|  |  |
| --- | --- |
| ТЕХНИЧЕСКИЕ СПЕЦИФИКАЦИИ | **ISO/TS**  **20914** |

Первая редакция

2019-07

**Медицинские лаборатории — Практическое руководство по оцениванию неопределенности измерения**

*Laboratoires médicaux — Lignes directrices pratiques pour l'estimation de l'incertitude de mesure*

Номер ссылки

ISO/TS 20914:2019(E)

** © ISO 2019

**ISO/TS 20914:2019(E)**

**ISO/TS 20914:2019(E)**

**Содержание**

**Предисловиеiv**

**Введениеv**

**1 Область применения1**

**2 Нормативные ссылки1**

**3 Термины и определения1**

**4 Аббревиатуры и обозначения13**

**5 Неопределенность измерения для медицинских лабораторий13**

5.1 Концепция неопределенности измерения13

5.2 Максимально допустимая неопределенность измерения16

5.3 Источники неопределенности измерения17

5.4 Выражение неопределенности измерения18

5.5 Использование относительной стандартной неопределенности для вычисления оценок неопределенности21

5.6 Составление отчёта о неопределенности измерения22

**6 Этапы оценивания неопределенности значений измеряемых величин22**

6.1 Определение измеряемой величины22

6.2 Прецизионность измерения24

6.3 Влияние изменений реагента и лота внутреннего контроля качества на оценивание неопределенности24

6.4 Лаборатории, использующие несколько измерительных систем для одной и той же измеряемой величины25

6.5 Неопределенность значения калибратора конечного пользователя (*ucal*)25

6.6 Смещение26

6.7 Обзор процесса оценивания неопределенности измерения26

6.8 Повторная оценка неопределенности измерения27

6.9 Качественные результаты, основанные на численных результатах27

6.10 Неопределенность подсчета элементов28

6.11 Ограничения оценок неопределенности измерений28

**Приложение А** (информативное) **Рабочие примеры оценивания неопределенности измерения29**

**Приложение В** (информативное) **Примеры применения неопределенности измерения для интерпретации результатов58**

**Приложение С** (информативное) **Дополнительная информация по некоторым аспектам неопределенности60**

**Список литературы71**

**Предисловие**

ISO (Международная организация по стандартизации) является всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (комитетов-членов ISO). Работа по подготовке международных стандартов осуществляется через технические комитеты ISO. Каждый член организации, заинтересованный в деятельности, для которой создавался технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации также принимают участие в этой работе совместно с ISO. ISO тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (IEC) по всем вопросам стандартизации в области электротехники.

Методы, используемые для разработки данного документа, и методы, предназначенные для его дальнейшего поддержания, описаны в Директивах ISO/IEC, Часть 1. В частности, следует отметить различные критерии утверждения, необходимые для различных типов документов ISO. Этот документ был составлен в соответствии с редакционными правилами Директив ISO / IEC, Часть 2 (см. [www.iso.org/directives](http://www.iso.org/directives) ).

Следует обратить внимание на то, что некоторые элементы этого документа могут быть объектом патентных прав. ISO не несет ответственность за идентификацию какого-либо или всех таких патентных прав. Подробная информация о любых патентных правах, выявленных во время разработки документа, будет указана во Введении и/или в списке полученных патентных деклараций ISO (см. [www.iso.org/patents](http://www.iso.org/patents) ).

Любое торговое наименование, используемое в этом документе, является информацией, предоставленной для удобства пользователей, и не означает одобрения.

Для разъяснения добровольного характера стандартов, значения конкретных терминов и выражений ИСО, связанных с оценкой соответствия, а также информации о соблюдении ИСО принципов Всемирной торговой организации (WTO) в Технических барьерах в торговле (TBT) смотрите [www.iso.org/iso/foreword.html](http://www.iso.org/iso/foreword.html) .

Данный документ был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 212 «Клинические лабораторные испытания и диагностические тест-системы in vitro».

Любые отзывы или вопросы по этому документу следует направлять в национальный орган пользователя по стандартизации. Полный список этих органов можно найти на сайте [www.iso.org/members.html](http://www.iso.org/members.html).

**Введение**

Усовершенствованная стандартизация и гармонизация медицинской лабораторной практики во всем мире приносит пользу обществу, поскольку пациенты и медицинские работники все чаще перемещаются внутри и между услугами здравоохранения в рамках мировой экономики. Для содействия достижения цели совершенствования стандартизации среди медицинских лабораторий, ISO 15189 фокусируется на применении подхода систем качества в медицинской лаборатории. С тех пор, как в 2003 году была опубликована первая версия ISO 15189, данный международный стандарт все чаще принимается во всем мире как желательный (а в некоторых случаях обязательный) стандарт системы качества для медицинских лабораторий.

Для обеспечения пригодности и надежности результатов измерений в медицинской практике, а также для обеспечения обоснованного сопоставления с пределами принятия медицинских решений и предыдущими аналогичными результатами у одного и того же человека, медицинским лабораториям требуются оценки общей изменчивости значений, полученных с помощью их методик измерений. Чтобы достичь этого, ISO 15189: 2012, 5.5.1.4 требует, чтобы «… (медицинские лаборатории) … определяли неопределенность измерения для каждой методики измерения на этапе исследования, используемом для представления значения измеренной величины в пробах пациентов». Кроме того, «По запросу лаборатория должна предоставить пользователям лаборатории свои оценки неопределенности измерений».

Для медицинских лабораторий и медицинских учреждений, оценки неопределенности измерения (MU):

* указывают, что для данного измерения возможно наличие нескольких значений;
* предоставляют доказательства того, что термин «истинное значение» величины является теоретическим понятием;
* количественно оценивают качество результата в отношении его пригодности для использования при принятии медицинских заключений;
* предполагают, что известное смещение, значимое с медицинской точки зрения, устранено;
* помогают в определении технических шагов по уменьшению MU;
* допускают суммирование с другими источниками неопределенности;
* могут использоваться для выяснения, могут ли быть достигнуты указанные требования к аналитическим характеристикам, допускаемые с медицинской точки зрения;
* способствуют интерпретации результатов пациентов, близких к пределам медицинских заключений.

Для обеспечения выполнения требования ISO 15189 при оценке MU, важно, чтобы медицинские лаборатории были обеспечены последовательным, стандартизированным и передовым подходом к терминологии, принципам и статистическим методам, необходимым для оценки MU. *Оценивание данных измерений – Руководство по выражению неопределённости измерения* (GUM) JCGM 100:2008 – исчерпывающее руководство по теме MU, предоставляет подробную информацию относительно математических и метрологических основ, требуемым для подробной оценки составляющих, которые должны учитываться при оценке MU для широкого диапазона измерительных систем во многих дисциплинах науки и техники. В разделе GUM п.1.2 указано, что «Руководство, главным образом, рассматривает выражение неопределенности измерения хорошо определенной физической величины – измеряемой величины, характеризуемой единственным значением». В GUM, п.1.4 говорится, что «…Руководство даёт общие правила оценивания и выражения неопределенности измерения, а не подробные специальные технологические инструкции. В Руководстве не обсуждается вопрос о том, как неопределенность конкретного результата измерения, оцененная однажды, может быть использована для различных целей, например, чтобы сделать выводы о совместимости этого результата с другими аналогичными результатами, для установления пределов на допуск в производственном процессе или для решения вопроса, можно ли безопасно предпринять определенный ход операции. Поэтому, может быть, необходимо создать конкретные стандарты, основанные на этом Руководстве, в которых бы рассматривались проблемы, характерные для специфичных областей измерения, или различные применения количественных выражений неопределенности. Эти стандарты могут быть упрощенными версиями данного Руководства, но должны содержать в себе подробности, которые соответствуют данному уровню точности и сложности измерений и характерны для конкретных случаев применения».

Соответственно в данном документе рассматриваются практические подходы к оценке MU, которые должны применяться в медицинских лабораториях с целью оценивания MU значений, полученных с помощью методик измерений, предназначенных для измерения широкого диапазона биологических измеряемых величин. Представляющие интерес измеряемые величины подлежат измерению с целью предоставления медицинской диагностической информации практикующим врачам и обычно присутствуют в сложных биологических жидкостях и тканевых матрицах. В современных медицинских лабораториях подавляющее большинство этих измерений выполняется с помощью коммерческих устройств, включая автоматизированные приборы и упакованные наборы реагентов. Определение характеристик этих методик измерения в условиях лаборатории конечного пользователя обычно ограничивается сбором эмпирических данных о характеристиках с использованием суррогатных проб контроля качества, предназначенных для имитации предполагаемых клинических образцов. Такие данные, общеизвестные как данные внутреннего контроля качества (IQC), могут подходить для характеристики повторяемости и долговременной непрецизионности данной методики измерений. Дополнительная информация о неопределенности, касающаяся элементов более высоких уровней в иерархии калибровки для данной методики измерения, должна быть предоставлена от производителя и должна учитываться медицинской лабораторией в процессе оценки MU. Таким образом, подход GUM «сверху вниз» является подходящим, а конкретное применение для использования в медицинских лабораториях описано в Разделе 6.

**Медицинские лаборатории – Практическое руководство по оцениванию неопределенности измерения**

**1 Область применения**

Данный документ представляет собой практическое руководство по оцениванию и выражению неопределенности измерения (MU) количественных значений измеряемой величины, полученных в медицинских лабораториях. Количественные значения измеряемой величины, полученные около порогового значения медицинского решения системами тестирования в местах оказания медицинской помощи, также включены в эту область. Данный документ также применяется к оцениванию MU для результатов, полученных качественными (условными) методами, которые включают измерительный этап. Не рекомендуется регулярно сообщать оценки MU вместе с результатами анализов пациента, но они должны быть доступны по запросу.

ПРИМЕЧАНИЕ См. Приложение B в качестве примера применения MU.

**2 Нормативные ссылки**

В данном документе нет нормативных ссылок.

**3 Термины и определения**

Для целей данного документа применяются следующие термины.

ISO и IEC поддерживают терминологические базы данных для использования в стандартизации по следующим адресам:

* Интернет-платформа ISO: доступная по адресу <https://www.iso.org/obp>
* IEC Electropedia: доступная по адресу <http://www.electropedia.org/>

**3.1**

**аналит** (analyte)

Компонент пробы с измеримым свойством.

Примечание 1 к записи: Состав образца с измеряемым свойством.

ПРИМЕР В измеряемой величине (измеряемой величине) "массе белка в 24-часовой моче" "белок" является аналитом. В "молярной концентрации глюкозы в плазме" "глюкоза" является аналитом, а «молярная концентрация»- это свойство).

[ИСТОЧНИК: ISO 18113-1:2009, видоизмененный]

Примечание 2 к записи: JCGM 200: 2012, п.5.4, говорится, что первичный эталон может быть «…приготовлен путем растворения известной молярной концентрации химического компонента в известном объеме раствора».

**3.2**

**калибровка** (calibration)

операция, в ходе которой при заданных условиях на первом этапе устанавливают соотношение между значениями величин с неопределенностями измерений, которые обеспечивают эталоны, и соответствующими показаниями с присущими им неопределенностями, а на втором этапе на основе этой информации устанавливают соотношение, позволяющее получать результат измерения исходя из показания.

Примечание 1 Калибровка может быть выражена как утверждение, функция калибровки, диаграмма калибровки, калибровочная кривая или таблица калибровки. В некоторых случаях она может включать аддитивную или мультипликативную поправку к показаниям с соответствующей неопределенностью.

Примечание 2 Калибровку не следует путать ни с регулировкой измерительной системы, часто ошибочно называемой “самокалибровкой”, ни с верификацией калибровки.

Примечание 3 Часто только первый шаг в приведенном выше определении понимается как калибровка.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.39, видоизмененный]

**3.3**

**калибратор** (calibrator)

эталон, используемый при калибровке

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 5.12]

Примечание 1 к записи: В этом документе калибратор является синонимом калибровочного материала.

Примечание 2 к записи: Калибратор - это эталон, используемый при калибровке измерительной системы в соответствии с определенной методикой измерения.

**3.4**

**коммутативность стандартного образца** (commutability of a reference material)

свойство стандартного образца, характеризующееся близостью соотношения между результатами измерений определенной величины для этого образца, полученными по двум данным методикам измерений, к такому же соотношению результатов, полученных для других определенных образцов.

Примечание 1 к записи Стандартный образец, о котором идет речь, обычно является калибратором, а другие образцы — рядовыми пробами.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 5.15]

Примечание 2 к записи: Обычно доступно более двух методик измерения, и желательно сличение всех применяемых методик измерения.

Примечание 3 к записи: Требование близости соглашения должно соответствовать предполагаемому использованию стандартного образца.

Примечание 4 к записи: Заявление о коммутативности ограничено методиками измерения, указанными в конкретном сличении.

**3.5**

**компонент** (component)

составляющая смеси, количество или концентрация которого может изменяться независимо

[ИСТОЧНИК: International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Compendium of Chemical Terminology (Gold Book) Version 2.3.3 2014-02-24, видоизмененный]

Примечание 1 к записи: См. также *аналит* (3.1).

**3.6**

**коэффициент охвата** (coverage factor)

*k*

число, большее чем один, на которое умножают суммарную стандартную неопределенность измерений (*u*) для получения *расширенной неопределенности измерений, U* (3.9)

Примечание 1 к записи: См. также аналит (3.1).

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.38, видоизмененный]

**3.7**

**интервал охвата**(coverage interval)

интервал, основанный на имеющейся информации, который содержит совокупность истинных значений измеряемой величины с заданной вероятностью

Примечание 1 к записи: Центр интервала охвата не обязательно будет совпадать с измеренным значением величины (см. JCGM 101:2008).

Примечание 2 к записи: Интервал охвата не следует называть «доверительным интервалом» во избежание путаницы с этим статистическим понятием (см. GUM: 1995, 6.2.2).

Примечание 3 к записи: Интервал охвата может быть выведен из расширенной неопределенности измерений (см. GUM: 1995, 2.3.5).

﻿[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.36]

Примечание 4 к записи: GUM считает термин «истинный» избыточным. В этом документе используется термин «значение измеряемой величины».

**3.8**

**калибратор конечного пользователя** (end-user calibrator)

**калибратор конечного пользователя медицинского оборудования in vitro диагностики (IVD MD)** (end-user in vitro diagnostic medical device (IVD MD) calibrator)

стандартный образец, используемый в качестве эталона (калибратора), предназначенный для использования с одной или более методик измерения, предназначенных для исследования конкретной измеряемой величины в клинических образцах (образцах биологического материала человека)

**3.9**

**расширенная неопределенность измерения** (expanded measurement uncertainty), *U*

**расширенная неопределенность** (expanded uncertainty)

произведение суммарной стандартной неопределенности и коэффициента (охвата) *k* большего, чем число один

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.35, видоизмененный]

Примечание 1 к записи: Измеренное значение *x* ± [*k* × *u*(*y*)] с коэффициентом охвата *k* = 2 означает, что лаборатория считает (уровень достоверности ≈95%), что значение измеряемой величины находится в интервале значения, определяемые следующей формулой**:**

*x* ± [*k* × *u*(*y*)]

где

x это измеряемая величина

*k* это коэффициент охвата (обычно равный 2 для ≈95% уровня доверия)

*u*(*y*) это стандартная неопределенность измеренного значения, *y*

**3.10**

**внешняя оценка качества** (external quality assessment)

**EQA**

международная, национальная или местная программа, разработанная для обеспечения регулярной, внешней, независимой оценки качества аналитической работы медицинской лаборатории и помощи в выявлении смещения сообщаемых результатов по сравнению с другими лабораториями.

Примечание 1 к записи: Также известна как Проверка Квалификации (PT) [19-21].

Примечание 2 к записи: EQA - это термин, используемый в данном документе.

**3.11**

**показание** (indication)

значение величины, представленное средством измерения или измерительной системой

Примечание 1 к записи: Показание может быть представлено в визуальной или звуковой форме или может быть передано на другое устройство. Показание часто представляется в виде позиции указателя на дисплее для аналоговых выходов, отображенного или напечатанного числа для цифровых выходов, кодовой комбинации для кодовых выходных сигналов или приписанного значения величины для материальных мер.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 4.1]

**3.12**

**условия промежуточной прецизионности измерений** (intermediate precision condition of measurement)

один из наборов условий измерений, включающий применение одной и той же методики измерений, то же местоположение и выполнение повторных измерений на одном и том же или подобных объектах в течение длительного периода времени, а также другие условия, которые могут изменяться.

Примечание 1 к записи: Изменения могут включать новые калибровки, калибраторы, измерительные системы, а также новых операторов.

Примечание 2 к записи: Спецификация должна включать все условия, изменяемые и неизменяемые, насколько это оправдано практически.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.22]

Примечание 3 к записи: Для данного документа термин долговременная прецизионность (*u*Rw) используется для обозначения данных прецизионности для данной методики измерения, полученных в течение длительного периода времени, который в какой-то момент включает эффекты всех или большинства изменений в условиях измерения, например, изменения набора расходных материалов, повторная калибровка и т. д. Такие изменения должны быть определены для каждой методики измерения [см. 3.33 условие повторяемости измерения (JCGM 200: 2012, 2.20); см. 3.40 составляющая неопределенности в условиях внутрилабораторной прецизионности (*u*Rw)].

