лабораторией.

Третий шаг процесса выбора метода /АС заключается в написании *технического задания*. На этом этапе, специалистам лаборатории необходимо просмотреть и еще раз проанализировать сформулированные ими желаемые требования к аналитическим характеристикам метода/АС с учетом выполненного анализа на предыдущем этапе. Только после этого, можно приступать к написанию технического задания, а затем на его основании составлять заявку на тендер.

Четвертый шаг процесса выбора метода /АС - это просто технический этап. После отправки *заявки на тендер*, и ответа на нее производителей и поставщиков, можно начать формировать их список.

Пятый шаг процесса выбора метода /АС - это *формирование списка потенциальных производителей и поставщиков* методов или аналитических систем. Как указывалось выше, он составляется на основании тех компаний, которые ответили на тендерную заявку.

Шестой шаг процесса выбора метода /АС заключается в *сравнении желаемых требований к аналитическим характеристикам и заявленных в спецификации производителей методов или аналитических систем*. Наиболее объективно это можно выполнить на основании сравнения *желаемого* сигма - значения Z с таковым, рассчитанным на основании данных по прецизионности (CV) и точности (bias%) методов или аналитических систем, указанных в спецификациях производителей.

Седьмой шаг процесса выбора метода /АС - это такой же технический этап, как и четвертый шаг.

Практические примеры.

Очевидно, что наиболее сложными этапами процесса выбора метода \АС являются первый и шестой, поскольку требуют глубоких знаний лабораторной аналитики. Действительно, для того, чтобы документировать требования к аналитическим характеристикам и сравнить их с заявленными производителями, необходимо понимание их практического значения для будущей работы данного метода или аналитической сис-

темы в конкретной медицинской лаборатории, а также понимание конкурентных преимуществ метода \AC, связанных с этими характеристиками. Также, следует отметить, что требования к аналитическим характеристикам (аппликационным и методологическим) для открытой системы (метода) будут отличаться от таковых для закрытой аналитической системы, такой, например, как система для прикроватного тестирования (point of care testing (POCT)). В связи с этим, приведем **в качестве примеров** составление требований к аналитическим характеристикам метода и аналитической системы определения концентрации глюкозы, а также сравнения требуемой аналитической эффективности метода \AC с таковыми, заявленными производителем.

- **Требуемые аналитические характеристики для метода определения концентрации глюкозы.**

- ***Аппликационные характеристики:***

- ✓ Тип анализируемых образцов: *сыворотка и плазма крови.*
- ✓ Объем исследуемой пробы: *не более 10 микролитров.*
- ✓ Требования к квалификации персонала: *медицинский технолог.*
- ✓ Возможность автоматизации: *наличие адаптации для клинико-химического автоматического анализатора (указать торговую марку и производителя).*
- ✓ Стоимость теста: *не более (указать сумму).*

- ***Методологические характеристики:***

- ✓ Тип химической реакции: *Глюкозооксидазо-пероксидазная (GOD-PAP).*
- ✓ Оптимизация и стандартизация условий химической реакции: *температура проведения реакции 37°C.*
- ✓ Прослеживаемость, частота и стабильность калибровки: *Стабильность не менее двух недель, прослеживаемость калибратора к референтному гексокиназному методу.*

- ***Рабочие характеристики:***

- ✓ Линейность: *Не менее, чем до 20 м.моль\л.*
- ✓ Прецизионность: *Промежуточная прецизионность (Intermediate Precision (CLSI EP-5A3)) в виде CV не более 2 %.*
- ✓ Точность: *Аналитическое смещение не более 0,5%.*
- ✓ Сигма-значение Z : *Для требований к качеству биологической базы данных Ricos et al. - 3,2; Для требований к качеству Rilibak - 7,25; Для требований к качеству CLIA - 4,75;*

- **Спецификация производителя по рабочим аналитическим характеристикам метода определения концентрации глюкозы, взятая из инструкции к методу.**

