#### Оригинальные работы

# ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ И ПОВЫШЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ (РАЗБОР ЛАБОРАТОРНОГО СЛУЧАЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., Зыбина Н.Н., Калинина Н.М.

ФГБУ "Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова" МЧС России

Ковязина Надежда Алексеевна — канд. мед. наук, заведующая лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики ФГБУ "ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова" МЧС России. Алхутова Наталья Александровна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики ФГБУ "ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова" МЧС России. Зыбина Наталья Николаевна — доктор биол. наук, профессор, главный специалист по клинической лабораторной диагностике МЧС России, заведующая отделом лабораторной диагностики ФГБУ "ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова" МЧС России. Калинина Наталья Михайловна — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ "ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова" МЧС России.

**Цель исследования:** на примере лабораторного случая продемонстрировать систему обязательного многоуровневого контроля качества лабораторных исследований, указать на способы оценки достоверности и повышения информативности лабораторных результатов.

**Результаты.** В статье рассмотрены этапы контроля качества лабораторных исследований, с помощью которых была оценена достоверность результатов определения в сыворотке крови тироксина свободного, трийодтиронина свободного и тиреотропного гормона. Результаты измерений представлены с указанием расширенной неопределенности и с оценкой линамики.

**Выводы.** Соблюдение обязательных мер по управлению качеством исследований позволяет лаборатории получать достоверные результаты, а также рассчитывать параметры, повышающие информативность лабораторных тестов при принятии клинического решения.

**Ключевые слова:** контроль качества, точность, правильность, прецизионность, коэффициент вариации, неопределенность, *EOAS*.

## Methods of Estimation the Reliability and Increasing the Informativeness of the Laboratory Results (Analysis of the Laboratory Case of Measurement the Indicators of Thyroid Function)

Kovyazina N.A., Alhutova N.A., Zybina N.N., Kalinina N.M.

Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia

The goal of the study was to demonstrate the multilevel laboratory quality management system and point at the methods of estimating the reliability and increasing the amount of information content of the laboratory results (on the example of the laboratory case)

**Results.** The article examines the stages of laboratory quality management which has helped to estimate the reliability of the results of determining Free  $T_3$ , Free  $T_4$  and TSH. The measurement results are presented by the expanded uncertainty and the evaluation of the dynamics.

**Conclusion.** Compliance with mandatory measures for laboratory quality management system enables laboratories to obtain reliable results and calculate the parameters that are able to increase the amount of information content of laboratory tests in clinical decision making.

Key words: quality management system, accuracy, precision, coefficient of variation, uncertainty, EQAS.

**Для корреспонденции**: Ковязина Надежда Алексеевна — 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54. ФГБУ "ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова" МЧС России. Тел.: 8-905-264-89-44. E-mail: nakovzn@gmail.com

#### Введение

Несомненно, что именно результаты лабораторных исследований зачастую являются основанием для постановки диагноза и планирования тактики ведения пациента. При этом нередки случаи, когда результаты, полученные из лаборатории, не согласуются в полной мере с клинической картиной заболевания или не соответствуют классическим примерам. При получении таких "нестандартных" результатов лабораторного исследования врач-клиницист чаще всего принимает одно из следующих решений:

- 1) клиническая картина для меня достаточно убедительна; назначаю лечение, исходя из моего представления о больном;
- 2) лаборатории часто "врут"; необходимо повторно выполнить анализ, желательно в другой лаборатории; из двух вариантов полученных результатов выберу наиболее подходящий;
- 3) результаты лабораторного исследования являются неоспоримым фактом.

Скорее всего, каждый из этих вариантов может оказаться верным в конкретном клиническом случае, и при этом ни один из них не может быть выбран в качестве единственно правильного. "Выпадение" одного или нескольких показателей из общей картины заболевания может привести врача-клинициста к постановке редкого или неожидаемого диагноза. Выбор наиболее подходящего результата из предоставленных разными лабораториями, во-первых, является субъективным, а во-вторых, затрудняет дальнейший лабораторный мониторинг течения заболевания, который, как известно, желательно проводить в одной лаборатории, с использованием одних и тех же оборудования и реагентов. И наконец, третий вариант тоже не является безоговорочным, так как в этом случае, с одной стороны, из диагностического процесса полностью исключаются опыт и клиническое видение врача, а с другой стороны, даже в самой лучшей лаборатории, действительно, может быть допущена ошибка.