Примечание 4 к записи: Измененные условия могут включать техническое обслуживание прибора, если это необходимо.

Примечание 5 к записи: Зачастую *u*Rw вносит основной вклад в суммарную стандартную неопределенность результата измерения в медицинской лаборатории.

**3.13**

**внутренний контроль качества** (internal quality control)

**IQC**

совокупность методов и определенных материалов, используемых сотрудниками лаборатории для повторного наблюдения за аналитическими характеристиками измерительных систем

**3.14**

**долговременная прецизионность** (long-term precision)

*u*Rw

см. 3.12, 3.40

Примечание 1 к записи: Термин «долговременная прецизионность» и символ *u*Rw, используются в данном документе тогда, как когда речь идет об оценке неопределенности, основанной на данных, наблюдаемых в условиях промежуточной прецизионности измерения.

**3.15**

**максимально допустимая неопределенность измерения (**maximum allowable measurement uncertainty)

**целевая неопределенность измерений** (target measurement uncertainty)

максимальная соответствующая цели MU результатов измерений, полученных с помощью данной методики измерения, и указанная как верхний предел на основе анализа медицинских требований

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 4.26 и 2.34, видоизмененный]

Примечание 1 к записи: JCGM 200: 2012, 4.26, определяет максимально допускаемую погрешность измерения. В современном английском использовании разница между терминами «допущено» и «разрешено» является аналогом разнице между понятиями допуска (допущено) и разрешением (разрешено). Разрешение подразумевает законодательное, обязательное или юридическое требование. Для большинства измеряемых величин в лабораторной медицине нет юридических ограничений на характеристики, поэтому предпочтительным прилагательным в контексте этого определения является «допустимый».

Примечание 2 к записи: Считается, что максимально допустимая MU представляет характеристику, основанную на целевом использовании результата измерения для принятия медицинского заключения.

**3.16**

**измеряемая величина** (measurand)

величина, подлежащая измерению

Примечание 1 к записи: Детальное описание измеряемой величины (спецификация) требует знания рода величины, описания явления, тела или вещества, которым присуща эта величина, включая любые существенные составляющие, в том числе и химические.

Примечание 2 к записи: Во 2-м издании VIM и в МЭК 60050-300:2001 измеряемая величина определена как «величина, являющаяся объектом измерения».

Примечание 3 к записи: Измерение, включая измерительную систему и условия, при которых оно выполняется, может изменить явление, тело или вещество таким образом, что измеренная величина может отличаться от измеряемой величины, как она определена. В этом случае необходимо вводить соответствующую поправку.

ПРИМЕР Длина стального стержня в состоянии теплового равновесия с окружающей средой при температуре по Цельсию 23 °С будет отличаться от длины при заданной температуре 20 °С, которая и является измеряемой величиной. В этом случае необходимо вводить соответствующую поправку.

Примечание 4 к записи: В химии для «измеряемой величины» иногда используют термин «аналит» или наименование вещества или соединения. Такое словоупотребление является ошибочным, потому что эти термины не имеют отношения к величинам.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.3]

Примечание 5 к записи: В лабораторной медицине определение измеряемой величины включает название величины (например, молярная концентрация вещества), компонент/аналит (например, β-D-глюкоза) и биологическую систему, в которой он находится (например, плазма крови.)

[ИСТОЧНИК: ISO 18113-1:2009, 3.39]

**3.17**

**измерение** (measurement)

процесс экспериментального получения одного или более значений величины, которые могут быть обоснованно приписаны величине

Примечание 1 к записи: Измерения не применяют в отношении качественных свойств.

Примечание 2 к записи: Измерение подразумевает сравнение величин и включает счет объектов.

Примечание 3 к записи: Измерение предусматривает описание величины в соответствии с предполагаемым использованием результата измерения, методику измерений и откалиброванную измерительную систему, функционирующую в соответствии с регламентированной методикой измерений и с учетом условий измерений.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.1]

Примечание 4 к записи: Измеряемая величина - это величина, предназначенная для измерения в медицинской лаборатории. См. 3.17.

**3.18**

**смещение (при измерении)** (measurement bias)

оценка систематической погрешности измерения

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.18]

Примечание 1 к записи: Разница между принятым значением коммутируемого стандартного образца и средним значением повторных измерений, произведенных в условиях повторяемости с помощью методики измерения в медицинской лаборатории.

Примечание 2 к записи: Разница между средним значением повторных измерений, произведенных с помощью эталонной методики измерения, и средним значением повторных измерений, произведенных в условиях повторяемости с помощью медицинской лабораторной методики измерения.

Примечание 3 к записи: Из-за непрецизионности измерения нельзя точно узнать значение смещения измерения.

**3.19**

**погрешность измерения** (measurement bias)

разность между измеренным значением величины и опорным значением величины

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.16]

Примечание 1 к записи: Как правило, измерение имеет дефекты, которые приводят к погрешности в результате измерения. Обычно считается, что погрешность состоит из двух составляющих: случайной составляющей и систематической составляющей.

Примечание 2 к записи: Погрешность – идеализированное понятие и погрешность не могут быть достоверно известны.

[ИСТОЧНИК: JCGM 100:2008; 3.2.1, Примечания 1 и 2]

**3.20**

**метод измерений** (measurement method)

общее описание логической последовательности операций при измерении

Примечание 1 к записи: Методы измерений могут быть следующих видов:

– метод измерений замещением;

– дифференциальный метод измерений;

– нулевой метод измерений;

– метод прямых измерений;

– метод косвенных измерений.

Примечание 2 к записи: См. IEC 60050-300:2001.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.5]

**3.21**

**прецизионность измерений** (measurement precision)

**прецизионность** (precision)

близость между показаниями или измеренными значениями величины, полученными при повторных измерениях для одного и того же или аналогичных объектов при заданных условиях

Примечание 1 к записи: Прецизионность измерений обычно выражается численно через показатели непрецизионности, такие как стандартное отклонение, дисперсия или коэффициент вариации при заданных условиях измерений.

Примечание 2 к записи: «Заданные условия» могут быть, например, условиями повторяемости измерений, условиями промежуточной прецизионности измерений или условиями воспроизводимости измерений (см. ISO 5725-3:1994).

Примечание 3 к записи: Понятие «прецизионность измерений» используется для определения повторяемости измерений, промежуточной прецизионности измерений и долговременной неприцизионности измерения.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.15]

Примечание 4 к записи: Неприцизионность означает статистическую меру или метрику, относящуюся к степени близости или дисперсии, например, SD, CV, диапазон и т.д. В данном контексте методика измерения имеет хорошую прецизионность, когда неточность низкая, и плохую прецизионность, когда неприцизионность высока по сравнению с прецизионностью, необходимой для принятия медицинских решений на основе значения измеряемой величины.

**3.22**

**методика измерений** (measurement procedure)

детальное описание измерения в соответствии с одним или более принципами измерений и данным методом измерений, которое основано на модели измерений и включает вычисления, необходимые для получения результата измерения

Примечание 1 к записи: Методику измерений обычно описывают достаточно подробно и представляют в виде документа, позволяющего компетентному оператору выполнить измерение.

[ИСТОЧНИК: Видоизмененный – добавлено «компонентному»]

Примечание 2 к записи: Методика измерений может включать информацию о целевой неопределенности измерений.

Примечание 3 к записи: Методику измерений иногда называют стандартизованной методикой (standard operating procedure, англ. аббревиатура — SOP).

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.6]

Примечание 4 к записи: Целевая неопределенность описана в Примечании 2 JCGM 200:2012, п.2.6, в данном документе упоминается в качестве максимально допускаемой неопределенности измерения. См. 3.15.

**3.23**

**повторяемость измерений** (precision)

прецизионность измерений в условиях повторяемости измерений

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.21]

Примечание 1 к записи: См. 3.33

**3.24**

**результат измерения** (measurement result)

набор значений величины, приписываемых измеряемой величине вместе с любой другой доступной и существенной информацией

Примечание 1 к записи: Обычно результат измерения содержит “существенную информацию” о наборе значений величины, такую, что некоторые из этих значений могут в большей степени представлять измеряемую величину, чем другие. Это может быть выражено плотностью распределения вероятностей (probability density function, PDF).

Примечание 2 к записи: Как правило, результат измерения выражается одним измеренным значением величины и неопределенностью измерений. Если неопределенность измерений можно считать пренебрежимой для заданной цели измерения, то результат измерения может выражаться как одно измеренное значение величины. Во многих областях это является обычным способом выражения результата измерения.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.9]

**3.25**

**эталон** (measurement standard)

реализация определения данной величины с установленным значением величины и связанной с ним неопределенностью измерений, используемая в качестве основы для сравнения

ПРИМЕР 1 Эталон массы 1 кг со стандартной неопределенностью измерений 3 мкг.

ПРИМЕР 2 Набор образцовых растворов кортизола в сыворотке крови человека, имеющих аттестованное значение величины и неопределенность измерений для каждого раствора.

ПРИМЕР 3 Cтандартный образец, обеспечивающий значения величины с неопределенностями измерений массовой концентрации каждого из десяти различных белков.

Примечание 1 к записи: «Реализация определения данной величины» может обеспечиваться измерительной системой, материальной мерой или стандартным образцом.

Примечание 2 к записи: Эталон часто используется как основа для сравнения при установлении измеренных значений других величин того же рода и связанных с ними неопределенностей измерений и, таким образом, для установления метрологической прослеживаемости через калибровку других эталонов, средств измерений или измерительных систем.

Примечание 3 к записи: Термин «реализация» используется здесь в самом общем смысле. Он означает три процедуры «реализации». Первая состоит в физической реализации единицы измерения из ее определения и является реализацией в буквальном смысле. Вторая, называемая «репродукцией», состоит не в реализации единицы измерения из ее определения, а в установлении высокостабильного эталона, основанного на физическом явлении, как, например, в случае использования стабилизированных по частоте лазеров для установления эталона метра, эффекта Джозефсона для вольта, квантового эффекта Холла для ома. Третья процедура состоит в принятии материальной меры в качестве эталона. Это имеет место, например, в случае эталона 1 кг.

Примечание 4 к записи: Стандартная неопределенность измерений, связанная с эталоном, всегда является составляющей суммарной стандартной неопределенности измерений (см. ISO/IEC Guide 98-3:2008, 2.3.4) для результата измерения, полученного с помощью методики, для оценки которого используется этот эталон. Часто такая составляющая мала по сравнению с другими составляющими суммарной стандартной неопределенности измерений.

Примечание 5 к записи: Значение величины и неопределенность измерений должны определяться для времени использования эталона.

Примечание 6 к записи: Несколько величин одного или разного родов могут быть реализованы в одном устройстве, которое обычно также называют эталоном.

Примечание 7 к записи: Иногда вместо слова «realization» (реализация) в английском языке

используют слово «embodiment» (воплощение).

Примечание 8 к записи: В науке и технике английское слово «standard» (стандарт) используют по крайней мере в двух различных значениях: как спецификация, техническая рекомендация или подобный нормативный документ (во французском языке слово «norme») и как измерительный эталон (во французском языке слово «étalon»). В этом словаре рассматривается только второе значение.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 5.1]

**3.26**

**неопределенность измерения** (measurement uncertainty)

**MU**

неотрицательный параметр, характеризующий рассеяние значений величины, приписываемых измеряемой величине на основании используемой информации

Примечание 1 к записи: Неопределенность измерений включает составляющие, обусловленные систематическими эффектами, в том числе составляющие, связанные с поправками и приписанными значениями эталонов, а также дефинициальную неопределенность. Иногда поправки на оцененные систематические эффекты не вводят, а вместо этого последние рассматривают как составляющие неопределенности измерений.

Примечание 2 к записи: Параметром может быть, например, стандартное отклонение, называемое стандартной неопределенностью измерений (или кратное ему число) или половина ширины интервала с установленной вероятностью охвата.

Примечание 3 к записи: В общем случае неопределенность измерений включает в себя много составляющих. Некоторые из этих составляющих могут быть оценены по типу А неопределенности измерений на основании статистического распределения значений величины из серий измерений и могут характеризоваться стандартными отклонениями. Другие составляющие, которые могут быть оценены по типу В, также могут характеризоваться стандартными отклонениями, оцениваемыми через функции плотности вероятностей на основании опыта или другой информации.

Примечание 4 к записи: В целом, при данном объеме информации подразумевается, что неопределенность измерений связывают с определенным значением, приписываемым измеряемой величине. Изменение этого значения приводит к изменению связываемой с ним неопределенности.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.26]

Примечание 5 к записи: Все измерения имеют погрешность и неприцизионность. Например, повторные измерения образца, выполненные в условиях повторяемости, обычно дают разные значения для одной и той же измеряемой величины. Поскольку все различные значения можно разумно отнести к одному и тому же количеству измеряемой величины, существует неопределенность в отношении того, какое значение следует указывать в качестве значения измеряемой величины.

Примечание 6 к записи: Основываясь на доступных данных об аналитических характеристиках данной методики измерения, оценка MU обеспечивает интервал значений, который, как предполагается, включает фактическое значение измеряемой величины с установленным уровнем доверия.

Примечание 7 к записи: Доступные данные об аналитических характеристиках данной методики измерения обычно включают неопределенность значений, присвоенных калибратору, и долговременную неприцизионность IQC материалов.

Примечание 8 к записи: В медицинских лабораториях большинство измерений выполняется однократно и они принимаются в качестве приемлемой оценки значения измеряемой величины, в то время как интервал MU показывает другие результаты, которые также возможны.

**3.27**

**измерительная система** (measuring system)

набор из одного или более средств измерений, а часто и других устройств, включая реактивы и источники питания, собранный и приспособленный для получения информации об измеренных значениях величин в пределах установленных интервалов для величин указанного рода.

Примечание 1 к записи: Измерительная система может состоять только из одного средства измерений.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 3.2]

**3.28**

**метрологическая прослеживаемость** (metrological traceability)

свойство результата измерения, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с основой для сравнения через документированную непрерывную цепь калибровок, каждая из которых вносит вклад в неопределенность измерений

Примечание 1 к записи: В этом определении “основой для сравнения” может быть определение единицы измерения через ее практическую реализацию, или методика измерений, включающая единицу измерения для величин, отличных от порядковых, или эталон.

Примечание 2 к записи: Метрологическая прослеживаемость требует наличия установленной иерархии калибровки.

Примечание 3 к записи: Описание основы для сравнения должно включать время, в которое она была использована в данной иерархии калибровки, вместе с любой другой существенной метрологической информацией, например, о том, когда была выполнена первая калибров ка в иерархии калибровки.

Примечание 4 к записи: Для измерений с более чем одной входной величиной в модели измерений каждое из значений входных величин должно само быть метрологически прослеживаемо, а иерархия калибровки может иметь форму разветвленной структуры или сети. Усилия, связанные с установлением метрологической прослеживаемости для каждого значения входной величины, должны быть соизмеримы с ее относительным вкладом в результат измерения.

Примечание 5 к записи: JCGM 200:2012, п.2.50 определяет входную величину в измерительной модели, как величину, которая должна быть измерена, или величину, значение которой может быть получено иным способом, для вычисления измеренного значения измеряемой величины. Например, если измеряемой величиной является длина стального стержня при заданной температуре, то действительная температура, длина при этой действительной температуре и температурный коэффициент линейного расширения стержня являются входными величинами в модели измерений.

Примечание 6 к записи: Метрологическая прослеживаемость результата измерения не гарантирует, что неопределенность измерений соответствует заданной цели или что отсутствуют ошибки.

Примечание 7 к записи: Сличение между двумя эталонами может рассматриваться как калибровка, если это сличение используется для проверки и, при необходимости, для корректировки значения величины и неопределенности измерений, приписываемых одному из эталонов.

Примечание 8 к записи: Для подтверждения метрологической прослеживаемости ILAC рассматривает следующие элементы: непрерывная цепь метрологической прослеживаемости к международным эталонам или национальным эталонам, документированная неопределенность измерений, документированная методика измерений, аккредитация на техническую компетентность, метрологическая прослеживаемость к СИ и интервалы между калибровками (см. ILAC P-10:2002).

Примечание 9 к записи: Сокращенный термин «прослеживаемость» иногда используют для обозначения «метрологической прослеживаемости», а также и для других понятий, таких как «прослеживаемость пробы» (sample traceability), «прослеживаемость документа» (document traceability), «прослеживаемость прибора» (instrument traceability) или «прослеживаемость материала» (material traceability), где частью слова является корень «слеж» от слова «след». Вследствие этого предпочтительнее использовать полный термин «метрологическая прослеживаемость», если существует какой-либо риск путаницы.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.41]

**3.29**

**проверка квалификации** (proficiency testing)

**PT**

также известна как внешняя оценка качества (EQA)

Примечание 1 к записи: См. 3.10.

**3.30**

**свойство** (property)

атрибут вещества, тела или явления, например, цвет, нуклеотидная последовательность, длина, масса, длина волны излучения света

**3.31**

**величина** (quantity)

свойство явления, тела или вещества, которое может быть выражено количественно в виде числа с указанием отличительного признака как основы для сравнения

Примечание 1 к записи: Предпочтительным форматом IUPAC-IFCC для обозначения величин в лабораторной медицине является «система — компонент; род величины».

