

УДК 006.91.001:53.088.2

Л.А. Кошевая

Национальный авиационный университет, Киев, Украина

## ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНИВАНИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Анализируется возможность альтернативного подхода к оценке неопределенности результатов химико-аналитических измерений, описываемых неполными модельными уравнениями, при аккредитации клинических диагностических лабораторий в соответствии с требованиями стандарта EN ISO 15189-2003 "Medical Laboratories – particular requirements for quality and competence". Выделены особенности оценивания химико-аналитических измерений в медицине.

**Ключевые слова:** клиническая диагностическая лаборатория, качество лабораторных исследований, прецизионность, показатели качества измерений, сопоставимость, прослеживаемость, неопределенность измерений.

Клиническая медицина все более широко использует аналитические возможности медицинских лабораторий для диагностики болезней, наблюдения за их течением, для оценки эффективности лечения и контроля качества лабораторных исследований.

Совокупность физических, химических и биологических аналитических процедур, применяемых для обнаружения и измерения содержания в биоматериале различных компонентов, составляет сущность клинической лабораторной аналитики. Проблема **обеспечения качества** лабораторных исследований – одна из центральных в лабораторной медицине. Основное требование к лабораторным исследованиям – предоставление клиницистам достоверной информации [1].

Достоверность измерительной информации, получаемой испытательными лабораториями, обеспечивается их **компетентностью**. В настоящее время принят Международный стандарт EN ISO 15189-2003 "Medical Laboratories – particular requirements for quality and competence", который является основным для лабораторий Европы и мира, включающий в себя основные нормативные положения ISO /IEC 17025 и ISO 9001. Этот стандарт содержит требования к **компетентности и качеству**, которые должны быть присущи медицинским лабораториям [1]. Его цель – глобальная гармонизация управления качеством в медицинских лабораториях. Данный стандарт, признанный в настоящее время во всех странах мира, несомненно, является важным этапом на пути к глобальной гармонизации в лабораторной медицине.

**Показатели качества** измерений, различные способы их оценки рассматриваются в стандарте ISO 5725-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений», применение которого рекомендуется в процедурах оценки точности и контроля достоверности проводимых

исследований [2]. Методы оценки показателей точности (правильности и прецизионности) при химических анализах приведены в РМГ 61-2003 (МИ 2336-2002) «Показателей точности, правильности и прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки». Реализация требований стандарта ISO 5725-2002 при химических анализах нашла отражение в МИ 2335-2003 «ГСИ. Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа».

При рассмотрении стандарта [2] особый интерес представляют следующие его положения:

1. Отражение в нормативных документах, регламентирующих методики анализа, показателей качества этих методик, полученных на основании межлабораторных (совместных) исследований.

2. Оценка показателей качества результатов измерений при реализации методик анализа в конкретной лаборатории.

Основной особенностью измерений в клинико-диагностических лабораториях является то, что часто анализируются биологические характеристики, которые не имеют количественных эквивалентов, и оцениваются по качественным или по полуколичественным критериям, а количественные показатели измеряются в относительных или внесистемных единицах [3]. Кроме того, оценка многих показателей является метод-зависимой и проводится по технологии сопоставления, а не по точной количественной характеристике.

Любая выполняемая в лаборатории процедура измерения включает ряд шагов – подготовку проб и реагентов, дозирование, инкубацию, измерение оптической плотности и т.д., – при этом на каждом из шагов возникает неопределенность, которая влияет на конечный результат. На практике истинное значение результата испытаний невозможно установить точно. Даже самые лучшие аналитические методы

определения концентрации вещества в пробе не дают одинакового результата: при повторных измерениях концентрации одного и того же вещества, в одной и той же пробе, одним и тем же методом все-гда существует некоторый разброс результатов.

Для показателей, прослеживаемых до единиц СИ, за действительное значение принимаются значения, установленные международно признанными референтными методами. Для показателей, для которых еще не разработаны соответствующие референтные методы и отсутствуют сертифицированные референтные материалы, применяются метод-независимые и метод-зависимые консенсусные величины, получаемые с помощью специальных робастных статистических методов.

С учетом изложенного становится очевидной актуальность исследований проблемы количественной оценки и прогнозирования достоверности клинических лабораторно – аналитических процессов в условиях статистической неопределенности входных параметров и нечеткости существующих нормативов.