- ✓ Линейность : *до 25 м.моль\л.*
- ✓ Прецизионность: *Промежуточная прецизионность (Intermediate Precision (CLSI EP-5A3)) в виде CV: 1,19 % для 5,1 ммоль\л и 0,69% для 16,2 ммоль\л.*

✓ Точность: При проведении сравнительного анализа с аналогичным коммерческим методом производитель получил следующее уравнение линейной регрессии: $Y = 1,00X + 0,05$ ммоль\л. Тогда, подставив в эту формулу вместо X значение уровня принятия клинического решения для глюкозы, мы можем рассчитать ее концентрацию, которая будет определена при помощи данного метода. Выразив полученную разницу в процентах, мы получим величину аналитического смещения (*bias%*) между методами:

- Для уровня принятия клинического решения 120 мг\дл (6,66 ммоль\л)[4]
 $Y = 1,00 * 6,66 + 0,055$; $Y = 6,715$; Bias % = 0,8;
- Для уровня принятия клинического решения 180 мг\дл (9,99 ммоль\л) [4]
 $Y = 1,00 * 9,99 + 0,055$; $Y = 10,045$; Bias % = 0,5;

✓ Сигма-значение Z: Для требований к качеству биологической базы данных Ricos et al. : 5,12 и 9,27 соответственно для первого и второго уровней принятия клинического решения. Для требований к качеству Rilibak – 11,93 и 21; Для требований к качеству CLIA – 7,73 и 13,76.

• **Сравнение требуемой и заявленной производителем аналитической эффективности метода.**

Для сравнения требуемой и заявленной аналитической эффективности метода составим следующую таблицу:

Требуемая аналитическая эффективность (Сигма- значение Z)	Аналитическая эффективность, заявленная производителем (Сигма- значение Z)
Требование к качеству из биологической базы данных Ricos et al	
3,2	5,12 (6,6 ммоль\л) ; 9,27 (9,99 ммоль\л)
Требование к качеству Rilibak	
7,25	11,93 (6,6 ммоль\л) ; 21 (9,99 ммоль\л)
Требование к качеству CLIA	
4,75	7,73 (6,6 ммоль\л) ; 13,76 (9,99 ммоль\л)

На основании обобщенной информации, можно сделать заключение, что заявленная аналитическая эффективность метода определения концентрации глюкозы **соответствует требуемой.**

• **Требуемые аналитические характеристики для аналитической системы, работающей в режиме прикроватного определения концентрации глюкозы (point of care testing (POCT)).**

➤ **Аппликационные характеристики:**

- ✓ Тип анализируемых образцов: Сыворотка и проба цельной крови.
- ✓ Объем исследуемой пробы: Не более 5 микролитров.
- ✓ Время оборота теста (turn around time): Не более 10 минут.

- ✓ Требования к квалификации персонала: *Минимальные, не требующие навыков проведения лабораторного тестирования. Наличие функции автоматической самопроверки работы системы.*
- ✓ Портативность и автономность: *Настольный прибор, вес не более 1кг., возможность работы от встроенной в систему аккумуляторной батареи.*
- ✓ Стоимость теста: *Не более (указать сумму).*

➤ **Методологические характеристики:**

- ✓ Тип химической реакции: *Глюкозооксидазо-пероксидазная (GOD-PAP).*
- ✓ Прослеживаемость, частота и стабильность калибровки: *Встроенная в систему лот специфическая калибровка, прослеживаемая к референтному гексокиназному методу, невозможность использования для тестирования некалиброванного реагентного лота.*

➤ **Рабочие характеристики:**

- ✓ Линейность : *Не менее, чем до 30 м.моль\л.*
- ✓ Прецизионность: *Промежуточная прецизионность (Intermediate Precision (CLSI EP-5A3)) в виде CV не более 2 %.*
- ✓ Точность: *Аналитическое смещение не более 0,5%.*
- ✓ Сигма-значение Z : *Для требований к качеству биологической базы данных Ricos et al. - 3,2; Для требований к качеству Rilibak - 7,25; Для требований к качеству CLIA - 4,75;*