ПРИМЕР “Плазма (крови) — ион натрия; молярная концентрация, равная 143 ммоль/л для данного человека в данный момент времени”.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 1.1]

ПРИМЕР 2 Счетная концентрация эритроцитов в образце крови (Whole Blood - эритроциты; счетная концентрация, равная 5×106/мкл у данного человека в данный момент времени).

Примечание 2 к записи: «Количество» не следует путать с «аналитом», см. 3.1.

Примечание 3 к записи: Методики измерения, для которых измерение выражается качественной оценкой (например, «присутствует» или «отсутствует») в отличии от шкал отношений или подсчета с заранее определенным порогом принятия решения, согласуются с данным определением термина количество.

**3.32**

**относительная стандартная неопределенность** (relative standard measurement uncertainty)

*u*rel

стандартная неопределенность измерений (*u*), деленная на абсолютное значение — измеренное значение величины

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.32]

Примечание 1 к записи: Данный общий расчет обычно называют коэффициентом вариации (CV).

Примечание 2 к записи: В данном документе относительная стандартная неопределенность измерения (*u*rel) используется для того, чтобы отличить ее от других применений CV.

**3.33**

**условия повторяемости измерений** (repeatability condition of measurement)

один из наборов условий измерений, включающий применение одной и той же методики измерений, той же измерительной системы, участие тех же операторов, те же рабочие условия, то же местоположение и выполнение повторных измерений на одном и том же или подобных объектах в течение короткого промежутка времени

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.20]

Примечание 1 к записи: Исследование повторяемости обычно проводится при проверке аналитических эксплуатационных характеристик методики измерения перед вводом в эксплуатацию, поскольку оно указывает на наилучшую прецизионность, достигаемую внутри лаборатории. Исследование повторяемости также может быть выполнено, если очевидное смещение методики измерения в процессе эксплуатации, основанное малом числе повторов, требует дальнейшей оценки.

**3.34**

**избирательность измерительной системы** (selectivity of a measuring system)

свойство измерительной системы, применяемой согласно установленной методике измерений, когда система дает измеренные значения величины для одной или нескольких измеряемых величин, такое, что значения каждой измеряемой величины независимы от других измеряемых величин или других величин в явлении, теле или веществе в процессе исследования

ПРИМЕР 1 Способность измерительной системы измерять молярную концентрацию креатинина в плазме крови без влияния других компонентов, присутствующих в образце.

Примечание 1 к записи: В химии избирательность измерительной системы обычно получают для величин и определенных компонентов, концентрации которых лежат в установленных интервалах.

Примечание 2 к записи: Понятие избирательности, как оно применяется в физике, близко к понятию «специфичность», которое иногда используется в химии.

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 4.13, видоизмененный]

ПРИМЕР 2 Способность измерительной системы измерять молярную концентрацию креатинина в плазме крови с помощью процедуры Джаффе без влияния концентраций глюкозы, уратов, кетонов и белка.

**3.35**

**стандартное отклонение** (standard deviation)

**SD**

<для серии измерений одной и той же измеряемой величины> величина, характеризующая разброс результатов

[ИСТОЧНИК: JCGM 100:2008, B.2.17, видоизмененный]

Примечание 1 к записи: Мера изменчивости (дисперсия или разброс) любого набора числовых значений относительно их среднего арифметического (среднего), определяемого как положительный квадратный корень из дисперсии.

Примечание 2 к записи: Количественная мера вариации или рассеяния значений одного и того же процесса относительно истинного, но неизвестного значения.

Примечание 3 к записи: SD в данном документе означает долговременную прецизионность (см. 3.21).

Примечание 4 к записи: SD используются во многих различных ситуациях для количественной оценки рассеяния значений различных типов наборов данных. В контексте MU, SD, количественная оценка рассеяния значений величин, полученных в результате исследований прецизионности в условиях повторяемости или долговременной прецизионности, называется стандартной MU (*u*), чтобы отличать её от других применений SD.

Примечание 5 к записи: SD нельзя складывать или вычитать. Такие расчеты требуют использования дисперсии (см. 3.39).

**3.36**

**стандартная погрешность** (standard error)

**SE**

количественная мера вариации или дисперсии средних значений выборки или выборочного среднего

Примечание 1 к записи: Иногда называется SD среднего.

Примечание 2 к записи: Значение измеряемой величины, например, в стандартном образце, требует вычисления среднего значения с использованием небольшого числа измеренных значений, полученных в условиях повторяемости. Если бы исследование повторяемости повторялось много раз, были бы получены несколько другие средние значения, так что среднее значение также имеет MU. Вместо проведения нескольких исследований повторяемости, *u* среднего значения, полученная в результате одного исследования повторяемости, может быть определена количественно путем вычисления [см. Формулу] SD среднего значения (SDmean):

SDmean = SD/√*n*

где

SDmean рассчитывается путем деления стандартного отклонения *n* наблюдений в серии (из исследования повторяемости) на квадратный корень из *n*.

ПРИМЕР. Для оценки смещения методики измерения сывороточного креатинина стандартный образец для сывороточного креатинина измеряли 20 раз в условиях повторяемости.

Среднее значение 122,0 мкмоль/л, SD 0,63 мкмоль/л; n = 20

SDmean = 0,63/√20 = *u* = 0,15 мкмоль/л, *U* = 0,30, *k* = 2

Примечание 3 к записи: Расширенная неопределенность *U* для концентрации креатинина в стандартном образце (со средним значением 122,0 мкмоль/л), измеренная с помощью методики измерения конечного пользователя, составляет: 122,0 ± 0,30 мкмоль/л (уровень доверия ≈95%). Следует отметить, что значения измеряемой величины, присвоенные стандартным образцам более высокого порядка, также имеют заявленные неопределенности (указанные в их сертификатах), которые должны быть объединены с *u* среднего значения, полученного, как описано выше, для правильной оценки MU методики измерения конечного пользователя.

Примечание 4 к записи: Видно, что с увеличением *n* значение SDmean уменьшается, обеспечивая более надежную оценку среднего значения измеряемой величины в стандартном образце.

**3.37**

**стандартная неопределенность измерений** (standard measurement uncertainty)

*u*

**стандартная неопределенность** (standard uncertainty)

неопределенность измерений, выраженная в виде стандартного отклонения

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.30]

Примечание 1 к записи: Значение *u* положительное, т.е. указано без знака, например, 0,14 ммоль / л. См. Также 3.40.

**3.38**

**правильность измерений** (measurement trueness)

близость среднего арифметического бесконечно большого числа повторно измеренных значений величины к опорному значению величины

[ИСТОЧНИК: JCGM 200:2012, 2.14]

**3.39**

**дисперсия** (variance)

квадрат стандартного отклонения (SD2; *u*2)

Примечание 1 к записи: Достаточные результаты измерений, полученные в результате исследований прецизионности, разбросаны способом, который обычно приближен к распределению Гаусса. Как и SD, дисперсия (SD2; *u*2) - это статистический параметр, показывающий, как далеко отдельные значения расходятся от среднего значения всех учитываемых результатов. В то время как SD - это среднее расстояние от среднего значения, дисперсия - это среднее значение квадрата расстояния к среднему значению. Малая дисперсия означает, что учитываемые значения близки к среднему и друг другу, в то время как большая дисперсия означает, что значения далеки от среднего и друг от друга.

Примечание 2 к записи: Разброс значений, обычно получаемых при выполнении повторных измерений при исследованиях повторяемости или промежуточной прецизионности с использованием материалов IQC, может быть охарактеризован дисперсией. Дисперсия рассчитывается по приведенной ниже формуле как сумма квадратов разницы каждого отдельного значения от среднего значения, деленная на степени свободы (общее количество значений минус «один»):



Примечание 3 к записи: Единица измерения дисперсии непрактична для лабораторного использования, потому что её единица измерения является квадратом единицы измерения, применяемой к данным (см. 3.35). Для целей лабораторных вычислений дисперсия должна быть сначала преобразована либо в SD, либо в стандартную неопределенность (*u*), вычисляемую по следующей формуле:



таким образом разброс значений измеряемой величины может быть выражен в одной и той же единице измерения.

Примечание 4 к записи: Значения SD или *u* нельзя складывать или вычитать. Такие вычисления с использованием независимых стандартных неопределенностей (*u*) или относительных стандартных неопределенностей (*u*rel) требуют, чтобы значения сначала были преобразованы в соответствующие дисперсии (SD2; CV2), а затем были просуммированы по Формуле (1):

оценивание суммарной дисперсии  (1)

После того, как суммарная дисперсия вычислена по формуле (1), оцененная общая (суммарная) стандартная неопределенность рассчитывается по формуле (2):

оцененная суммарная стандартная неопределенность,

*u*(*y*)=√суммарной дисперсии [из Формулы (1)] (2)

Аналогичным образом суммарная относительная дисперсия может быть рассчитана по формуле (3):

суммарная относительная дисперсия  (3)

и суммарная относительная стандартная неопределенность (*u*rel) рассчитывается по формуле (4):

*urel*=√суммарной относительной дисперсии [из Формулы (3)] (4)

Рабочие примеры см. A.2.4.

**3.40**

**составляющая неопределенности в условиях внутрилабораторной прецизионности** (uncertainty component under conditions of within-laboratory precision)

*u*Rw

оценка стандартной неопределенности для данной измерительной системы в той же лаборатории в течение длительного периода времени, которая включает рутинные изменения условий измерения, например, смену партии реагентов, калибраторов, технического обслуживание прибора

Примечание 1 к записи: Также называется долговременной прецизионностью (которая используется в данном документе; см. 3.12, 3.21, 3.23)

**4 Аббревиатуры и обозначения**

*k* коэффициент охвата, применяемый к *u* для нахождения расширенного доверительного интервала *U*

SDmean стандартное отклонение от среднего значения измеряемой величины, найденное путём проведения повторных измерений. Принимается за неопределенность измеренного значения *y* измеряемой величины *Y*

*u* неопределенность измерения, выраженная в виде стандартного отклонения

*ubias u* смещения значения

*ucal u* значения, приписанная калибратору конечного пользователя

*uref*  *u* значения, приписанная стандартному образцу

*uRw u* для долговременной непрецизионности измеренных значений, полученных в определенных условиях в одной и той же лаборатории в течении периода, достаточного для включения всех рутинных изменений условий измерения, н-р, различных реагентов, операторов и условий окружающей среды

*urel*(*y*) относительная *u* измеренного значения *y* [*u*(*y*)/*y*]; также выражена в качестве процента % *urel*(*y*). В данном руководстве используется для отличия от других вариантов использования CV

*Urel*(*y*) относительная расширенная неопределенность измеренного значения *y* измеряемой величины *Y*

*% Urel*(*y*) относительная расширенная неопределенность измеренного значения *y* измеряемой величины *Y,* выраженная впроцентах

*ur*(*y*) *u* среднего значения повторных измерений Y, проведенных в условиях повторяемости(*r*)

*U*(*y*) расширенная неопределенность измеренного значения *y* измеряемой величины *Y*

*u*(*y*) стандартная неопределенность измеренного значения *y* измеряемой величины *Y*

 среднее значение

**5 Неопределенность измерения для медицинских лабораторий**

**5.1 Концепция неопределенности измерения**

Все результаты измерений содержат какую-либо погрешность. Вследствие непрецизионности измерения, величина погрешности в каждом отдельном результате не может быть достоверно известна. Концепция неопределенности измерения (MU) признаёт, что однократный результат измерения является наилучшим доступным значением для измеряемой величины и что другие значения являются возможными, если измерения будут повторно проведены на тех же образцах.

Основываясь на известных аналитических характеристиках используемой методики измерения, результат измерения *x* единиц может быть заявлен как имеющий неопределенность *u* единиц.

Это может быть выражено в виде интервала возможных значений для измеряемой величины (см. 5.4), с интервалом, определенным как *x*±*u* единиц. Лабораторией предполагается, что значение измеряемой величины лежит в пределах интервала от *x*-*u* до *x*+*u* единиц, с установленным уровнем доверия.

Методики измерений медицинских лабораторий хорошо подходят для использования данных внутреннего контроля качества (IQC) и других доступных данных для оценки MU без необходимости использования моделей измерения и сложной статистики. Следующие разделы описывают практический метод оценки *u* медицинскими лабораториями для их методик измерения, который использует доступные данные IQC в дополнение к неопределенности, связанной с приписанным значением калибраторов, и неопределенностью любых представленных поправок на смещение.

На рисунке 1 представлена блок-схема, которая иллюстрирует общий процесс, которому должна следовать медицинская лаборатория при оценке MU, и определяет взаимосвязи между основными источниками MU, которые должны учитываться лабораторией при оценке MU для данной измерительной системы.

MU рассматривает только неопределенности, возникающие от источников, находящихся в технических пределах измерительной системы, и предполагает, что:

* неопределенности, связанные с пре- и пост-аналитическими этапами, минимизируются за счёт стандартизации этих процессов;
* измеренные клинические образцы являются типичными и не имеют необычных специфических факторов (например, внешних воздействий), влияющих на методики измерения.



a *Неопределенность калибровочной иерархии:* в зависимости от измеряемой величины может быть несколько этапов присвоения значений и связанных неопределенностей от калибратора конечного пользователя до самой высокой по уровню доступной основы для сравнения. См. ISO 17511.

b *Неопределенность поправки на смещение калибратора:* Стоит обратить внимание, что процесс производства калибратора конечного пользователя уже включает в себя поправку любого значимого с медицинской точки зрения смещения относительно используемой основы для сравнения высшего порядка, и поэтому оценка смещения лабораторией конечного пользователя и последующая оценка *u*bias требуется редко. Если требуется дополнительная поправка на смещение медицинской лабораторией конечного пользователя, то неопределенность поправки на смещение *u*bias необходимо объединить с оценкой производителя *u*cal перед вычислением *u*(*y*). См. 6.6, C.6 и ПРИМЕЧАНИЯ 5, 6 и 8.

c *Неопределенность значения, приписанного калибратору конечного пользователя:* Производители калибраторов должны предоставлять свои оценки *u*cal конечным пользователям по запросу.

d *Вычисление долговременной непрецизионности*, *u*Rw : Краткосрочные оценки неприцизионности измерительной системы могут недооценить *u*, поскольку требуемая информация может отсутствовать. Долговременные оценки неприцизионности на основе данных IQC, собранных при важных изменениях в условиях измерения, обычно являются более полными. Время, необходимое для сбора достаточного количества данных, в основном зависит от конкретных факторов измерительной системы, таких как частота измерений, частота калибровки, частота смены партий реагентов и калибраторов, срока годности расходных материалов, переменных условий окружающей среды, а также среди прочего процедуры технического обслуживания оборудования. См. 5.3.

e *Верификация смещения измерения*: Лаборатория должна гарантировать, что величина смещения любого измерения не превышает установленные требования для медицинского использования. Для этой цели часто используется внешняя оценка качества (EQA), но следует проявлять осторожность. В дополнение к учету коммутабильности материала EQA, целевое значение EQA может само быть смещенным, в зависимости от того, как значение присваивается материалу. Если есть сомнения относительно достоверности смещения, наблюдаемого для материала EQA, лаборатории необходимо рассмотреть возможность оценки смещения на биологических пробах.

f *Поправка на смещение*: Появление неприемлемого с медицинской точки зрения смещения может быть обнаружено с помощью наблюдения EQA при условии, что схемы EQA удовлетворяют некоторым обязательным требованиям, как описано в [20], [21]. Если от производителя нет решения, то лаборатория может ввести поправочный коэффициент. В этом случае необходимо оценить неопределенность поправочного коэффициента *u*bias и включить ее в вычисление *u*(*y*). Использование поправочных коэффициентов на смещение не разрешено некоторыми национальными правилами.

g *Вычисление MU итогового результата, u(y); смещение в требуемых пределах* : Данное вычисление учитывает неопределенность значения, приписанного калибратору, *u*cal и долговременную прецизионность, *u*Rw.

h *Вычисление MU итогового результата, u(y); смещение превышает требуемые пределы:* Данное вычисление учитывает неопределенность значения, приписанного калибратору, *u*cal, долговременную прецизионность, *u*Rw и неопределенности любой поправки на смещение, *u*bias, представленной медицинской лабораторией конечного пользователя.

i *Результаты клинических образцов:* Обычной практикой является расширение *u* путем умножения ее на коэффициент охвата (*k*), равный 2 для того, чтобы получить расширенную неопределенность, *U*, с уровнем доверия приблизительно равным 95%, сопровождая результаты клинического образца. Не требуется регулярно сообщать практикующим врачам о неопределенностях вместе с результатами, но они должны быть доступны по запросу. См. 5.4.6.

**Рисунок 1 - Процесс оценивания неопределенности измерения для типовой измерительной системы диагностики in vitro**

**5.2 Максимально допускаемая неопределенность измерения**

Величина MU должна соответствовать результату, который будет использоваться при принятии медицинского решения, и в идеале должна быть минимальной, насколько это технически возможно. Для данной измерительной системы оценивание расширенной неопределенности полученных результатов имеет очень ограниченное значение, если ее нельзя сравнивать с верхним пределом допускаемой расширенной неопределенности, основанном исходя из качества результатов, необходимых для медицинского использования.