На сегодняшний день лабораторная диагностика переживает этап становления в качестве отрасли уже не только медицины, но и метрологии. Причиной этому послужили повсеместное внедрение новых методов исследования и накопленный мировой опыт в сфере управления качеством. Все большее внимание уделяется стандартизации как этапов исследования, так и самих тест-систем [1, 7, 8, 9]. За последние несколько лет утвержден ряд национальных стандартов, регламентирующих процессы измерения и тактику контроля качества лабораторных исследований. Соблюдение обязательных мер по управлению качеством исследований позволяет лаборатории получать достоверные результаты, а также, что немаловажно, рассчитывать параметры, повышающие информативность тестов при принятии клинического решения. В данной статье мы сделали попытку на конкретном примере проиллюстрировать методы оценки достоверности выполненных в лаборатории исследований (в части, касающейся аналитического этапа) и возможность применения на практике результатов такой оценки.

#### Материал и методы

Исследования проводились в двух образцах сыворотки крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе IMMULITE 2000 (DPC, США) **SIEMENS** использованием тест-систем IMMULITE® 2000 Free T3, IMMULITE® 2000 Free T4, IMMULITE® 2000 Third Generation TSH. Bhytренний контроль качества исследований проводился с использованием независимого аттестованного трехуровневого контрольного материала Lyphocheck Immunoassay Plus (Bio-Rad, США), лот 40260 с помощью лабораторной информационной системы "СПАРМ". Контрольные графики Леви-Дженнингса оценивались по правилам Вестгарда. Оценка правильности и прецизионности проводилась в соответствии с "Дифференцированными биологически обоснованными критериями точности", указанными в Приложении Б к Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 53022.2-2008. Оценка правильности проводилась в том числе по результатам участия в международной программе внешнего контроля качества "External Quality Assurance Services" (EQAS) (Bio-Rad, США).

### Результаты и обсуждение

В лабораторию обратился врач с просьбой прокомментировать результаты двух анализов крови пациента N, проведенных с разницей в 1 мес (табл. 1). Поводом для сомнения в точности результатов послужило выявление повышенного уровня свободного трийодтиронина (св.  $T_3$ ) и пониженного уровня сво-

**Таблица 1.** Результаты исследования уровней гормонов в сыворотке крови пациента N

	св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	ТТГ, мМЕ/мл
Референтные пределы	2,8-6,8	11,5-22,7	0,4-4,0
10 сентября	7,8 ↑	10,6 ↓	0,47 N
4 октября	7,0 ↑	11,4 ↓	0,42 N

бодного тироксина (св.  $T_4$ ) при "нормальном" уровне тиреотропного гормона (ТТГ). Кроме того, возник вопрос о наличии либо отсутствии динамики уровней исследованных показателей в течение месяца.

Конечно, контроль качества исследований в лаборатории является непрерывным процессом, результатом которого является уверенность врача лаборатории в каждом выданном результате. Однако необходимо отметить, что результат определения в лаборатории того или иного аналита не может быть абсолютно точным. Каждый из участников многокомпонентного аналитического этапа исследования (анализатор, реагенты, оператор и т.д.) вносит определенные погрешности, сумма которых отражается на конечном результате измерения и может быть количественно охарактеризована неопределенностью. Поскольку точность измерения складывается из двух составляющих: правильности и прецизионности [2], мы детально "постфактум" проанализировали эти характеристики применительно к конкретному случаю и рассчитали расширенную неопределенность результатов измерения.