Главное условие пригодности результатов медицинских лабораторных исследований – их **сопоставимость** [4]. Обеспечение сопоставимости результатов физических измерений достигается их **прослеживаемостью** до определенного эталона, такого как эталон единицы СИ, стандартного образца или, где это допустимо, до эмпирического метода анализа. Поскольку при контроле аналитических параметров в основном проводятся косвенные измерения, результаты которых представляются в виде производных физических величин, это приводит к большим проблемам метрологического обеспечения. Для химических измерений прослеживаемость до единиц СИ обеспечивается с помощью специальных референтных систем в соответствии со стандартами, устанавливающими требования к созданию таких систем для медицинских лабораторных исследований. В ряде стандартов (ISO 15195, 15193, 15194, 17511, 17593, 18153) описываются шаги по обеспечению точности и достоверности проведения лабораторных анализов. При этом для результатов химических и биологических измерений создаются дополнительные цепи передачи размеров единиц, обеспечивающих прослеживаемость результатов до единиц СИ, а в некоторых случаях – до принятых международных единиц активности.

Прослеживаемость тесно связана с **неопределенностью** [5], поскольку согласие между лабораториями ограничено, в частности, теми неопределенностями, которые характеризуют цепь прослеживаемости в каждой из этих лабораторий.

Существуют различные подходы в оценке неопределенности. Так, например, в подходе GUM [6] существует неявное предположение, что модель

процесса измерений *известна*, а входные данные измерены или назначены. Из-за ориентации на входные величины этот подход называют **восходящим подходом** оценки неопределенности [7].

Для лабораторно-диагностических исследований в большинстве случаев модель процесса измерений *неизвестна*, поэтому применяется другой, альтернативный, подход, базирующийся на том, что точность стандартного метода измерений и получаемых результатов безотносительна к модели процесса измерений и характеризуется **прецизионностью** и **правильностью**, полученных при совместном эксперименте [2]. Такой подход называют **нисходящим** [7].

**Прецизионность** – степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных регламентированных условиях, включает понятия **повторяемость**, **воспроизводимость** и **промежуточную прецизионность**.

Способы определения **повторяемости** и **воспроизводимости**, как составляющих прецизионности стандартного метода измерений и получаемых результатов, регламентированные в [2], основываются на модели эксперимента для однородного по составу или свойствам материала испытаний и предполагают, что каждый результат измерений,  $y$ , представляет собой сумму трех составляющих

$$y = m + V + e, \quad (1)$$

где  $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$  – наблюдаемый результат;  $m = \mu + \delta$  – общее среднее значение, включающее  $\mu$  – принятое опорное значение измеряемой характеристики и  $\delta$  – систематическую погрешность (смещение) метода измерений, характеризующуюся его **селективностью**, **пределом обнаружения** и *др.*;  $V$  – лабораторная составляющая систематической погрешности (смещения) в **условиях повторяемости**;  $e$  – случайная составляющая погрешности [3] (разброс) результата измерений в условиях повторяемости.

Лабораторная составляющая  $V$  считается постоянной в течение выполнения любых серий измерений в условиях повторяемости, но она будет различной по величине для измерений, выполняемых в других условиях. Дисперсия  $V$  для измерений, выполняемых в условиях повторяемости, называется **межлабораторной** и выражается следующим образом:

$$\text{var}(V) = \sigma_L^2,$$

где  $\sigma_L^2$  включает в себя изменчивость результатов, полученных разными операторами и на разном оборудовании.

В пределах одной лаборатории дисперсия в условиях повторяемости называется **внутрилабораторной дисперсией** и выражается следующим образом:

$$\text{var}(e) = \sigma_W^2.$$

Среднее арифметическое внутрилабораторных дисперсий называется **дисперсией повторяемости**

$$\sigma_r^2 = \overline{\text{var}(e)} = \overline{\sigma_W^2}.$$

Данное среднее арифметическое берут по всем лабораториям, принимающим участие в эксперименте по оценке точности.