• **Спецификация производителя по рабочим аналитическим характеристикам системы, работающей в режиме прикроватного определения концентрации глюкозы (point of care testing (POCT)).**

- ✓ Линейность: *до 33,3 м.моль\л.*
- ✓ Прецизионность: *Промежуточная прецизионность (Intermediate Precision (CLSI EP-5A3)) в виде CV : 2,3 % для 8,6 ммоль\л и 1,9 % для 17 ммоль\л.*
- ✓ Точность: *При проведении сравнительного анализа с коммерческим гексокиназным методом производитель получил следующее уравнение линейной регрессии : $Y = 0,984X - 0,135$ ммоль\л. Тогда, подставив в эту формулу вместо X значение уровня принятия клинического решения для глюкозы, мы можем рассчитать ее концентрацию, которая будет определена при помощи данного метода. Выразив полученную разницу в процентах, мы получим величину аналитического смещения (bias %) между методами:*
 - *Для уровня принятия клинического решения 120 мг\дл (6,66 ммоль\л)[4]
 $Y = 0,984 * 6,66 - 0,135$; $Y = 6,42$; Bias % = 3,6;*
 - *Для уровня принятия клинического решения 180 мг\дл (9,99 ммоль\л) [4]
 $Y = 0,984 * 9,99 - 0,135$; $Y = 9,69$; Bias % = 3,1;*
- ✓ Сигма-значение Z : *Для требований к качеству биологической базы данных Ricos et al. : 1,46 и 2,0 соответственно для первого и второго уровней принятия клинического решения. Для требований к качеству Rilibak – 4,95 и 6,26; Для требований к качеству CLIA – 2,78 и 3,63.*

Как и для метода, для сравнения требуемой и заявленной аналитической эффективности аналитической системы составим следующую таблицу:

Требуемая аналитическая эффективность (Сигма- значение Z)	Аналитическая эффективность, заявленная производителем (Сигма- значение Z)
Требование к качеству из биологической базы данных Ricos et al	
3,2	1,46 (6,6 ммоль\л) ; 2,0 (9,99 ммоль\л)
Требование к качеству Rilibak	
7,25	4,95 (6,6 ммоль\л) ; 6,26 (9,99 ммоль\л)
Требование к качеству CLIA	
4,75	2,78 (6,6 ммоль\л) ; 3,68 (9,99 ммоль\л)

На основании обобщенной информации, можно сделать заключение, что заявленная аналитическая эффективность системы, работающей в режиме прикроватного определения концентрации глюкозы (point of care testing (POCT)) **не соответствует требуемой.**

Выводы.

- Процесс планирования качества (QP), является вторым этапом создания аналитического качества в системе TQM медицинской лаборатории и состоит из *выбора метода \ AC, валидации или верификации метода \ AC* и непосредственно *планирования качества выбранного метода или аналитической системы.*
- Цель выбора метода \ AC заключается в выборе такого метода или аналитической системы, которые будут наиболее полно отвечать документированным требованиям конкретной медицинской лаборатории.
- Мероприятия, связанные с выбором метода \ AC лучше всего структурировать в виде процесса, органично встроенного в процесс планирования аналитического качества (QP).
- Как правило, требования к аппликационным и методологическим аналитическим характеристикам метода и системы для прикроватного тестирования различны, что связано со спецификой их применения в медицинской лаборатории, но требования к рабочим аналитическим характеристикам к ним должны быть одинаковы.
- Для оценки требуемой аналитической эффективности метода \ AC и сравнения её с таковой заявленной производителем, лучше всего использовать величины их Сигма – значений Z.

Литература.

1. Sten Westgard, MS. Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes. Westgard QC 2009.
2. Sten Westgard, MS. Quantitating Quality: Best Practices for Estimating the Sigma-metric. Westgard QC 2011.
3. CLSI GP27-A2. Using Proficiency Testing to Improve the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2007.
4. Statland BE. Clinical Decision Levels for Laboratory Tests, Second Edition (Oradell NJ; Medical Economics Books, 1987.)