Такие пределы должны основываться на моделях, определенных согласительной конференцией Европейской Федерации Клинической Химии и Лабораторной Медицины (EFLM) 2014 года[22], включая исследования клинических результатов, на выбранной доле биологических вариаций или, в случае, если информации, полученной от первых двух моделей не хватает, на наилучших доступных характеристиках методики измерения. Выбранный подход определяется такими факторами, как биологическое поведение измеряемой величины, медицинское применение результатов и аналитические характеристики доступных методик измерения. Если методика измерения превышает верхний допустимый предел неопределенности, можно уменьшить неопределенность путем определения и изменения этапа, который вносит относительно большой вклад в общую неопределенность результатов. Если неопределенность не может быть уменьшена в достаточной степени, необходимо принять решение о том, следует ли изменить методику измерения или стоит пересмотреть цель качества.

Лабораторией выбирается значение для максимально допускаемой MU, и её обоснование является частью составления отчёта MU для методики измерения.

**5.3 Источники неопределенности измерения**

Для каждой методики измерения важно определить момент, начиная с которого должна оцениваться неопределенность. Как правило, это будет момент, с которого начинается процесс измерения материалов IQC. Если процедура требует предварительной подготовки образца перед измерением и материалы IQC также проходят эту стадию, лаборатория должна продемонстрировать, что клинические образцы и материалы IQC ведут себя одинаково. Если материал IQC не проходит такой этап или подвергается этапу подготовки образца перед измерением, но ведет себя иначе, чем клинические образцы, лаборатории следует разработать исследование для оценки типичной неопределенности, связанной с процессом подготовки образцов, и объединить его с неопределенностью этапа измерения.

Источники неопределенности могут возникать из-за мешающих веществ, которые изменяют взаимодействие аналита с измерительной системой и/или сигнала, генерируемого в процессе измерения. Примеры включают антитела пациента к аналиту или реагенту, спектрофотометрическое вмешательство свободного гемоглобина или перекрестную реактивность структурно связанных молекул. Эти источники неопределенности «до измерения» обычно индивидуальны для каждого конкретного образца и не включаются в оценку MU для типичных клинических образцов.

Распространенными источниками неопределенности являются:

* неоднородность образца;
* процедуры восстановления лиофилизированных материалов, например, калибратор и реагенты;
* неопределенность значений калибратора; повторной калибровки;
* приборы, например, электромеханические колебания, обслуживание, замена деталей;
* нестабильность реагента и калибратора;
* изменчивость реагента и калибратора от партии к партии;
* колебания лабораторных условий;
* смещение, обусловленное оператором, при считывании показаний аналоговых приборов;
* изменчивость для ручных и полуавтоматических методов, обусловленная человеческим фактором;
* смещение в сравнении с принятой схемой иерархии калибровки;
* формулы измерения, например, аппроксимации, предположения, неточные значения констант, округление цифр;
* более одной системы измерения для одной и той же измеряемой величины;
* более одной методики измерения для одной и той же измеряемой величины, которая может иметь разные аналитические характеристики.

Для большинства измерительных систем в медицинских лабораториях наиболее значительный вклад неопределенности в общую MU фиксируется:

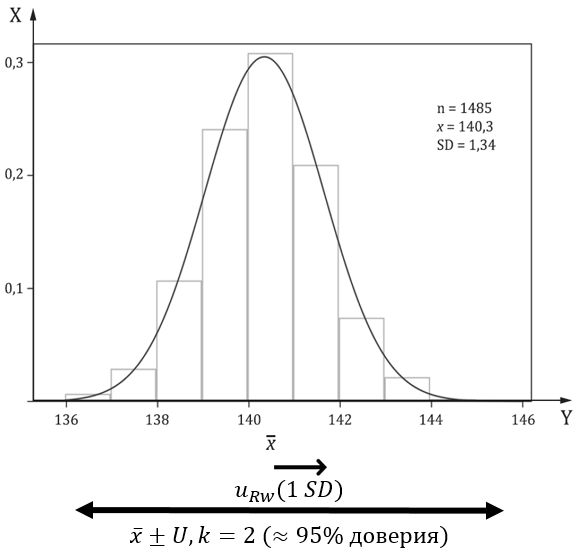
* данными о долговременной непрецизионности, полученными для материалов IQC за период, достаточный для включения всех изменений условий измерения (*u*Rw);
* неопределенностью значений калибратора конечного пользователя (*u*cal) – она может быть получена от производителя или установлена лабораторией, которая разрабатывает свою собственную измерительную систему.

Время от времени значимое с медицинской точки зрения смещение может быть скорректировано (если это разрешено национальными правилами), и в этом случае необходимо учитывать неопределенность применяемого поправочного коэффициента (*u*bias). Руководство по учету неопределенности, связанной с поправкой на смещение, приведено в 6.6, C.5 и C.6.

Данный документ не предназначен для описания руководства по выполнению исчерпывающего учета всех возможных неопределенностей, но сосредоточен на основных предвиденных источниках MU для измерительных систем, используемых в медицинских лабораториях, с целью предоставить практические оценки MU, которые помогают гарантировать пригодность результатов пациента для использования в медицине. Запись неопределенностей, применяемых к полученным результатам от каждого использования измерительной системы, должна поддерживаться медицинскими лабораториями, включая источники данных, предположения и статистические процессы, используемые в расчетах, максимально допускаемые MU и общие действия, которые необходимо предпринять, если максимально допускаемая MU превышена (см. 5.2).

**5.4 Выражение неопределенности измерения**

На Рисунке 2 представлена гистограмма 1485 последовательных зарегистрированных значений концентрации ионов натрия в сыворотке, измеренных в материале внутреннего контроля качества (IQC), исследуемых в одной лаборатории с использованием единой системы измерения в течение периода времени, достаточного для включения всех ожидаемых рутинных изменений в условия измерения. Рассчитанное среднее от записанных значений (=140,3 ммоль/л) считается наилучшей доступной оценкой измеряемой величины (молярная концентрация ионов натрия) в данном IQC материале. Все записанные индивидуальные значения IQC представляют собой возможные значения измеряемой величины в данном материале, но с меньшей вероятностью, чем вычисленное.



Ключ

X частота

Y натрий [ммоль/л]

**Рисунок 2 - Частота представленных значений измеряемой величины (концентрация ионов натрия в сыворотке, ммоль/л) в материале внутреннего контроля качества (IQC)**

Когда данные повторяемости или долговременной прецизионности для хорошо контролируемой методики измерения отражаются на гистограмме, как показано на Рисунке 2, разброс значений приблизительно Гауссовский (нормальный). Предполагая Гауссовское распределение данных, величина дисперсии значений вокруг среднего значения () может быть определена количественно путем вычисления стандартного отклонения (SD), в данном случае ±1,34 ммоль/л. Стандартное отклонение, полученное из таких данных долговременной прецизионности, называется стандартной неопределенностью (*u*), чтобы отличать его от других вариантов использования SD. Если данные получены за период, достаточный для включения всех рутинных изменений условий измерения, *u* обозначается как *u*Rw или стандартная неопределенность во внутрилабораторных условиях.

Стандартная неопределенность, *u,* всегда является положительным значением и имеет те же единицы измерения, что и измеряемая величина. Когда она относится к результату измерения, то имеет знак ± для определения интервала возможных представленных значений измеряемой величины с заданным уровнем доверия. Интервал, x±*u*Rw, определяет диапазон возможных значений измеряемой величины, распределенных вокруг среднего значения, включая приблизительно 68% возможных значений измеряемой величины. Стандартная неопределенность *u* может быть умножена на коэффициент охвата *k*, обычно равный 2, чтобы получить расширенную неопределенность *U*, таким образом ±*U* обеспечивает интервал охвата, который включает примерно 95% возможных значений измеряемой величины в данном материале IQC с оговоренной мизмерительной системой.

Тем же образом, как SD может быть выражена в процентах относительно среднего значения в виде процентного коэффициента вариации (% CV), также при практическом использовании выражают стандартную неопределенность *u* в процентах по отношению к среднему значению (% *u*rel) и расширенную неопределенность, *U*, выражают как относительную расширенную неопределенность в процентах (% *U*rel).

Неопределенность методики измерения определяет количество значащих цифр в представленных значениях измеряемой величины. Неопределенность методики измерения должна соответствовать медицинским требованиям. Во всех случаях количество значащих цифр в сообщаемых значениях для данной методики измерения не должно подразумевать неопределенность меньшую, чем гарантируется неопределенностью методики измерения.

При выполнении статистических вычислений, таких как оценивание неопределенности измерения, часто возникает необходимость в округлении числа, поскольку может быть невозможным, практически или разумно, записать все числа, вычисленные до последней имеющейся цифры. Чтобы упростить представление, статистические серии часто округляются, чтобы сделать информацию более понятной и сопоставимой с другими данными. В данном контексте округление данных приемлемо при условии, что сохраняется адекватный уровень точности, а также устанавливается и последовательно применяется набор правил округления.

При выполнении ряда последовательных вычислений, как это обычно бывает при оценке стандартной неопределенности измерения, расширенной неопределенности и относительной неопределенности, округление должно выполняться только для окончательных вычисленных оценок; округление никогда не должно выполняться на промежуточных вычисленных значениях, которые используются для последующих и окончательных вычислений.

Для упрощения представления данных, специалисты по биостатистике рекомендуют соблюдать следующие правила в отношении представления значащих цифр[23]:

а) При вычислении среднего используйте только количество десятичных цифр в окончательном установленном значении плюс одну дополнительную десятичную цифру.

ПРИМЕР Приведенные значения (концентрации ионов натрия в сыворотке) для пяти повторных определений одного и того же образца приведены только целыми числами, такими как 122, 123, 124, 122, 125. Расчетное среднее значение (n = 5) равно 123,2. (т. е. среднее значение приводится на одну значащую цифру больше, чем отдельные сообщаемые значения).

б) Для отчётности о вычисленных SD используйте количество десятичных цифр в сообщаемых значениях «плюс» два. Для % CV достаточно одной десятичной цифры (например, 3,1%).

Существует три общепринятых подхода, применяемых к округлению данных[24]. Данные подходы включают:

**Вариант А** (четный/нечетный метод) – позволяет избежать смещения средних значений в долговременной перспективе.

ПРИМЕР 1 1,35 округлено до 1,4; 1,25 округляется до 1,2.

**Вариант B** (компьютерная/автоматизированная таблица, например, Microsoft Excel).

Самая правая цифра, подлежащая округлению, не изменяется, если за ней следует цифра меньше 5. Если за самой правой цифрой, подлежащей округлению, следует цифра больше или равная 5, она увеличивается на единицу. Этот подход также известен как обычное округление.

ПРИМЕР 2 1,25 округлено до 1,3;1,35 округляется до 1,4. 1,23 округляется до 1,2.

**Вариант С** (метод округления) – наиболее консервативный подход; имеет преимущества для оценивания соответствия неопределенностей максимально допускаемым погрешностям, допускам или оценкам риска.

ПРИМЕР 3 1,23 округлено до 1,3.

Поскольку многие медицинские лаборатории, вероятно, будут использовать автоматизированные электронные таблицы для выполнения видов вычислений, описанных в данном документе, для простоты рекомендуется, чтобы лаборатории выбирали Вариант B в качестве своего правила округления при вычислении неопределенности измерения. Независимо от того, какой вариант округления выбран, каждая лаборатория должна задокументировать метод округления данных, который они используют для выполнения вычислений оцененных неопределенностей измерений.

Для данных частот IQC, показанных на Рисунке 2, измерительная система сообщает значения в виде целых чисел с тремя значащими цифрами и без десятичных знаков; применяемыми единицами являются ммоль/л. Среднее арифметическое [натрий] 1 485 последовательных сообщенных значений составляет 140,3 ммоль/л. Исходя из этих данных, *u* для [натрия] составляет 1,34 ммоль/л. Таким образом, при коэффициенте охвата *k*=2 расширенная неопределенность *U* составляет 2 раза по 1,34 ммоль/л или 2,68 ммоль/л. Интервал охвата, ±*U*, составляет от [140,3 - 2,68 ммоль/л] до [140,3 + 2,68 ммоль/л]; или ±*U* = от 137,62 до 142,98 ммоль/л.

Поскольку для оценки расширенной неопределенности применялся коэффициент охвата *k*=2, мы на 95% уверены, что истинное среднее значение находится в интервале [137,62–142,98] ммоль/л.

С учетом округления до одной значащей цифры справа от десятичной точки, 95% интервал охвата для точной записи содержания натрия в клинических образцах следует изменить с 137,6 до 143,0 ммоль/л. Или, признавая, что сообщаемые значения сывороточного натрия предоставлены измерительной системой только с 3 значащими цифрами и без десятичных знаков, интервал охвата ≈95% для описания общей точности сообщаемого значения натрия сыворотки с указанной системой измерения может быть округлен (согласно правилам округления Варианта B, как указано выше) до 138–143 ммоль/л.

Вместо сообщения 95% интервала охвата, как диапазона абсолютных значений, интервал охвата может быть представлен как относительная расширенная неопределенность в процентах (% *U*rel). Используя абсолютное значение расширенной неопределенности (2,68 ммоль/л) на основе *k*=2 и среднее значение для материала IQC (140,3 ммоль/л), % *U*отн рассчитывается следующим образом:

% *U*rel = (*U*Rw/) × 100 = [(2,68 ммоль/л)/(140,3 ммоль/л)] × 100 = 1,91 % (округляется до 1,9 %) или,  ± % *U*rel =  ± 1,9 %, *k*=2, ≈95 % доверия.

Во избежание недоразумений рекомендуется, чтобы во все представления данных было включено пояснение, где округление данных может привести к расхождениям между вычислениями, выполняемыми с округлением и без него[25].

Пример (утверждение): *Округление данных: Цифры, представленные в таблицах, были округлены, и могут возникать расхождения между суммами компонентов и итоговыми значениями. Все проценты рассчитаны с использованием неокругленных цифр.*

**5.5 Использование относительной стандартной неопределенности для вычисления оценок неопределенности**

Неопределенность может быть оценена с использованием абсолютного SD (*u*), относительного стандартного отклонения (*u*rel) или %*C*V (% *u*rel) значений IQC при конкретной концентрации. Выбор использования %*C*V или SD следует делать в зависимости от информации о неопределенности, необходимой для конкретного результата испытания.

Относительные неопределенности должны применяться в двух условиях:

а) когда %*C*V приблизительно постоянен на значительной части интервала измерения, оцененная MU может быть экстраполирована на все концентрации в данной части интервала измерения (см. А.8);

b) когда вычисляется измеряемая величина, результат и составляющие вычисления складываются или вычитаются (см. А.2.4, Правило 2, Примеры 1 и 2).

Поскольку MU может быть оценена только при концентрациях, при которых доступны значения IQC, экстраполяция имеющихся оценок MU на другие концентрации требует предположения, что неопределенность или относительная неопределенность приблизительно постоянны на всем или на части измерительного интервала. Для построения профиля прецизионности, может быть необходимо дополнить рутинные IQC образцы дополнительными IQC образцами при других концентрациях для нахождения оценок %*C*V или SDпо всему интересующему измерительному интервалу.

Имея данные, достаточные для построения профиля прецизионности для измерительной системы, вопрос о том, являются ли %*C*V или SD постоянными на всём интервале концентрации, может быть оценен при использовании одного из двух возможных методов. В первом методе, данные сличения могут быть нанесены на график с использованием разностей, как описано в 3ем издании CLSI EP09c. Во втором методе данные исследования неприцизионности могут быть использованы для создания профиля прецизионности, как описано в CLSI EP05-A3.

**5.6 Отчёт о неопределенности измерения**

Оценки MU предоставляют количественное обозначение надежности результатов для клинических образцов, основанных на доступной информации. MU обычно не сообщается с результатами анализов пациента, но информация о MU должна быть доступна пользователям лаборатории по запросу. В некоторых медицинских ситуациях для лаборатории может быть важно сообщить степень MU, связанную с результатом исследования.

**6 Шаги по оцениванию неопределенности значений измеряемых величин**

**6.1 Определение измеряемой величины**

Определение измеряемой величины требует по крайне мере 3 элемента информации:

– систему, содержащую аналит, например, цельная венозная кровь, моча, эритроциты, почечный камень;

– идентичность аналита, например, антитела к краснухе, дигоксин, субъединица хорионического гонадотропина человека, РНК ВИЧ-1, тринуклеотид CCG;

– величина, например, молярная концентрация, число, массовая концентрация, счетная концентрация, числовая доля, количество вещества, уровень молярной концентрации.

Примером измеряемой величины является счетная концентрация лейкоцитов в цельной венозной крови. Дополнительные примеры определений измеряемых величин см. в Таблице 1.

Биологические аналиты могут быть сложными (изоформы, фрагменты); поэтому определение измеряемой величины может дополнительно зависеть от конкретной используемой методики измерения. Например, на концентрацию каталитической активности сывороточного фермента влияют изменения температуры, pH и кофакторов, используемых при измерении. В таких случаях идентификация методики измерения должна быть включена в определение измеряемой величины.

ПРИМЕР 1 Таблица 1: фермент сыворотки - аланинаминотрансфераза: концентрация каталитической активности по референтной методике измерения IFCC.