Для рассматриваемой модели (1) в качестве показателей **прецизионности** используют:

– дисперсию повторяемости  $\sigma_r^2$ , которую определяют непосредственно как дисперсию составляющей  $e$ ;

– дисперсию воспроизводимости

$$\sigma_R^2 = \sqrt{\sigma_L^2 + \sigma_r^2}.$$

Исходя из концепции, изложенной в [6], запишем выражение для оценки неопределенности результатов, получаемых в соответствие с модельным уравнением (1)

$$u(y) = \sqrt{u^2(B) + u^2(e)}.$$

Принимая во внимание ограниченный объем экспериментальных данных, переходим к оценкам, т.е. выборочным значениям, и вместо  $u^2(B)$  используем оценку межлабораторной дисперсии  $s_L^2$ , а вместо  $u^2(e)$  – оценку дисперсии повторяемости  $s_r^2$ . Тогда уравнение для оценки неопределенности результата, получаемого при проведении эксперимента, запишем в виде

$$u(\hat{y}) = \sqrt{s_L^2 + s_r^2}. \quad (2)$$

В соответствии с [2], правая часть (2) характеризует оценку дисперсии воспроизводимости.

Таким образом, оценка стандартного отклонения воспроизводимости  $s_R$  полностью характеризует неопределенность модельного уравнения (1)

$$u(\hat{y}) = u(R).$$

Результаты совместного исследования позволяют также оценить **правильность** получаемых результатов – степень близости среднего значения, полученного на основании большой серии результатов измерений, к принятому опорному значению. Показателем **правильности** обычно является значение систематической погрешности (смещение), которая обусловлена селективностью и порогом обнаружения применяемого метода [5]. Правильность оценивается с помощью стандартных образцов, (что является неотъемлемой частью в цепочке прослеживаемости результатов) или же путем сопоставления с результатами, полученными альтернативными методами.

По результатам совместных исследований [6] находится оценка смещения  $\hat{\delta}$  со стандартным отклонением

$$s_{\hat{\delta}} = \sqrt{\frac{s_R^2 - (1 - 1/n)s_r^2}{p}},$$

где  $p$  – количество повторных наблюдений в каждой из  $p$  лабораторий, участвующих в совместном измерении.

Неопределенность  $u(\hat{\delta})$ , обусловленная смещением метода, определяется из выражения

$$u^2(\hat{\delta}) = s_{\hat{\delta}}^2 + u^2(\mu),$$

где  $u(\mu)$  – неопределенность, соответствующая сертификационному значению  $\mu$ , используемому для оценки правильности при совместном исследовании. Таким образом, неопределенность результатов, получаемых в лаборатории, исходя из выражения (1) запишется

$$u'(\hat{y}) = \sqrt{s_R^2 + u^2(\hat{\delta})}.$$

Из сказанного можно сделать заключение, что наблюдаемое стандартное отклонение смещения метода  $\delta$ , лабораторная составляющая смещения  $B$  и влияние случайных величин  $e$  полностью характеризуют **изменчивость** в условиях совместных исследований и используются в нормативных документах, регламентирующих методики анализа, как показатели качества этих методик, полученные на основании совместных исследований.

Такой подход, как уже упоминалось ранее, в [7] называют **нисходящим**.

На практике  $s_R$  и  $u(\hat{\delta})$  не обязательно включают в себя все источники изменчивости, влияющие на результаты измерений. Отсутствие оценки влияния некоторых важных факторов может быть обусловлено характером совместных исследований, предусмотрено планом эксперимента или вызвано простой случайностью. Все воздействия, выявленные или наблюдаемые в процессе совместного исследования, если они являются или предполагаются значительными, должны быть учтены.

Как уже упоминалось, в клинической диагностической лаборатории подготовка абсолютно однородных проб материалов или образцов испытуемых объектов, а также их хранение затруднительны. Спецификой биомедицинских исследований является не только состав проб, но и собственно лабораторное оборудование, с помощью которого они готовятся и хранятся. Кроме того, в каждой лаборатории существуют свои особенности организации проведения исследований. В таких случаях оценки **стандартного отклонения повторяемости** и особенно **стандартного отклонения воспроизводимости**, полученные основным методом при совместном эксперименте, будут искажены различием проб материалов или образцов, используемых конкретными лабораториями.

Все эти отклонения можно оценить на основании **промежуточной прецизионности** [2], вводя дополнения в исходное модельное уравнение (1):

$$y = \mu + \delta + B + \sum_i c_i x'_i + e, \quad (3)$$

где  $x'_i$  – отклонение от номинального значения  $x_i$ ;  $c_i$  – коэффициент чувствительности, равный  $\partial y / \partial x_i$ .