#### Оценка правильности

Одним из общепринятых вариантов оценки и правильности, и прецизионности является исследование независимого аттестованного контрольного материала, содержащего известное количество конкретного аналита (принятое опорное значение) [4]. Результаты регулярных исследований контрольного материала учитываются с помощью графиков Леви—

Дженнингса и оцениваются с использованием правил, или критериев, Вестгарда. Из допущения о законе нормального распределения и свойств нормального распределения следует, что 95,5% результатов измерений аналита в одной и той же пробе лежат в пределах ±2 стандартных отклонения (S) от среднего арифметического (Х<sub>среднее</sub>). Правила Вестгарда позволяют фиксировать результаты, выходящие за указанные пределы, выявлять случайные и систематические погрешности, делать выводы о стабильности аналитической системы и о пригодности аналитической серии. Результаты исследования контрольного материала представлены на рис. 1 (для наглядности – только соответствующие значениям уровни и только за рассматриваемый период). Нарушений контрольных правил выявлено не было. Значения смещения (В) составили: -1,13% для св.  $T_3$ , 1,22% для св.  $T_4$ и 5,14% для ТТГ, что свидетельствует о повышенном (оптимальном) уровне правильности измерений, выполненных в лаборатории, на основании "Дифференцированных биологически обоснованных критериев точности", указанных в Приложении Б к Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 53022.2-2008 (табл. 2).

Основной способ оценки правильности — это участие в системе внешнего контроля качества, суть которой заключается в том, что лаборатория регулярно исследует "слепые" контрольные сыворотки, количество аналита в которых на момент исследования неизвестно. Результаты аналогичных исследований, выполненных лабораториями всего мира, компонуются по методам и видам анализа, типам анализато-

Таблица 2. Основные термины и понятия, используемые в статье

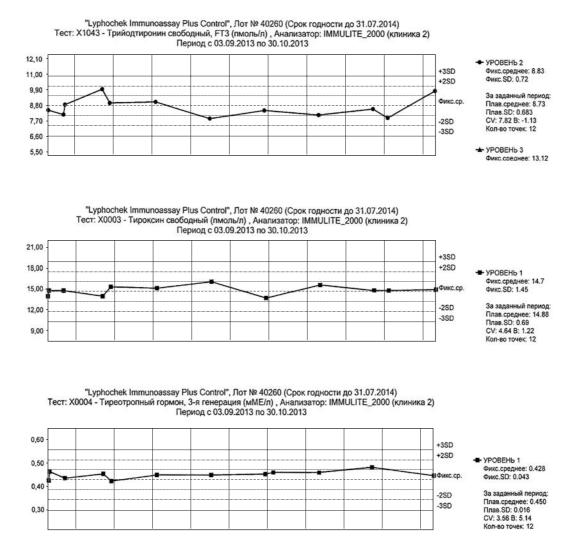
Точность	Степень близости результата измерения к истинному или принятому опорному значению [1, 2].
10 1110012	Характеризуется размерами случайной и систематической погрешностей [2, 5].
	Количественной мерой точности является величина неопределенности
Суммарная	Отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины [1]
погрешность измерения	
Правильность	Степень близости среднего значения, полученного на основании большой серии результатов измерений, к истинному (или в его отсутствие — принятому опорному) значению.  Показателем правильности обычно является значение систематической погрешности [2]
Систематическая	Составляющая погрешности измерения, остающаяся постоянной или закономерно
погрешность измерения,	изменяющаяся при повторных измерениях одной и той же величины; рассчитывается
или смещение (В)	как разность между математическим ожиданием результатов измерений и принятым опорным значением [2]
Прецизионность	Степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных
	в конкретных регламентированных условиях; служит для выражения изменчивости
	измерений [2]. Численной мерой являются стандартное отклонение и коэффициент
	вариации
Неопределенность	Параметр результата измерения, характеризующий дисперсию значений, которые
	обоснованно могут быть приписаны измеряемой величине. Этим параметром может быть, например, стандартное отклонение [4, 6]
Аналитическая серия	Совокупность измерений аналита, выполненных в одних и тех же условиях
иналитическая серия	без перенастройки и калибровки аналитической системы, при которых характеристики
	аналитической системы остаются стабильными. Рекомендуемая максимальная продолжи-
	тельность аналитической серии по времени — 24 ч [4]