ПРИМЕР 2 Таблица 1: сывороточный парапротеин IgG: производитель набора реагентов Y.

Другим примером является разная селективность антител к эпитопам, используемым в различных коммерческих методиках для измерения «одного и того же» гликопротеинового гормона, например, разные антитела могут распознавать разные изоформы или связывать их в разной степени. Различия в измеряемой величине могут быть зафиксированы путем предоставления конкретной используемой методики измерения, например, онкомаркер X, измеренный по методике производителя Y.

Хотя это не является частью формального определения измеряемой величины, обычно принято указывать единицу измерения.

**Таблица 1 – Пример определений измеряемых величин с ключевыми элементами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Биологическая Система** | **Аналит** | **Величина** | **Имя измеряемой величины** | **Единица** |
| Сыворотка | Аланин аминотрансфераза | Концентрация каталитической активности | Концентрация каталитической активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови; X Pty.Ltd методика измерения | мккат/л |
| Артериальная кровь | Ион кальция (несвязанный) | Молярная концентрация | Молярная концентрации ионов кальция при pH 7,40 в артериальной крови; X Pty. Ltd. Электрод для анализатора газов крови с ионами кальция | ммоль/л |
| Моча | Кальций | Количество вещества | Количество кальция в суточном сборе мочи; X Pty.Ltd методика измерения общего кальция | ммоль/л (условная единица: моль/24 ч) |
| Ткань печени | Железо | Масса | Массовая доля железа в сухой массе ткани печени; валидированная внутренняя методика измерения. | мкг/г |
| Сыворотка | Парапротеин IgG | Массовая концентрация | Массовая концентрация парапротеинов IgG в сыворотке, определенная с помощью электрофореза в агарозном геле. Методика измерения Х Pty.Ltd. | г/л |
| Сыворотка | Специфические IgE к авокадо | Концентрация реактивности | Концентрация реактивности авокадо-специфического IgE в сыворотке крови. (XYZ IRP 76/50) X Pty.Ltd методика измерения | кЕдA/л |
| Сыворотка | Антитела к вирусу краснухи (IgG) | Реактивность концентрации антител IgG в сыворотке крови к антигену вируса краснухи | Концентрация реактивности антител IgG в сыворотке крови к антигену вируса краснухи. X Pty Ltd. Методика измерений. | кЕ/л |
| Плазма | HIV-1 | Счетная концентрация | Концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме; X Pty.Ltd методика измерения. | копий/мл |
| Общий анализ мочи | Лейкоциты | Счетная концентрация | Счетная концентрация лейкоцитов в моче; внутрилабораторная ручная методика № 39 | клеток/мкл |
| Венозная кровь | CD4 положительные клетки | Счетная концентрация | Счетная концентрация CD4 клеток в венозной крови; внутрилабораторная проточная цитометрия - см. руководство по методу. | клеток/л |
| Костный мозг | В-лимфоциты (незрелые) | Число | Доля незрелых В- лимфоцитов в костном мозге; внутрилабораторная проточная цитометрия - см. руководство по методу. | Безразмерный |
| Венозная кровь | Гемоглобин | Массовая концентрация | Концентрация гемоглобина в венозной крови; X Pty.Ltd методика измерения. | г/л |
| Плазма | Биологическая активность факторов свертывания VII, X, V, II, фибриногена | Международное нормализованное отношение (INR) | Относительное время образования сгустка в цитратной плазме, индуцированное тканевым фактором; X Pty.Ltd методика измерения. | Безразмерный |
| Материнская цельная кровь | Эритроциты плода | Число | Доля эритроцитов плода в цельной венозной крови матери. Тест на разведение кислоты; внутрилабораторная проточная цитометрия | Безразмерный |

**6.2 Прецизионность измерения**

В идеальном случае, условия измерений должны оставаться постоянными во всём периоде времени, но на практике, изменения неизбежны. Внутрилабораторная неприцизионность, возникающая в период, достаточный для включения большинства изменений в условия измерений, (*u*Rw), зачастую является наибольшим вкладом в неопределенность результатов измерений.

IQC материалы должны быть использованы, когда это возможно, для сбора данных о непрецизионности. Использование данных EQA для вычисления *u*Rw не рекомендовано в связи с тем, что относительно маленького количество значений доступно в типичном цикле EQA. IQC протоколы фиксируют намного больше значений и более широкий диапазон событий неопределенностей, таким образом, особенно при тестировании с большой нагрузкой, меньше событий неопределенности упускаются. IQC данные должны быть собраны для достаточно долгого временного интервала для отражения наиболее важных источников вариабельности, отраженных в 5.3. В дополнение, данные IQC должны быть разделены и обработаны по-отдельности во избежание включения вариабельности, которая влияет только на результаты IQC и не отражает типичную ожидаемую вариабельность для результатов от биологических проб.

Обычно предполагается, что данная методика измерений имеет значительное влияние на неприцизионность, в равной степени как для IQC, так и для типичных биологических образцов, таким образом стандартная неопределенность, вычисленная для материалов IQC, считается применимой к биологическим образцам с аналогичными измеренными значениями. Данное предположение должно быть подтверждено путем проведения прецизионного исследования репрезентативных клинических образцов и соответствующего материала (материалов) IQC и сравнения их дисперсий (F-тест). Если статистически значимые различия не обнаружены, то их эквивалентность подтверждена. Использование материалов IQC для оценивания долговременной непрецизионности поощряется.

Следует также внимательно рассмотреть предположение о том, что IQC и типичные клинические образцы ведут себя одинаково в отношении прецизионности измерения, когда этап предварительной обработки требуется только для клинических образцов, а не для материалов IQC, например, исследования гемоглобина A1c, при которых клинические образцы требуют гемолиза, а материал IQC может быть предоставлен в виде гемолизата.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 В идеале следует оценивать MU с использованием материалов IQC со средними значениями измеряемой величины, близкими к пределам принятия важных медицинских решений.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Вычисление MU с использованием только данных IQC выполняется, когда измерительная система соответствует аналитическим критериям эффективности. Данные IQC , полученные в условиях технической ошибки или отклонения от SOP, необходимо исключить.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Для мониторинга прецизионности в пределах диапазона измерений могут быть использованы IQC более чем одного уровня, в таком случае неопределенность для каждого уровня необходимо вычислять и сравнивать для принятия решения являются ли неопределенности по сути одинаковыми в пределах диапазона измерений или достаточно разными, чтобы их можно было применить только к интервалу результатов, отслеживаемых каждым уровнем концентрации IQC. Относительная неопределенность (*u*rel) может лучше соответствовать разбиению по интервалам концентраций, чем абсолютная неопределенность (*u*).

ПРИМЕЧАНИЕ 4 Растворение лиофилизированного материала IQC вносит ложный вклад в оценку MU. Лаборатория должна внедрить соответствующие процедуры, чтобы минимизировать этот вклад неопределенности.

Дополнительные признаки, которые следует учитывать при выборе подходящих материалов IQC для оценки *u*Rw включают, но не ограничиваются:

– материал, предпочтительно предоставленный третьей стороной (т.е. отличный от материала, используемого для проверки центровки измерительной системы);

– материал, который близко напоминает подлинные клинические образцы (в идеальном случае коммутируемый материал);

– материал (материалы) с молярной концентрацией (концентрации измеряемой величины), подходящей для предполагаемого медицинского применения аналита.

**6.3 Влияние реагента и изменений в партии внутреннего контроля качества на оценивание неопределенности**

Предположение, что клинические образцы и материалы IQC ведут себя одинаково в измерительной системе с каждой различной партией реагентов, не всегда является достоверным. Различия обычно связаны с изменениями в матрично-связанном влиянии IQC с различными наборами реагентов, которые не наблюдаются у клинических образцов[27]. В дополнение, различные наборы IQC могут иметь разное количество измеряемой величины, обусловленные процессами производства IQC.

Смена партии как IQC, так и реагента, вызывающая значительный сдвиг в абсолютных значениях IQC без соответствующего изменения результатов в клинических образцах, может привести к переоценке MU, неприменимой к клиническим образцам. Такое переоценивание происходит, если значения IQC, найденные до или после такого набора изменений обрабатываются в качестве одиночного набора данных для вычисления *u*Rw.Таким образом, в данном случае, значения IQC, найденные ранее и полученные после такого набора изменений должны быть собраны независимо и *u*Rw должна быть вычислена отдельно для каждого значения IQC, и только если они оценены, как совместные, они могут быть объединены для нахождения общей *u*Rw (см. А.3). Поэтому важно продемонстрировать, что и IQC, и результаты клинических образцов ведут себя одинаково после смены партии реагента. Дальнейшее руководство по верификации результатов анализа клинических образцов после изменения партий реагентов доступны в документах CLSI C24, 4-е издание и EP26-A.

MU обычно оценивается для:

– Прецизионности в условиях повторяемости (*ur*). Обычно проводится во время верификации аналитических характеристик, заявляемых производителем IVD, или валидации характеристик для измерительной системы, разработанной в лаборатории, и документирует наименьшую неопределенность, достигаемую для измерительной системы при ее эксплуатации в лаборатории (см. А.2.3). Эта неопределенность будет является недооценкой фактических MU, ожидаемых при ежедневном или регулярном использовании измерительной системы.

– Внутрилабораторная прецизионность для периода, достаточного для включения большинства изменений в условия измерений (*u*Rw) также названа долговременной прецизионностью. Такая неопределенность будет подходящей оценкой неопределенности, ожидаемой при ежедневном или регулярном использовании измерительной системы. Может потребоваться некоторое время, чтобы накопить достаточное количество данных IQC, чтобы зафиксировать влияние неопределенности от большинства изменений в условиях измерения. В таких ситуациях уместны промежуточные оценки, но они потребуют повторного расчета по мере появления дополнительных данных (см. A.2.2).

**6.4 Использование лабораториями нескольких измерительных систем для одной и той же измеряемой величины**

Занятая лаборатория может использовать более одной измерительной системы для одной и той же измеряемой величины, таким образом клинические образцы могут быть проанализированы на любой из систем. Разумно оценить среднюю *u*, которая может быть применима к результатам независимо от используемой системы измерения. Для данной цели, *u*Rw должна быть оценена независимо для каждой измерительной системы, а после может быть рассчитано объединённое среднее значение (см. А.3). Медицински-значимое систематическое смещение в результатах клинических образцов между несколькими измерительными системами должно быть устранено, а неопределенность среднего остаточного смещения должна быть объединена с неопределенностью непрецизионности (см. С.6 и С.5 и С6).

**6.5 Неопределенность значений калибратора конечного пользователя (*ucal*)**

Значения калибратора конечного пользователя имеют неопределенность (*ucal*), потому что их назначение требует использования методик измерений (см. С.4). Значения для *ucal* должны быть доступны по запросу от производителя IVD. В случае, когда лаборатория является производителем, она несёт ответственность за определение *ucal* .

Если производитель обеспечивает значение для *ucal*, то оно должно быть представлено в виде суммы всех неопределенностей, введенных выбранной калибровочной иерархией для измеряемой величины, начиная с наивысшей доступной основы (калибратора или методики измерений) до значения, приписанного калибратору для медицинского оборудования конечного пользователя IVD.

Замена партии калибратора медицинского устройства IVD может систематически изменить средние значения IQC из-за вариабельности от партии к партии значения, приписанного калибратору, что приводит к увеличению полной MU, которая должна быть зафиксирована с помощью *uRw*. Как правило, значения, полученные для клинических образцов, аналогичным образом изменяются при замене партии калибраторов для IVD-медицинских устройств, что приводит к изменению значений IQC. *ucal* , предоставленная производителем обычно не включает в себя вариабельность от партии к партии, как следствие, значения IQC, полученные до и после нескольких замен партии калибратора должны быть обработаны в качестве одиночного набора данных для подтверждения того, что оценка *uRw* включает составляющую неопределенности калибратора «от партии к партии». В некоторых случаях, единичный набор калибратора может быть использован для расширенного временного интервала и первоначальной оценки *uRw* для методики измерения, основанной на доступных данных IQC без учёта смены партии калибратора. В таких случаях значение *uRw* может быть недооценено и должно быть пересмотрено после одной или более замен партии калибратора, которые отражают аналогично смещенные результаты для клинических образцов.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Если вариабельность калибратора от партии к партии была включена в значение *ucal*, предоставленное производителем, тогда MU может быть вычислена по примеру А.3.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Для некоторых калибраторов исчерпывающая *ucal* технически недоступна. Например, некоторые международные стандартные биологические стандартные образцы характеризуются определенной биологической активностью, а их приписанные значения выражаются в произвольных единицах измерения, например, в Международных единицах (IU) без заявленной неопределенности, которые могут привести к недооцениванию применяемых MU.

**6.6 Смещение (при измерении)**

Производители IVD несут ответственность за то, чтобы их методики измерения для конечных пользователей демонстрировали минимальную, приемлемую с медицинской точки зрения смещение относительно соответствующего эталона. Лаборатории должны регулярно отслеживать смещение измерений, участвуя в соответствующей схеме EQA, если таковая имеется [21].

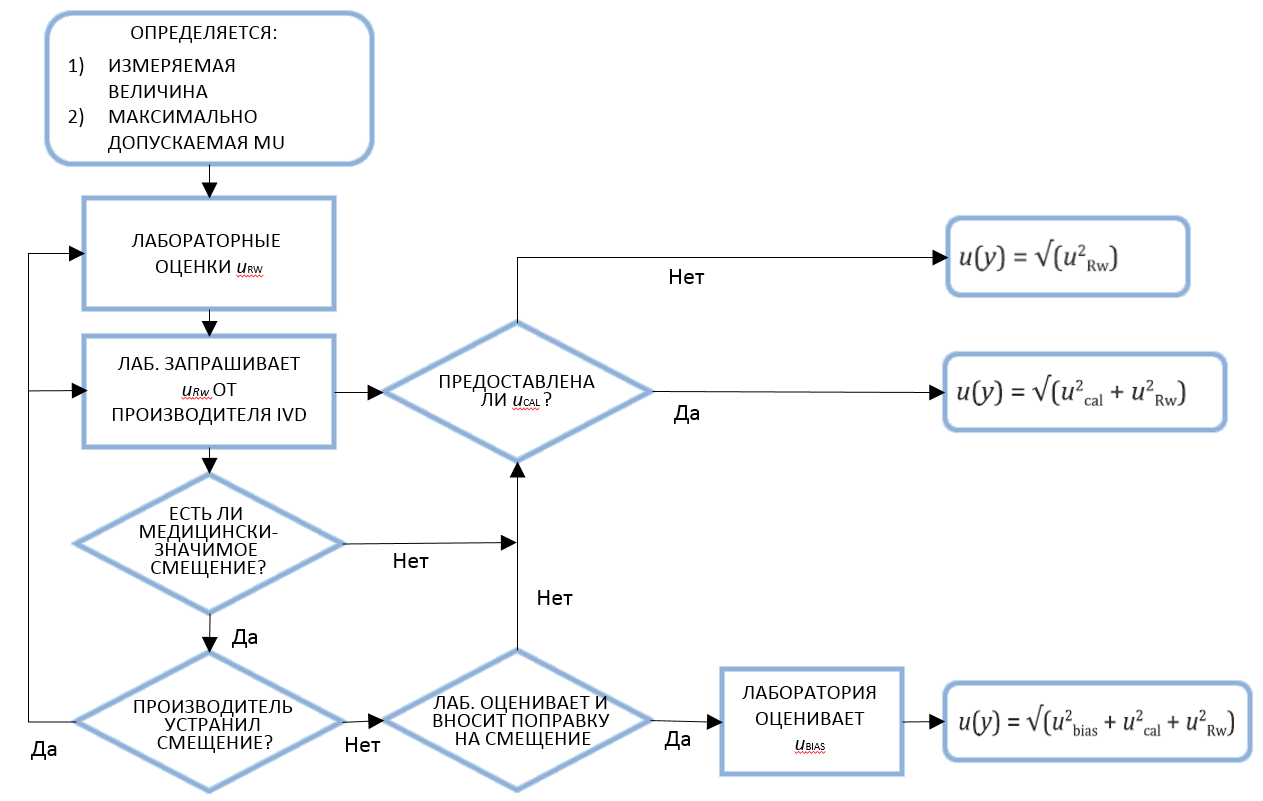
Важно учитывать, как результаты используются с медицинской точки зрения для данной измеряемой величины, поскольку это может помочь определить, насколько всеобъемлющими должны быть оценки MU. Если результаты предназначены для мониторинга изменений у каждого человека с течением времени или интерпретируются относительно установленных в лаборатории опорных интервалов, то поправка на смещение может быть ненужной для соответствующей медицинской интерпретации. Если результаты интерпретируются относительно установленных извне биологических основ для сравнения или пределов принятия решений, то устранение значимого с медицинской точки зрения смещения является важным для обеспечения надлежащей медицинской интерпретации.