Сумма  $\sum_i c_i x'_i$  учитывает воздействия, которые вызывают отклонения, не включенные в  $\delta$ ,  $B$  или  $e$  и, таким образом, эта сумма позволяет учесть влияние воздействий, которые не планировались или не предусматривались в ходе совместных исследований.

Учитывая модель, описываемую уравнением (3), неопределенность  $u(\hat{y})$  можно оценить следующим образом:

$$u''(\hat{y}) = \sqrt{s_R^2 + u^2(\hat{\delta}) + \sum_i c_i^2 u^2(x_i)} \quad (4)$$

где  $s_R^2$  – сумма оценок дисперсии  $B$  и  $e$ ;  $u(\hat{\delta})$  – неопределенность, обусловленная неопределенностью оценки  $\delta$ , полученной на основе измерений исходного эталона или образца сравнения с сертифицированным значением  $\mu$ ;  $u(x_i)$  – неопределенность, связанная с  $x'_i$ . Суммирование ведется по воздействиям, не предусмотренным в совместных исследованиях.

В общем случае уравнение (4), учитывая, что воздействия суммируются, можно применять к любым условиям прецизионности.

Нисходящий подход учитывает, что если условия проведения исследования в конкретной лаборатории отличаются от условий проведения межлабораторного исследования, то оценкой неопределенности является дисперсия, которая при этом учитывается как дополнительное слагаемое.

Значения неопределенности, полученные в процессе оценки воспроизводимости на основе вос-

ходящего и нисходящего подходов, при наличии неизвестных или непредусмотренных воздействий, будут отличаться для неполных математических моделей.

Возможности неполных моделей на практике обычно дополняют консервативными оценками, позволяющими расширять ограничения для неопределенности модели.

Для устранения неадекватных изменений входных воздействий рекомендуется определять их оценки [7]. Для этой цели следует объединять элементы и нисходящего и восходящего подходов.

## Список литературы

1. EN ISO 15189:2003. *Medical Laboratories – particular requirements for quality and competence.*
2. ДСТУ ГОСТ ISO 5725-1-2-3-4: 2005. *Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.*
3. Мошкин А.В., Долгов В.В. *Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике: руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики.* – М.: Медиздат, 2004. – 192 с.
4. ISO/TR 22869:2005. *Medical laboratories – Guidance on laboratory implementation of ISO 15189: 2003.*
5. *Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК «Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях».* Пер. с англ. / П. изд.; Под ред. Л.А. Конопелько. – С.-Пб., 2002. – 141 с.
6. ДСТУ-Н РМГ 43:2006. *Метрологія. Застосування «Руководства по выражению неопределенности измерений».*
7. ISO/TS 21748:2004. *Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation.*

Поступила в редколлегию 28.04.2008

**Рецензент:** д-р техн. наук, проф. Ю.П. Мачехин, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

## ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНЮВАННЯ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ХІМІКО-АНАЛІТИЧНИХ ВИМІРІВ У МЕДИЦИНІ

Кошева Л.О.

*Аналізується можливість альтернативного підходу до оцінювання невизначеності результатів хіміко-аналітичних вимірювань, що описуються неповними модельними рівняннями, при акредитації клінічних діагностичних лабораторій у відповідності до вимог стандарту EN ISO 15189-2003 “Medical Laboratories – particular requirements for quality and competence”.*

**Ключові слова:** клінічна діагностична лабораторія, якість лабораторних досліджень, прецизійність, показники якості вимірювань, порівняльність, прослідкування, невизначеність вимірювань.

## FEATURES ESTIMATION OF UNCERTAINTY CHEMICAL-ANALYSES MEASUREMENTS IN MEDICINE

Koshevaya L.A.

*It analyses the possibility of an alternative approach to evaluating the results of uncertainty chemical-analyses measurements described incomplete model equations, with the accreditation of clinical diagnostic laboratories in accordance with the requirements of the standard EN ISO 15189-2003 “Medical Laboratories – particular requirements for quality and competence”.*

**Keywords:** clinical diagnostic laboratory, quality of laboratory researches, precision, indexes of quality of measurings, comparableness, traceability, vagueness of measurings.