ров и подвергаются статистической обработке. Преимущества данной системы заключаются в том, что лаборатория имеет возможность сопоставить собственные результаты измерений с результатами лабораторий мира, сделать вывод об эффективности проводимого внутрилабораторного контроля качества и принять своевременные меры по устранению погрешностей [1]. Приводим пример ежемесячного отчета EOAS (рис. 2). Значение, полученное в декабре, учтено внутри группы сравнения, сформированной по типу анализатора. Смещение/Z-score полученного в лаборатории результата от принятого опорного значения (среднее значение всех лабораторий внутри группы сравнения) отложено на графике и позволяет оценить правильность выполненного исследования. Нарушений контрольных правил Вестгарда выявлено не было. Более того, продемонстрировано,

что 10 из 12 результатов находились в диапазоне  $\pm 1S$  (при допустимом диапазоне  $\pm 2S$ ), а три значения практически совпали с принятым опорным значением. Результаты внешнего контроля качества свидетельствуют, что правильность результатов, полученных в лаборатории при исследовании уровня ТТГ, удовлетворительная.

#### Оценка прецизионности

Для оценки прецизионности нами были использованы результаты повторных определений св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и ТТГ в контрольном материале в разных аналитических сериях, т.е. в условиях промежуточной прецизионности (рис. 1). Рассчитанные/фактические внутрилабораторные межсерийные коэффициенты вариации (CV) и стандартные отклонения промежуточной прецизионности представлены в табл. 3.

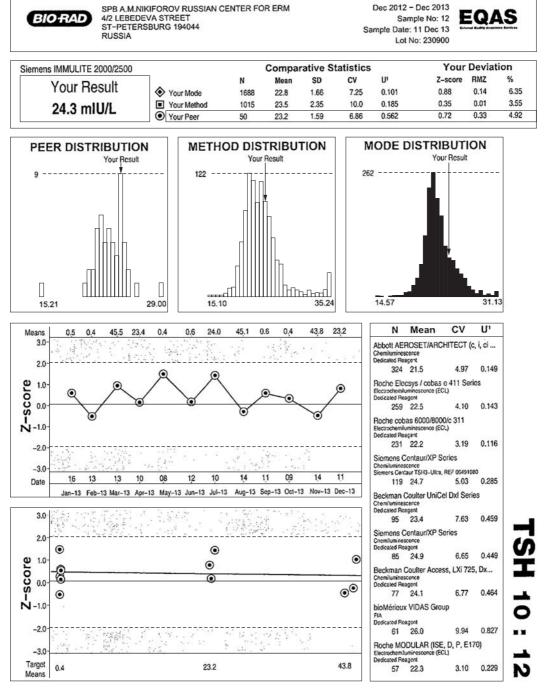


**Рис. 1.** Графики Леви—Дженнингса, построенные по результатам исследования трехуровневого независимого международного контрольного материала "Lyphocheck Immunoassay Plus" (Bio-Rad, CШA).

Таблица 3. Целевые, предельно допустимые и фактические значения величины смещения (В%), рассчитанные для св. Т<sub>3</sub>, св.Т4 и ТТГ

Поморожани	В фактинализа %	Повышенный уровень точности			
Показатель	В фактическое, %	В целевое, %	В предельно допустимое, %		
св.Т3	-1,13	±2,1	±3,45		
св.Т4	1,22	±1,8	±2,97		
ТТГ	5,14	±4,2	±7,25		

Dec 2012 - Dec 2013



**Рис. 2.** Отчет EQAS по результатам ежемесячного исследования уровня ТТГ.

**Таблица 4.** Показатели промежуточной прецизионности определения св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и  $TT\Gamma$  (для анализируемых диапазонов) и их оценка

Показатели	св.Т3	св.Т4	ТТГ	Условие качества
CV% внутрилабораторный межсерийный, указанный в инструкции к тест-системе	8,1%	6,4%	5,3%	Фактический
CV% фактический внутрилабораторный межсерийный (рис. 1)	7,8%	4,6%	3,6%	указанного в инструкции к тест-системе
S промежуточной прецизионности	0,7	0,7	0,016	

**Таблица 5.** Сравнение внутрилабораторных межсерийных и межлабораторных коэффициентов вариации св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и ТТГ (в анализируемых диапазонах)