Любая вариабельность результата из-за небольших изменений смещения, которая может возникнуть в лабораторных условиях с течением времени, будет зафиксирована *uRw*. Если продолжающийся надзор за EQA указывает на введение значимого с медицинской точки зрения смещения, производитель IVD или лаборатория, в случае разработанных лабораторией методик измерения, должны принять немедленные корректирующие меры. Если производитель не может исправить неприемлемое смещение, лаборатория может, если это разрешено местными правилами, управлять таким смещением путем применения поправочного коэффициента к результатам или путем переназначения значения калибратора. Поправка на смещение всегда несовершенна, потому что оценки значения смещения имеют неопределенность (*ubias*). Когда лаборатория вводит поправку на медицински-значимое смещение, лаборатория должна оценить и учесть *ubias* при оценке *u*(*y*). Данные обстоятельства обсуждаются далее в С.5 и С.6.

Примечание Некоторые национальные законы требуют, чтобы методики измерений были выполнены точно в соответствии с инструкциями от производителя и таким образом могут запрещать корректировку значений калибратора конечного пользователя или использование поправочных коэффициентов с целью устранения значимого с медицинской точки зрения смещения.

**6.7 Обзор процесса оценивания неопределенности измерения**

Суммирование представленных концепций с п.6.1 по п.6.6, обеспечивают пошаговую процедуру оценивания MU, как показано на рисунке 3.



**Рисунок 3 - Обзор – Типовой способ оценивания неопределенности измерения**

**6.8 Повторная оценка неопределенности измерения**

Помимо обновления промежуточных оценок, нет необходимости повторно оценивать MU, если показатели IQC и EQA остаются в пределах спецификаций. Повторная оценка MU должна быть предпринята, если произошли значительные изменения в измерительной системе или введена новая методика измерения.

**6.9 Качественные результаты, основанные на численных результатах**

Некоторые методики измерения включают этап измерения, который выдает измеренное значение, сравниваемое с пороговым значением, результат которого представлен в виде текста; например, скорость образования флуоресцентного продукта биологическим образцом человека по сравнению с показателем калибратора индекса, выраженный в виде отношения, для определения, является ли образец положительным или отрицательным по поверхностному антигену гепатита B в сыворотке. Для оценки непрецизионности (*uRw*) шага измерения выходные данные, сгенерированные соответствующим IQC, обрабатываются таким же образом, как описано для процедур, выдающих количественные результаты. Рассчитанные расширенные неопределенности могут использоваться для определения «зон неопределенности» вокруг отрицательных/положительных пороговых значений, например, отрицательный, вероятно отрицательный, вероятно положительный, положительный. В этих случаях оценка неопределенности при значениях измерительного сигнала, отличных от тех, которые близки к пределам принятия решения, не требуется.

**6.10 Неопределенность подсчета единиц**

Подсчет объектов- это измерение (JCGM 200: 2012, 2.1, Примечание 2). Таким образом, следует оценивать MU, связанную с подсчетом объектов, например, счётную концентрацию отдельных типов клеток крови в объеме крови; количество тканевых клеток на количество образца.

ПРИМЕР Если микроскоп со счетной камерой используется для ручного выполнения дифференциального подсчета лейкоцитов в окрашенном мазке крови, полученные подсчеты могут соответствовать распределению Пуассона, а не Гаусса, если клетки данного типа составляют малую долю (обычно <10 %) от общего числа пересчитанных клеток. В таких ситуациях пересчитанные клетки случайным образом распределяются по счетным квадратам, поэтому предполагается, что каждый подсчет определенного типа клеток происходит случайным образом в пространстве и времени и отсутствует их взаимодействие друг с другом, например, агрегация. Для распределения Пуассона дисперсия подсчета равна количеству. Следовательно, SD = √count.

**6.11 Ограничения оценок неопределенности измерений**

Значение оценённой MU *u*(*y*) для результатов, полученных с помощью данной измерительной системы, может быть недооценена из-за неполной информации. Известно, что заниженная величина *u*(*y*) все же может использоваться для сравнения результатов, полученных с помощью этой конкретной измерительной системы, но не должна использоваться для сравнения результатов, полученных разными измерительными системами для одной и той же измеряемой величины.

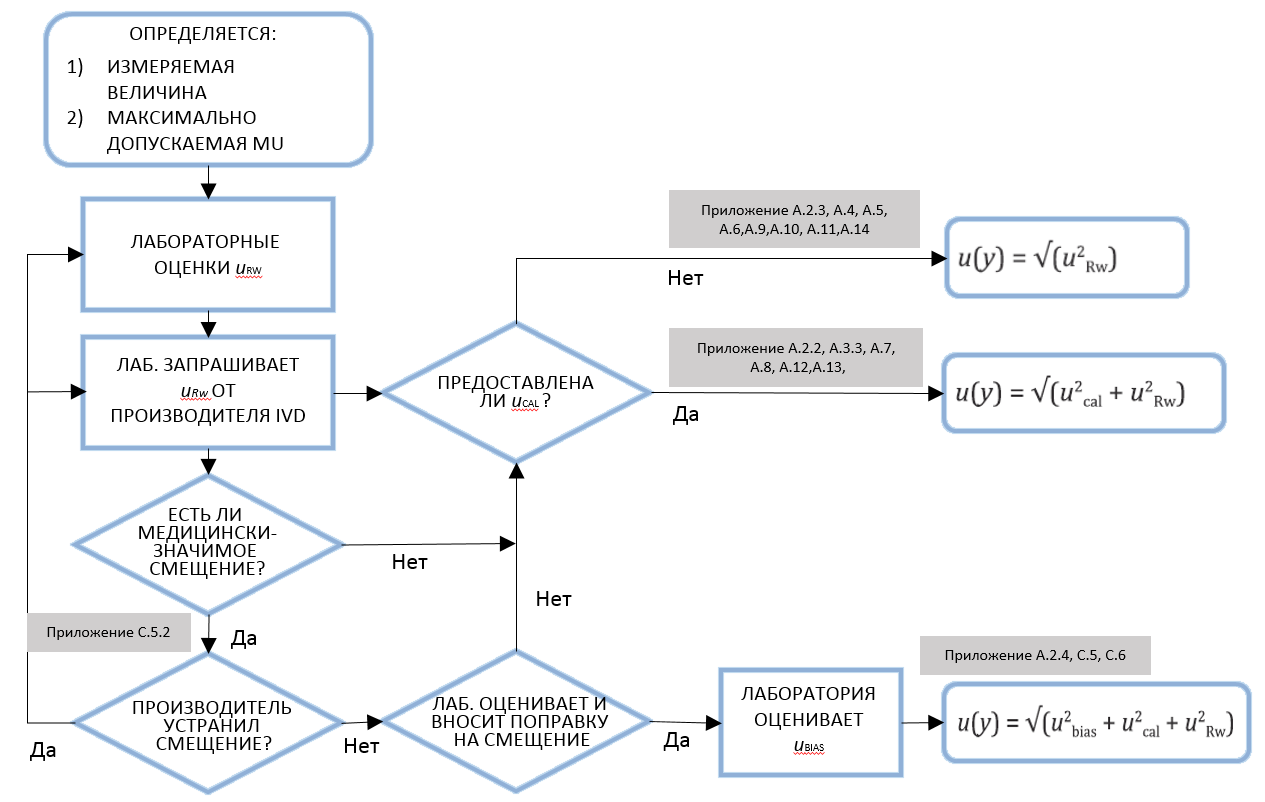
**Приложение А**

**Примеры оценивания неопределённости измерения**

**А.1** **Введение**

Следующие примеры оценивания неопределенности измерения (MU) для методик измерений, как правило, применяемым медицинскими лабораториями по целому ряду медицинских лабораторных дисциплин. Данные примеры были выбраны, потому что они иллюстрируют наиболее часто встречающиеся проблемы при выполнении расчётов по оценке неопределенности измерения в медицинских лабораториях. Приведенные примеры не предназначены и не могут обеспечить в данной всесторонний обзор расчетов MU по всему спектру медицинских лабораторных дисциплин и технологий. Согласованность понятий, обсуждаемых в Разделе 6, и рабочих примеров в Приложениях A и C показана на Рисунке A.1.

Как сказано в п.5.4, округление должно выполняться только в окончательных рассчитанных оценках; никогда– в промежуточных расчетах значений, которые содержат входные величины для последующих и окончательных расчётов. Все окончательные проценты (оцененные относительные неопределенности и оцененные относительные расширенные неопределенности), представленные в последующих рабочих примерах, были рассчитаны с использованием неокругленных значений. Из-за округления окончательных процентов могут возникнуть расхождения между суммами компонентов и итоговыми значениями, указанными для итоговой относительной неопределенности. Чтобы наглядно проиллюстрировать правильное вычисление компонентов в примерах, в таблицах составляющие неопределенности были указаны с дополнительными десятичными знаками в той степени, которая необходима для устранения влияния промежуточного округления на окончательные вычисления неопределенности.



**Рисунок А.1- Обзор типового пути оценивания неопределенности измерений с ссылкой на конкретные примеры в Приложениях A и C**

Стоит отметить, что для обеспечения согласованного подхода все примеры начинаются с получения основного параметра - стандартной неопределенности измерения (*u*) без знака.

Как указано в п.5.5, пользователи могут посчитать более практичным выполнение вычислений MU путем непосредственного использования относительной стандартной неопределенности (urel) для каждой составляющей стандартной неопределенности (см. рабочие примеры A.7, A.8, A.9 и C.7).

Оценка расширенной неопределенности, *U*, обеспечивает интервал возможных значений измеряемой величины, центрированный относительно фактического результате измерения и основанный на имеющейся информации об аналитических характеристиках используемой методики измерения. Оценки должны сопровождаться установленным уровнем доверия, равным обычно «приблизительно 95% доверия», при *k*=2. Распределение возможных значений считается Гауссовским, поэтому предполагается, что результат измерения имеет наибольшую вероятность представления значения измеряемой величины, а другие значения в интервале имеют более низкие вероятности, хотя любое из них может быть правильным. Неопределенности могут быть недооценены, если требуемая информация является неполной.

Следующие пункты иллюстрируют основные статистические требования для оценивания неопределенностей, и их применение в различных часто встречающихся медицинских лабораторных случаях. Невозможно охватить все комбинации источников неопределенности, которые возникают в медицинских лабораториях, однако принципы, показанные ниже, могут применяться по мере необходимости.

Важно отметить, что обоснованное сравнение результатов, полученных разными методиками измерений для одной и той же измеряемой величины, может оказаться невозможным из-за различий в метрологической прослеживаемости значений, представленных для проб пациентов для этих разных методик измерений.

**А.2** **Основные расчёты**

**А.2.1 Стандартное отклонение и дисперсия (см. п.3.36, 3.40)**

Дисперсия (σ2) - это мера разброса между числовыми значениями в множестве данных, указывающая, как далеко каждое из них от среднего значения, и рассчитываемая путем взятия разности между каждым значением и средним значением набора данных, возводя в квадрат каждую разность (чтобы сделать их положительными), а затем разделив сумму квадратов на количество значений в множестве минус 1 (степени свободы).

Квадратный корень дисперсии называется SD, который имеет практическое преимущество в том, что имеет ту же единицу измерения, что и данные, используемые для его расчета. SD не могут складываться, вычитаться, делиться или умножаться друг на друга, поэтому SD2 (дисперсия, σ2) является необходимым вычислением при объединении различных компонентов MU.

Расчет дисперсии происходит в соответствии с Формулой (А.1):

 (A.1)

где:

n = размер выборки (количество значений в серии измерений);

= среднее значение по выборке;

= индивидуальное значение x в множестве данных;

= дисперсия;

Σ = сумма всех значений в серии измерений.

Дисперсия «0» показывает, что все значения в множестве данных идентичны, в то время как большая дисперсия означает, что некоторые из отдельных значений далеки от среднего значения данных и друг от друга. Использование дисперсии ограничено тем фактом, что единица, связанная с дисперсией, является квадратом единицы измерения используемых данных. Однако статистическое преимущество дисперсий состоит в том, что их можно совместно складывать, вычитать, делить и умножать.

**А.2.2 Пример – Вычисление в условиях долговременной прецизионности**

Используя конкретную методику измерения в соответствии со спецификациями производителя и применения одинаковые партии реагента и калибратора, за несколько месяцев было получено 342 значения для одной и той же партии материала IQC. Показав, что материал IQC ведет себя подобно типичным клиническим образцам в методике измерения, мы заинтересованы в количественном определении дисперсии 342 результатов, полученных путем многократного измерения одной и той же партии материала IQC в условиях долговременной прецизионности. Поскольку у лаборатории есть доказательства того, что измеряемая величина в клинических образцах и измеряемая величина в материале IQC ведут себя очень схожим образом в используемой методике измерения, SD, рассчитанная для значений IQC, может быть обосновано принята как *u* результатов, полученный для типичных клинических образцов. Расчет *u*, который будет применен к результатам человеческих проб, представлен в Таблице A.1.

ПРИМЕЧАНИЕ SD используется для результатов IQC как мера неопределенности, ожидаемая для клинических образцов.

Таблица А.1– пример вычисления *u* в условиях долговременной прецизионности

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (Аналит)** | **Натрий** | | |
| Измеряемая величина | Количество натрия в сыворотке, плазме, моче | | |
| Единица измерения | ммоль/л | | |
| Метод измерения | Натрийселективный электрод- Косвенный | | |
| Методика измерения | Модель Р2, расходуемые материалы: X Pty Ltd. Смотри Руководство по эксплуатации | | |
| Прослеживаемость калибратора | Прослеживаемость к СИ –SRM 919b | | |
| Неопределенность калибратора (ucal) | 0,71 ммоль/л | | |
| Смещение | Оценивается с помощью EQA-коммутируемого материала с целевым значением, установленным в аккредитованной референтной лаборатории ISO 15195: среднее смещение не имеет медицинской значимости | | |
| Промежуточная прецизионность | Плазма IQC Level 1  Lot 576 | Плазма IQC Level 2  Lot 586 | Моча IQC  Lot 884 |
| Период сбора данных | 2012-02-09 to 2013-05-13 | 2012-02-09 to 2013-05-13 | 2012-02-09 to 2013-05-13 |
| N | 342 | 338 | 122 |
| Среднее значение, ммоль/л | 134,8 | 149,8 | 86,4 |
| *uRw* (Na)*,* ммоль/л | 0,85 | 0,87 | 0,99 |
| *u*(Na)= √() ммоль/л | √()=1,11 | √()=1,12 | √()=1,22 |
| *U*(Na); k=2; ммоль/л | 2,22 | 2,24 | 2,44 |
| % *Urel*(Na) | 1,6 % | 1,6 % | 2,8 % |
| Применительно к результатам пациентов (≈95% доверия) | ±1,6 % | ±1,6 % | ±2,8 % |

**А.2.3 Пример – Вычисление в условиях повторяемости**

Медицинское применение для оценивания *ur* в условиях повторяемости представлено в Таблице А.2. Для интраоперационного (т.е. внутри одной операции по удалению паращитовидной железы) сравнения результатов измерений паратиреоидного гормона (ПТГ) у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию, результаты для одного и того же пациента на последовательных независимых образцах можно сравнить в рамках одного и того же аналитического цикла. Три различных концентрации материала IQC измеряются для получения *ur* в условиях повторяемости. Оценка смещения не требуется для сравнения результатов одного и того же пациента, полученного в одном и том же аналитическом цикле.

Были оценены 20 аликвот каждого из трех уровней IQC материала подходящего по матрице. Среднее значение и SD для 20 значений IQC были рассчитаны для каждого уровня IQC. Значение SD берется в качестве стандартной неопределенности в условиях повторяемости *ur* (PTH) для каждого уровня. Лаборатория использует оцененное значение для *ur* (PTH) для тех же интервалов значений PTH, что и диапазоны измеряемых величин, контролируемые соответствующими уровнями IQC.

**Таблица А.2– пример вычисления в условиях повторяемости для новой методики измерения гормона околощитовидной железы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (Аналит)** | **Паратирин- Интакт (паратиреоидный гормон; PTH)** | | |
| Измеряемая величина | Количество концентрации интактного паратирина в сыворотке | | |
| Единица измерения | пмоль/л | | |
| Метод измерения | Иммунохемилюминисцентный анализ по методу «сэндвич» | | |
| Методика измерения | Производитель Z Ltd; Instrument AB, Производитель Z Ltd. См. Руководство по методике определения специфичности антител. | | |
| Прослеживаемость калибратора | Приписанное значение прослеживается до ВОЗ 1-го IRP 95/646 | | |
| Неопределенность калибратора (ucal) | Не требуется для сравнения нескольких результатов одного и того же пациента, полученных в одном и том же аналитическом цикле | | |
| Смещение | Не значимо с медицинской точки зрения на основании показателей EQA | | |
| Исследование повторяемости: Сыворотку человека IQC измеряли в одном и том же аналитическом цикле. | | | |
|  | **Уровень 1** | **Уровень 2** | **Уровень 3** |
| Интервал мониторинга IQC: пмоль/л | <10,0 | 10 до <50,0 | >50,0 |
| *N* | 20 | 20 | 20 |
| Среднее значение: пмоль/л | 2,1 | 21,4 | 122,0 |
| , пмоль/л | 0,044 | 0,40 | 3,15 |
| пмоль/л; k=2 | 0,088 | 0,80 | 6,30 |
| ; k=2 | 4,2 % | 3,7 % | 5,2 % |
| Применительно к результату пациента (≈95% доверия) | ±4,2 % | ±3,7 % | ±5,2 % |

Стандартная неопределенность повторяемости, *ur*, обеспечивает полезный исходный ориентир при оценивании итоговой MU, если измерительная система подойдет для более широкого медицинского применения. Поскольку значение MU в условиях повторяемости не включает изменчивость от дополнительных ожидаемых источников вариабельности при рутинном использовании, *u*(*y*), оцененная в этом примере, не применима к неопределенности в условиях долговременной прецизионности для других медицинских применений значений PTH.

**А.2.4 Объединение независимых стандартных неопределенностей измерения**

Два или более различных источника неопределенности, в пределах процесса измерения, могут внести значительный вклад в общий результат MU, таким образом, здесь может быть необходимо суммировать две или более стандартных неопределенности для оценки полной (суммарной) неопределенности результата измерения.

SDs (u) не могут суммироваться, вычитаться, умножаться или делиться. Для суммирования стандартных неопределенностей, возникающих от различных составляющих всего процесса измерения, стандартные неопределенности каждого вклада должны быть в первую очередь преобразованы в дисперсии, где дисперсия =SD2 (u2). Стоит отметить, что значения *u* всегда положительны.

Стандартные неопределенности измерений суммируются в соответствии с одним из двух правил, в зависимости от того как выполняемые измерения связаны друг с другом в формуле, которая рассчитывает желаемый результат.

**Правило 1: Суммирование независимо оцененных абсолютных стандартных неопределенностей**

Суммарная неопределенность рассчитывается как квадратный корень из суммы вкладов дисперсий.

ПРИМЕР 1 Расчет суммарной стандартной неопределенности, *u*(*y*), для измеряемой величины Y включающий неопределенности, определенные для калибратора (*u*cal), поправки на смещение (*u*bias), и непрецизионность в условиях долговременной прецизионности (*u*Rw): Вклады неопределенностей сначала выражаются в виде дисперсий до их суммирования в соответствии с Формулой (А.2).

 (А.2)

где

*u*(*y*) полная стандартная неопределенность измерения;

*u*cal неопределённость значения, приписанного калибратору;

*u*bias неопределённость какой-либо поправки на смещение;

*u*Rw непрецизионность методики измерения в условиях долговременной прецизионности.

Для данной методики измерения примем:*u*cal= 0,11; *u*bias= 0,090; *u*Rw= 0,43 ммоль/л. Выполнение расчета по Формуле (А.2):







ПРИМЕР 2 Стандартная неопределенность значения измеряемой величины, рассчитанная путем сложения и/или вычитания нескольких значений измеряемых величин – например, анионный интервал плазмы (AG), где AG рассчитывается по Формуле (А.3):

AG ммоль/л= ([Na+] ммоль/л+[K+] ммоль/л) – ([Cl –] ммоль/л +[HCO3 –] ммоль/л ) (А.3)

Пусть плазма:

– [Na+] = 143 ммоль/л

– [K+] = 4,0 ммоль/л

– [Cl –] = 104 ммоль/л

– [HCO3 –] = 22 ммоль/л

AG = (143+4,0) – (104+22) = 21 ммоль/л

Примем

– *u*[Na+] = 0,90 ммоль/л

– *u* [K+] = 0,040 ммоль/л

– *u* [Cl –] = 0,78 ммоль/л

– *u* [HCO3 –] = 1,22 ммоль/л

ПРИМЕЧАНИЕ Значение *u* для каждого электролита должно включать *u*Rw , *u*cal и *u*bias , если это уместно.

**Шаг 1.** Каждый вклад *u* выражается сначала как дисперсия (*u*2).

*u2*[Na+] = 0,81; *u2*[K +] = 0,0016; *u2*[Cl –] = 0,608; *u2*[HCO3 –] = 1,4884

**Шаг 2.** Дисперсии складываются вместе, независимо от того, добавлены или вычтены абсолютные измеряемые значения в расчете AG. Сумма дисперсий дает суммарную дисперсию для рассчитанного AG.

**Шаг 3.** Квадратный корень суммарной дисперсии дает общее значение *u* для рассчитанной анионной разницы, *u*(AG).

*u*(AG) = √0,81+0,0016+0,6084+1,4884)= √2,9084= 1,7054 ммоль/л.

**Шаг 4**. Если выбран коэффициент охвата k=2, тогда расширенная неопределенность (≈95 % доверия) определяется как: *U* (AG)= 2• 1,7054= 3,41 ммоль/л.

Применяя к результатам пациентов: *U* = ±3.41 ммоль/л = ±16,2% к AG=21 ммоль/л.

**Результат:** AG= 21± 3,41 ммоль/л или ±16,2% = [21- 3,41 до 21+ 3,41] = [17,59 до 24,24] = [18 до 24] (*k* = 2; ≈95% уровень доверия).

ПРИМЕР 3 Рассчитана осмоляльность плазмы (Osmo), где осмоляльность плазмы рассчитывается по Формуле (А.4) по Формуле (А.4):

Osmo/л = [2 \* Na+ ммоль/л] + [мочевина ммоль/л] + [глюкоза ммоль/л] + 9 (мOsmo/л) (А.4)

Измеряемые величины и значения стандартных MU (*u*) для каждого компонента в человеческой пробе А:

Плазма Na = 130 ммоль/л, *u*(Na) = 0,98 ммоль/л; плазма мочевины = 6,5 ммоль/л, *u*(мочевины) = 0,19 ммоль/л; плазма глюкозы = 5,2 ммоль/л, *u*(глюкозы) = 0,90 ммоль/л.

Плазма Osmocalc = (2\*130) + 6,5 + 5,2 + 9 = 281 мOsmo/л

Составляющие MU для каждого измеряемого компонента трансформируются в итоговые измеренные значения, а вычисления Osmo выполняется в соответствии с математическим соотношением в формуле для вычисленных результатов. Для расчета *u*(Osmo):

**Шаг 1.** Преобразовать каждый компонент *u* в дисперсию (*u*2)

где

*u*2(Na) = 0,982 = 0,9604;

*u*2(мочевина) = 0,192 = 0,0361;

*u*2(глюкоза) = 0,0902 = 0,0081.

**Шаг 2**. Вычисление осмоляльности плазмы по Формуле (4) умножает концентрацию натрия на 2 для того, чтобы учесть согласованные анионы, но дисперсии для натрия не обрабатывается аналогичным образом, поскольку концентрация натрия не может быть независимой от самой себя, и, следовательно, дисперсия *u*2(Na) умножается на 22. Предполагается, что дополнительный фактор 9 не имеет неопределенности. Таким образом, *u*(Osmocalc) вычисляется по Формуле (А.5).

****

 мOsmo/л (А.5)

 (*k*=2; ≈95% уровень доверия)

%*U*rel (Osmocalc) = (3,94/280,7) ˟100=1,4%

Биологическая проба человека А, Osmocalc = 280,7±3,94 мOsmo/л или ± 1,4% = [280,7-3,94 до 280,7+3,94] = [276,76 до 284,64] = [277 к 285] (*k*=2; ≈95% уровень доверия).

**Правило 2: Суммирование независимо оцененных абсолютных стандартных неопределенностей в случае, когда формула измерения требует, чтобы составляющие неопределенности были умножены или разделены.**

Если формула измерения требует вклада умножения или деления независимых составляющих стандартных неопределенностей, то составляющие неопределенностей должны быть выражены как относительные стандартные неопределенности до применения правила 1.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Когда пользователям удобно суммировать вклады стандартных неопределенностей для получения суммарной неопределенности, такие вычисления могут быть упрощены путем непосредственного использования относительной стандартной неопределенности для каждого вклада стандартных неопределенностей (см. Рабочий пример A.9).

ПРИМЕР 1 Вычисление стандартной неопределенности, включающее деление (отношение) двух независимых значений измеряемых величин.

Отношение кальция к креатинину в разовой порции мочи рассчитывается по формуле (А.6):

отношения кальция в моче к креатинину в моче = [*U*ca]/[*U*crea] (A.6)

где

[*U*ca] массовая концентрация кальция в моче, в ммоль / л;

[*U*crea] массовая концентрация креатинина в моче, в ммоль/л.

Параметры пробы пациента: [*U*ca]= 6,40 ммоль/л; [*U*crea] = 2,30 ммоль/л, [*U*ca]/ [*U*crea] = 2,78

Поскольку расчет включает в себя деление, два вклада неопределенности выражаются в %*u*rel:

Допустим:

* *u*[*U*ca] = 0,040 ммоль/л (вычислено для среднего значения концентрации IQC 2,71 ммоль/л)
* %*u*rel[*U*ca] = (*u*[*U*ca]/[*U*ca]) ˟ 100 = (0,0400/2,71) ˟ 100 = 1,4760% =1,5%
* *u*[*U*crea] = 0,150 ммоль/л (вычислено для среднего значения концентрации IQC 6,17 ммоль/л)
* %*u*rel[*U*crea] = (*u*[*U*crea]/ [*U*crea]) ˟ 100 = (0.150/6.17) ˟ 100 = 2.4311 % = 2.4 %
* % *u*rel[*U*ca]/ [*U*crea] = √(1.46702+2.43112) = 2.8394 % = 2.8 %
* % *Urel* [*U*ca]/ [*U*crea] = (2,8394 %) ˟ 2 = ± 5,7 %, k = 2 (≈95% уровень доверия).

Для результата параметра человеческой пробы, расширенная неопределенность в процентах, % U для *U*ca/ *U*crea = 2,78 ± 5,7 % (≈95% уровень доверия), или, если требуется значение абсолютной расширенной неопределенности:

Перевод из % *u*rel[*U*ca]/ [*U*crea] в *u*[*U*ca]/ [*U*crea] выполняется следующим образом:

* *u*[*U*ca]/ [*U*crea] = ((% *u*rel[*U*ca]/ [*U*crea])/100) ˟ [*U*ca]/[*U*crea] для параметра человеческой пробы = (2,8394/100) ˟ 2,78 = 0,07894;
* *U*[*U*ca]/ [*U*crea]; k=2, = 0,07894 ˟ 2 = 0,1579= 0,158;
* Результат параметра человеческой пробы: *U*[*U*ca]/ [*U*crea] = 2,78 ± 0,158 (≈95% уровень доверия);
* % *Urel* [*U*ca]/ [*U*crea] = (0,158/2,78) ˟ 100 = 5,683 = 5,7 % (≈95% уровень доверия).

ПРИМЕР 2 Расчет суммарной стандартной неопределенности, включающий умножение и деление независимых вкладов неопределенностей.

Клиренс креатинина вычисляется по измерениям концентраций креатинина в сыворотке/плазме и моче, собранной за определенное время (обычно 24 ч), как показано в Формуле (A.7).

Клиренс креатинина  мл/мин (А.7)

Допустим:

* [*P*crea] = 146 ммоль/л
* [*U*crea] = 2 900 ммоль/л
* *U*vol = 2421 мл
* *t* = 24 ч ˟ 60 мин = 1 440 мин
* 

Шаг 1. Вычисление зазора креатинина включает умножение или деления измеренных значений; стандартные неопределенности измеренных значений сначала должны быть выражены как относительные стандартные неопределенности (*u*rel).

Предположим, что стандартная неопределенность (u) из данных IQC для каждого измеренного значения равна:

*P*crea:

– *u*(*P*crea) = 1.438 ммоль/л для среднего значения IQC 70 ммоль/л; % *urel*(*P*crea) = (1.438/70) ˟ 100 = 2,05 %

*U*crea:

– *u*(*U*crea) = 138,0 ммоль/л для среднего значения IQC 6060 ммоль/л; % *urel*(*U*crea) = (138,0/6060) ˟ 100 = 2,28%

*U*vol:

– Погрешность измерения субъективно оценивается лабораторией как 2421 мл ± 100 мл

Приведенная выше оценка погрешности объема в ± 100 мл (диапазон из 200 возможных значений) является профессиональной лабораторной «оценкой», а не стандартной неопределенностью эксперимента. Поэтому необходимо принять решение относительно того, может ли фактически-измеряемый объем:

– иметь любое значение между -100 мл и + 100 мл от измеренного значения (прямоугольно распределение), или

– с большей вероятностью, быть близким к заявленного измеренному значению (треугольное распределение).

Более полное обсуждение прямоугольного и треугольного распределений представлено в EURACHEM/CITAC Guide CG4: 2012.

Лаборатория считает первый вариант более правдоподобным.

SD прямоугольного распределения = (диапазон возможных значений/2)/√3

*u*(*U*vol) = (200/2) √3 = 57,7 мл; % *u*rel(*U*vol) = 57,7/2421 = 2,40 %

(Если треугольное распределение считается более вероятным, вычисление будет (200/2) /√6).

*t* (время): Погрешность, оцененная лабораторией как 24ч ± 0,5ч, предполагает прямоугольное распределение

0,5 ч = 30 мин, диапазон = 60мин *u*(t) = (60/2)/ √3 = 17,32 мин

% *u*rel(*t*) = 17,32/1440 = 1,20 %

*u*rel(*Clcrea*) = √[*u2rel*(*P*crea) + *u2rel*(*U*crea) + *u2rel*(*U*vol) + *u2rel*(*t*)] = √(2,052 + 2,282 + 2,402 + 1,202) = 4,0744 % = 4,1 %

% *U*rel (*Cl*crea) = 8,1488 % = 8,1 %, *k* = 2

*U*(*Cl*crea) = 33,4 ˟ (8,1488/100) = 2,7217 мл/мин = 2,72 мл/мин

Результат пациента: 33,4 ± 2,72 мл/мин (≈95% уровень доверия).

**А.3 Неопределенность измерения при изменении условий измерения**

**А.3.1 Основные подходы к вычислению**

Для сбора адекватных данных IQC в условиях долговременной прецизионности, вероятно, что одна или несколько партий реагента, калибратора и IQC были исчерпаны и введены новые партии. Важно, чтобы оценки неопределенности учитывали влияние таких изменений на условия измерения.

Лаборатории с большой рабочей нагрузкой могут использовать две или более идентичных измерительных системы для одной и той же измеряемой величины, чтобы клинические образцы можно было анализировать в любой системе. В таких ситуациях полезно оценить MU, которая применима ко всем результатам, независимо от того, какая измерительная система используется.

Изменение условий измерения, которое приводит к значительной вариации измерений относительно значений, полученных в предыдущих условиях, которое также не наблюдается для клинических образцов, может ненадлежащим образом увеличить SD, если значения IQC рассматривались как одну выборку.

Когда вводится новая партия IQC, её среднее значение может отличаться от предыдущего. Поэтому, при смене партий IQC, данные IQC должны быть собраны, рассчитаны и оценены по отдельности до того, как объединят данные с предыдущими данными партий IQC.

Когда вводится новая партия реагентов, важно проверить, что изменения в значениях IQC сопровождаются аналогичными по величине изменения значений, полученных для группы типичных клинических образцов. Если значения как для IQC, так и для группы клинических образцов изменились не существенно или показывают одинаковую величину сдвига значений, то значения IQC, полученные для старой и новой партий реагентов, можно рассматривать как единый набор данных. Однако, если существенное изменение показывают только значения IQC, тогда необходимо собрать старые и новые значения IQC и рассчитать SD отдельно, прежде чем определять, как следует объединять данные.

Ожидается, что введение новой партии калибратора вызовет лишь небольшие изменения в результатах измерений, для образцов, как биологического материала человека, так и IQC, в пределах указанного интервала. Таким образом, отдельный сбор и обработка данных IQC не требуется, если только производитель калибратора не внесет существенное изменение в абсолютные значения для клинических образцов через процесс повторной стандартизации значения калибратора. Обработка данных IQC как единичного набора при изменении партии калибратора учитывает в качестве случайной погрешности, изменчивость результатов клинических образцов, вызванных изменениями калибратора.

Поэтому важно:

– для каждого отдельного условия измерения, определить, требуют ли значения IQC отдельной обработки

– вычислить среднее значение и SD для каждого отдельного набора данных IQC, если значения IQC среди различных условий измерения требуют отдельной обработки

– вычислить SD (*u*Rw) либо с использованием одного набора данных, состоящего из всех значений IQC, либо путем вычисления SD (*u*Rw) путем объединения отдельных SD из данных IQC для каждого условия для того, чтобы получить среднее значение *u*Rw, если значения IQC в различных условиях измерения не требуют отдельной обработки.

ПРИМЕР

Со временем в измерительной системе было два изменения партии IQC и одно партии реагента, которое вызвало изменение измеренных значений для IQC, но не для клинических образцов. Изменение партии калибратора и профилактическое обслуживание измерительной системы не повлияли на значения IQC или на клинических образцов Таким образом, в общей сложности было пять изменений в условиях измерения, три из которых требовали раздельного сбора данных IQC.

Допустим:

– IQC Партия 1 = *u*1

– IQC Партия 1 = *u*2

– Смена партии реагента = *u*3

– Смена партии калибратора, сохранение

Если число значений IQC, полученных для каждого условия измерения (*n*1, *n*2, *n*3), достаточно одинаковые (сбалансированные), то формула (A.8) может использоваться для расчета средней стандартной неопределенности в изменяющихся условиях измерения:

В среднем  (A.8)

В случаях, когда существуют очень большие различия в количестве данных IQC (n) между различными условиями измерения (например, среди нескольких инструментов, среди нескольких партий IQC, среди нескольких партий реагентов и т.д.), вычисление объединенного среднего  может быть выполнено с весом 'n' для каждой логически обоснованной подгруппы данных. В этом случае могут применяться альтернативные подходы.