Показатели	св.Т3	св.Т4	ТТГ	Условие качества
CV% фактический внутрилабораторный межсерийный (рис. 1)	7,8%	4,6%	3,6%	Внутрилабораторный <
CV% межлабораторный (из отчета EQAS)	8,1%	6,5%	7,7%	межлабораторного

Значения фактического внутрилабораторного межсерийного коэффициента вариации для каждого аналита были прежде всего сопоставлены с соответствующими данными, заявленными в качестве характеристики тест-системы. В стандартной инструкции к тест-системе указаны коэффициенты вариации, полученные производителем дифференцированно для 5-6 диапазонов значений аналита. Очевидно, что коэффициент вариации, указанный в инструкции, является ее базовой характеристикой, и значительно уменьшить его значение в конкретной лаборатории с целью улучшения прецизионности практически не представляется возможным. При этом, однако, предполагается, что все аналитические характеристики используемой в лаборатории тестсистемы в обязательном порядке проверены и обоснованы в сравнительных исследованиях, результаты которых явились основанием для выдачи сертификата/регистрационного удостоверения [1]. В этом случае приведенные в инструкции коэффициенты межсерийной вариации априори не должны превышать предельно допустимых значений для первого (пониженного) уровня точности, указанный в Приложении Б к Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 53022.2-2008. Поскольку приведенные в данном документе значения рассчитаны с учетом коэффициентов биологической вариации конкретного показателя, их превышение характеризует тест-систему как непригодную для использования в клинических целях. В ходе проведенного нами сравнения выявлено, что фактические коэффициенты вариации, рассчитанные для анализируемых диапазонов значений св. Т<sub>3</sub>, св. Т<sub>4</sub> и ТТГ, во всех случаях меньше указанных в инструкции к тест-системам (табл. 3).

При сравнении показателей промежуточной прецизионности и прецизионности в условиях воспроизводимости было выявлено, что внутрилабора-

торные межсерийные коэффициенты вариации св.Т<sub>3</sub>, св.Т<sub>4</sub> и ТТГ не превышают соответствующих величин, рассчитанных при межлабораторном сравнении EQAS (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют, что прецизионность в лаборатории находится под удовлетворительным контролем, что в свою очередь позволило дать оценку прецизионности с использованием "Дифференцированных биологически обоснованных критериев точности", указанных в Приложении Б к Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 53022.2-2008: максимально возможный уровень точности (повышенный) достигнут для ТТГ; величины коэффициентов межсерийной вариации для св. Т, и св. Т, также соответствуют требованиям Национального стандарта [5, 9] (табл. 5). Приведенные в таблице уровни аналитической точности исследования св. Т<sub>3</sub>, св. Т<sub>4</sub> и ТТГ соответствуют клиническим целям их использования.

# Расчет расширенной неопределенности и выявление динамики

Поскольку правильность исследования св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и ТТГ в лаборатории признана оптимальной, отклонение правильности при расчете неопределенности может не учитываться. Показатели прецизионности также являются удовлетворительными и могут быть использованы для расчета расширенной неопределенности по типу A [1, 6]. Расширенная неопределенность (доверительный интервал — 95,5%; коэффициент охвата — 2) полученных 10 сентября и 4 октября результатов св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и ТТГ составила  $\pm 2S$  промежуточной прецизионности для анализируемых диапазонов (табл. 6).

Для выявления наличия или отсутствия динамики значений необходимо при их сравнении также учесть S промежуточной прецизионности. Данные, представленные в табл. 7, свидетельствуют, что абсо-

**Таблица 6.** Фактический коэффициент межсерийной вариации св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и  $TT\Gamma$  и соответствующий ему уровень аналитической точности (в анализируемом диапазоне)

Аналиты	CV фактический, %	Уровень точности
св.Т3	7,8	1-й уровень (пониженный)
$cb.T_4$	4,6	2-й уровень (базовый)
ТТГ	3,6	3-й уровень (повышенный)

**Таблица 7.** Результаты измерения уровней св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и  $TT\Gamma$  от 10 сентября и 4 октября с указанием расширенной неопределенности (95,5% доверительный интервал; коэффициент охвата k=2)

Дата	Значение ±2S промежуточной прецизионности			
дага	св.Т3, пмоль/л	св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	ТТГ, мМЕ/мл	
10 сентября	$7.8 \pm 1.4$	$10,6 \pm 1,4$	$0,420 \pm 0,036$	
4 октября	$7,2 \pm 1,4$	$11,4 \pm 1,4$	$0,450 \pm 0,036$	

**Таблица 8.** Показатели, используемые для оценки изменения уровней св.  $T_3$ , св.  $T_4$  и ТТГ от 10 сентября и 4 октября

	св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	ТТГ, мМЕ/мл
Значение от 10 сентября	7,8	10,6	0,42
Значение от 4 октября	7,2	11,4	0,45
Дельта значений	0,6	0,8	0,03
Предел промежуточной воспроизводимости для анализируемого диапазона (2,77S)	$2,77 \times 0,7 = 1,93$	$2,77 \times 0,7 = 1,93$	$2,77 \times 0,018 = 0,05$

лютная разность значений, полученных 10 сентября и 4 октября, меньше предела промежуточной прецизионности (2,77S промежуточной прецизионности) для анализируемого диапазона, что не позволяет статистически достоверно эти значения различить [3]. Следовательно, видимые изменения значений не могут быть расценены как динамика.

При оценке динамики существенными являются также влияние суточных/циркадианных/биологических ритмов, а также величина индивидуальной биологической вариации исследуемого аналита [5]. Например, у человека колебания уровня ТТГ в сыворотке могут составлять до 19,7%. Иными словами, при среднем для пациента X уровне ТТГ, равном 0,5 мМЕ/л, размах значений при динамическом исследовании в норме может составлять с 95,5% вероятностью от 0,3 до 0,7 мМЕ/л.

#### Заключение

Представленный нами алгоритм оценки достоверности полученных в лаборатории результатов может показаться врачу-клиницисту, для которого он и был выполнен, трудоемким и сложным. Однако все проиллюстрированные в этой статье шаги касаются в основном только аналитического этапа и являются лишь отрезком непрерывного пути, по которому ежедневно двигается лаборатория, поскольку контроль качества исследований является рутинным и непрерывным условием работы лаборатории, частью внутрилабораторной жизни. Если в настоящий

момент расчет такого параметра как неопределенность еще не описан детально в практических руководствах для частных лабораторий и выполняется в силу возможностей лаборатории только при рассмотрении отдельных случаев, то уже в скором времени с развитием медицинских компьютерных систем он наверняка, как указано в обновленном ГОСТ Р ИСО 15189, станет обязательным для каждого выдаваемого лабораторией результата.

Мы надеемся, что, имея представление о происходящих в лаборатории процессах, врачу-клиницисту будет легче сориентироваться в ситуациях, когда результаты лабораторного исследования того или иного показателя кажутся ему сомнительными. В любом случае прямое обращение в лабораторию за разъяснениями принесет несомненную пользу, поскольку все усилия по повышению точности результата и оценке его достоверности приобретают значимость, только если с их помощью удается повысить качество медицинской помощи конкретному пациенту. Наличие обратной связи от врача-клинициста позволит лаборатории использовать все имеющиеся возможности для повышения клинической информативности результатов исследования.

#### Список литературы

 Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 15189-2012. Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности.

- 2. Государственный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 5725.1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения.
- 3. Государственный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 5725.1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Использование значений точности на практике.
- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53133.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных лабораторных исследований.
- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53022.3-2-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность).

- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 54500.3-2011/Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения.
- 7. *Гудер ВГ, Нарайанан С, Виссер Г, Цавта Б.* Диагностические пробы: от пациента до лаборатории. Влияние преаналитических факторов на качество результатов лабораторных исследований. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. М.: Лабора, 2010;6-93.
- 8. *Кочетов АГ*. Самые насущные задачи лабораторной службы стандартизация и централизация. Справочник заведующего КДЛ. 2013; 3:5-8.
- Меньшиков ВВ. Зачем клинической лаборатории нужна стандартизация и как ее применять на практике? М.: Лабора, 2012;3-69.
- Мошков АВ, Долгов ВВ. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике. Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. М.: Медиздат, 2004;14-163.