**А.3.2 Оценивание *u*(*y*) с использованием с нескольких партий реагента, когда наблюдаются изменения значений при внутреннем контроле качества без соответствующего изменения значений пациентов**

ПРИМЕР

Иммуноферментный набор для интактного паратиреоидного гормона (iPTH) оценивали перед вводом каждой новой партии реагентов, используя как набор клинических материалов, так и материалы IQC, включая как расходуемые, так и новые партии реагентов. При каждой смене партии реагентов было обнаружено, что результаты для наборов пациентов существенно не изменялись, но иногда значительно изменялись значения IQC. Чтобы избежать получения вводящей в заблуждение оценки SD IQC путем анализа в виде единого набора данных IQC по всем партиям реагентов, данные IQC были собраны и проанализированы отдельно для каждой партии реагентов, как показано в Таблице A.3. Поскольку количество точек данных IQC, *n*, полученных для каждой партии реагентов, было одинаковым, вклад каждого набора данных IQC в объединенную среднюю дисперсию обрабатывался одинаково (сбалансировано) при расчете  без взвешивания для *n* и вычислялся в соответствии с Формулой (А.8).

**Таблица А.3– Оценивание данных IQC среди нескольких партий реагентов, без существенных изменений в данных пациентов**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (Аналит)** | **Паратирин- Интакт (паратиреоидный гормон; iPTH)** | | | | | | |
| Измеряемая величина | Количество концентрации iPTH в сыворотке | | | | | | |
| Единица измерения | пмоль/л | | | | | | |
| Метод измерения | Иммунохемилюминисцентный анализ по методу «сэндвич» | | | | | | |
| Методика измерения | Производитель Z Pty Ltd. См. руководство по процедуре для определения селективности антител и ограничений | | | | | | |
| Калибровочная прослеживаемость | Приписанные значения, прослеживаемые к WHO 1ый IRP 95/646 | | | | | | |
| Неопределенность калибровки (% *U*cal), *k*=2 | 2,1% | | | | | | |
| Смещение | Не значимо с медицинской точки зрения относительно группы экспертов EQA | | | | | | |
| Матрица IQC: сыворотка крови человека | **Уровень 1** | **Уровень 2** | | | | | **Уровень 3** |
| Исследуемый интервал IQC: пмоль/л | <10,0 | 10,0-<50,0 | | | | | >50,0 |
| Партия реагента № 66 | Сбор информации: 5/03/15-29/11/15 | | | | | | |
| N | 138 | 118 | | | | 106 | |
| Среднее: пмоль/л | 2,13 | 16,85 | | | | 58,45 | |
| (66) пмоль/л | 0,094 | 0,504 | | | | 1,726 | |
| Партия реагента № 67 | Сбор информации: 22/05/16-03/09/16 | | | | | | |
| N | 142 | 139 | | | 142 | | |
| Среднее: пмоль/л | 2,11 | 18,08 | | | 62,00 | | |
| (67) пмоль/л | 0,088 | 0,558 | | | 2,033 | | |
| Партия реагента № 68 | Сбор информации: 22/05/16-03/09/16 | | | | | | |
| N | 129 | 126 | | | | 120 | |
| Среднее: пмоль/л | 2,17 | 18,69 | | | | 64,26 | |
| (68) пмоль/л | 0,092 | 0,643 | | | | 2,157 | |
|  |  | | | | | | |
| В среднем  (ПТГ) пмоль/л | Уровень 1:  Уровень 2:  Уровень 3: | | | | | | |
| пмоль/л, *k*=2 (≈95% уровень доверия) = 2˟ | 0,18274=0,183 | | 1,1424=1142 | 3,9606=3,961 | | | |
| %, *k*=2, ≈95% уровень доверия = (/) ˟ 100 | 8,5525%=8,6% | | 6,3916%=6,4% | 6,4327%=6,4% | | | |
| %*U*(PTH), *k*=2, ≈95% уровень доверия = | 8,8065%= 8,8% | | 6,7277%= 8,8% | 6,7668%=6,8% | | | |

**А.3.3 Основной подход к оцениванию с использованием нескольких партий внутреннего контроля качества**

Общий подход к расчету , в случае, когда данные IQC были накоплены по нескольким партиям материала IQC и количество результатов для каждой партии примерно одинаково, является таким же, как описано в A.3.1. Пример расчета данного типа показан ниже.

IQC уровень 1: Партия 47: Февраль-Май: n=168, =4,32 ммоль/л, =0,230 ммоль/л

Партия 48: Июнь-Сентябрь n=186, =4,43 ммоль/л, =0,270 ммоль/л

Партия 49: Октябрь-Март n=172, =3,96 ммоль/л, =0,210 ммоль/л

Среднее: 4,24 ммоль/л

(партии 47, 48, 49) = = 0,23797759 ммоль/л = 0,238 ммоль/л

(партии 47, 48, 49) = 2 ˟= 0,47595518= 0,476 ммоль/л; *k*=2, ≈95% уровень доверия

%= (/) ˟ 100= (0,47595518/ 4,2367) ˟ 100=1 1,2341%= 11,2; *k*=2, ≈95%уровень доверия

Объединенное среднее значение  может быть объединено с оценкой стандартной неопределенности для присвоенного калибратором значения (), если имеется, для вычисления расширенной *U* и %*U*REL .

**А.4 Суммарная средняя стандартная неопределенность по нескольким идентичным измерительным системам, учитывающая различие в средних значениях при внутреннем контроле качества**

Лаборатории с большими рабочими загрузками могут использовать несколько экземпляров одной и той же измерительной системы для одной и той же измеряемой величины с тем, чтобы клинический образец можно было проанализировать с помощью любой конкретной измерительной системы. В таких ситуациях полезно оценить единственное значение *u*(*y*), которое может быть обосновано применено к результатам, полученным с помощью любой из нескольких измерительных систем.

Несколько измерительных систем обычно одновременно контролируются одной и той же партией IQC. Значение  рассчитывается отдельно для каждой измерительной системы. Существует возможность получения разных средних значений IQC с помощью любой из измерительных систем для одной и той же партии IQC. Следовательно, стандартная неопределенность средних значений для партии IQC по нескольким измерительным системам должна быть рассчитана и включена в вычисление суммарной средней неопределенности.

ПРИМЕР

IQC уровень 1 партия 50 одновременно используется в трех идентичных измерительных системах A, B, C. Предполагается, что смещение измерений для клинических образцов между тремя системами с медицинской точки зрения незначимое отслеживается путем регулярных проверок с использованием панели типичных клинических образцов, и предполагается, что IQC и клинические образцы имеют одинаковую непрецизионность (ВИМ3, 2.15) для этих измерительных систем.

Шаг 1: Для данных IQC, полученных в условиях долговременной прецизионности, вычислить для каждой измерительной системы средние значения, (А), (В), (С) и (А), (В), (С) из значений IQC, при использовании каждой из трёх систем. Для каждой измерительной системы (A, B, C), следует записать в таблицу) среднее значение IQC (), число собранных данных (n) и значения SD (), как показано в Таблице А.4.

**Таблица А.4– Пример матрицы для табулирования данных внутреннего контроля качества среди нескольких идентичных измерительных систем**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Измерительная система** | **A** | **B** | **C** |
| n | nA | nB | nC |
|  |  |  |  |
| SD | (А) | (В) | (С) |

**Шаг 2:** Из SD, основанных на данных, полученных для IQC партии 50 для каждой измерительной системы (А, В, С), вычислить дисперсию [(А), (В), (С)] для каждой системы (А, В, С)

**Шаг 3:** Вычисление дисперсии, *u*2 (A, B, С) из трёх средних значений для трёх измерительных систем (A,B,С) для IQC партии 50.

**Шаг 4:** Суммирование дисперсии трёх средних значений*u*2 (A, B, С) с объединенной средней дисперсии непрецизионности, (A, B, С),

где

объединенная средняя суммарная дисперсия = *u*2 (A, B, С) + (A, B, С), и

*u* (суммарная) = √( *u*2 (A, B, С) + (A, B, С)).

*u* (суммарная) объединяется с соответствующим значением *u*cal для вычисления суммарной *u*(*y*).

**Рабочий пример – Объединенная средняя стандартная неопределенность по нескольким идентичным измерительным системам, учитывающая различные средние значения внутреннего контроля качества**

**Шаг 1 и 2:** Данные матрицы и вычисленные дисперсии представлены в Таблице А.5.

**Таблица А.5– Рабочий пример – Таблица данных и вычисленные дисперсии (шаг 1 и 2) - объединенная усредненная стандартная неопределенность по нескольким измерительным системам, учитывающая различия в средних IQC**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **QC уровень 1, партия 50** | | |
| **Измерительная система:** | **A** | **B** | **C** |
| n | 280 | 190 | 400 |
| (ммоль/л) | 5,15 | 4,93 | 5,28 |
| SD | 0,160 | 0,190 | 0,200 |
|  | 0,0256 | 0,0361 | 0,0400 |

**Шаг 3:** Вычисление дисперсий (а) между измерениями систематических различий в средних значениях и (б) объединенной средней дисперсии непрецизионности.

а) Вычисление дисперсии, *u*2 (A, B, С) среди трёх измерительных систем (A, B, С) средних значений (5,15, 4,93, 5,28 ммоль/л) для IQC партии 50, выполненное следующим образом:

– (A, B, С) = (5,15 + 4,93 + 5,28)/3 = 5,12

– SD (A, B, С) = √[Σ(*x*-)2]/*n*-1 = √[(5,15 - 5,12)2 + (4,93 - 5,12)2 + (5,28 - 5,12)2]/2

– = 0,176918 = 0,177 ммоль/л = *u*(A,B,C)

– *u*2 (A, B, С) = (0,176 918)2 = 0,0313

б) Вычисление дисперсии, (A, B, С), для объединенной средней неприцизионности в измерительной системе выполняется следующим образом:

–  (A, B, С) = √[((0,1602 + 0,1902 + 0,2002)/3) = √0,034 = 0,18412 ммоль/л

– (A, B, С) = 0,184122 = 0,0339

**Шаг 4:** Объединениедисперсий трех средних значений от трех измерительных систем *u*2 (A, B, С), с объединенной средней дисперсией непрецизионности , (A, B, С).

Вычисление суммированных дисперсий выполняется следующим образом:

– *u* (объединенная) = √(*u*2 (A, B, С) + (A, B, С)) = √(0,0313 + 0,0339) = 0,255 343 = 0,255 ммоль/л

– % *urel*(объединенная) = [*u* (объединенная)/ (A, B, С)] ͯ 100 = (0,255 343/5,12) ͯ 100 = 4,9872% = 5,0%

– % *Urel*(объединенная) = 2 ͯ % *urel*(объединенная) = 9,9743% = 10,0%; k=2, ≈95% уровень доверия

Для оценивания итоговой неопределенности, *u* (объединенная) теперь может быть объединена с *ucal* и *ubias* (если это уместно) и такая оценка применяется к наблюдаемым результатам, соответствующим уровню IQC 1, независимо от того, измерены ли они на измерительной системе A, B или C.

**А.5 Неопределенность результатов анионной разницы (AG), использующая данные внутреннего контроля качества**

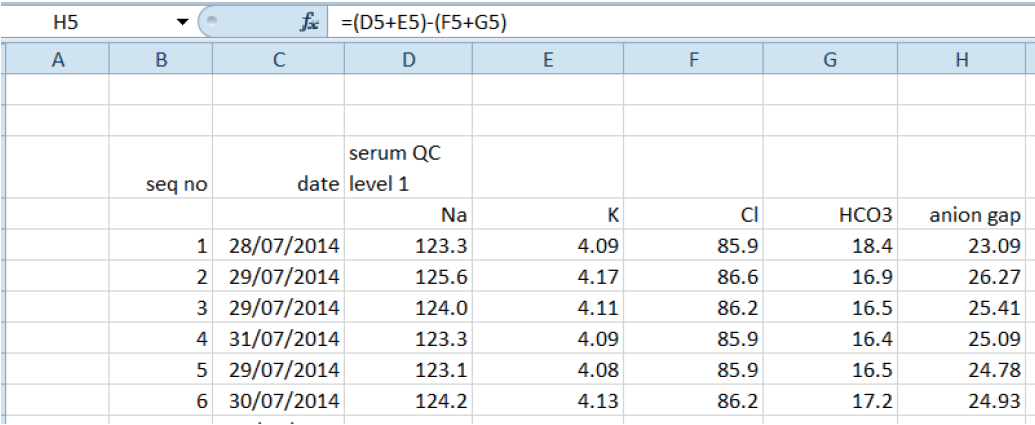
Альтернативой суммированию составляющих неопределенностей, проиллюстрированных ранее (A.2.4. Пример 2), является использование значений электролита IQC, полученных в условиях долгосрочной прецизионности для расчета AG тем же способом, что и для клинических образцов, которые могут лучше отражать неопределенность результатов AG, заявляемую медицинской лабораторией.

**Шаг 1:** ДанныеIQC накапливаются для сывороточных / плазменных электролитов (натрия, калия, хлорида, общего CO2) за период времени, достаточный для учета всех изменений в условиях измерения.

**Шаг 2:** Выбранная лабораторией формула для расчета AG и все наборы значений электролита IQC заносятся в соответствующую электронную таблицу, позволяющую вычислить результаты AG по значениям электролита IQC.

В приведенной ниже электронной таблице образцов (Таблица A.6) показаны первые шесть из 1 374 записей для значений электролита IQC уровня 1 и формула, используемая системой лабораторных информационных технологий (IT) для расчета анионных интервалов в биологическом образце. Этот подход будет включать, например, небольшие неопределенности, вносимые автоматическим округлением значений с помощью лабораторной ИТ-системы.

**Таблица А.6– Первые шесть 1374 IQC записей данных электролита 1-го уровня для вычисленных значений AG**



Шаг 3: Вычисление среднего и неприцизионности последовательных значений AG для материала IQC.

Использование последовательных значений AG представлено в Таблице А.6, Столбец Н, вычисление средней и неопределенности от непрецизионности *u*Rw(AG). Полученные вычисленные параметры представлены в Таблице А.7.

**Таблица А.7– Среднее значение анионной разницы, (AG) и *U*(AG) для внутреннего контроля качества 1го уровня**

|  |  |
| --- | --- |
| **Временной период** | **28/07/14-21/08/15** |
| IQC уровень 1 | |
| N | 1 374 |
| Среднее AG (ммоль/л) | 25,8 |
| *u*Rw (AG) ммоль/л | 1,45 |
| *U*(AG); *k*=2, ммоль/л | 3,0 |

Расширенная неопределенность (U) для результата AG составляет ±3 ммоль/л.

**А.6 Неопределенность результатов при оценивании скорости клубочковой фильтрации (eGFR)**

Оцененная клубочковая фильтрация (eGFR), вычисленная с использованием формулы для оценки, требующей концентрации креатинина в сыворотке/плазме, возраст, пол и этническую принадлежностю (кавказскую или афроамериканскую), может помочь в определении бессимптомного хронического заболевания почек (ХБП). Существующие формулы CKD-EPI для расчета eGFR [28], используемые лабораторными вычислительными системами, приведены в Таблице A.8.

**Таблица А.8– CKD-EPI формулы для вычисления eGFR по этническим и половым признакам**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Этнический признак** | **Пол** | **Креатинин сыворотки**  , | **eGFR формула** ( в мг/дл) мл/мин в 1,7373 м2 |
| Черный | ж |  |  |
| Черный | ж |  |  |
| Черный | м |  |  |
| Черный | м |  |  |
| Белый или др. | ж |  |  |
| Белый или др. | ж |  |  |
| Белый или др. | м |  |  |
| Белый или др. | м |  |  |

**А.6.1 Оценивание неопределенности оценивания скорости клубочковой фильтрации, *u*(eGFR)**

Неопределенность результатов eGFR, *u*(eGFR), определяемая по любой из приведенных формул для оценки, обусловлена преимущественно измерением сывороточного/плазменного креатинина. Поэтому медицинские лаборатории могут выбрать оценивание *u*(eGFR) суммированием неопределенностей для *u*Rw(crea) и *u*cal(crea). В качестве альтернативы, лаборатории могут выбрать прямую оценку *u*(eGFR), вычисленную и представленную в отчете для того, чтобы отразить ожидаемую изменчивость результатов eGFR, заявляемую лабораторией. Данный подход будет требовать того, чтобы значения IQC для измерений креатинина в сыворотке или плазме были сначала преобразованы в значения eGFR, которые включают неопределенность измерения креатинина в условиях долговременной прецизионности , *u*Rw(crea), а также неопределенность значений, присвоенных калибратору креатинина *u*Rw(crea), и также будет улавливать любые неопределенности, вызванные математическим вычислением результатов и тем, как лабораторная ИТ-система обрабатывает округление чисел.

Оценка вклада лабораторных измерений в *u*(eGFR) может быть достигнута с использованием данных IQC креатинина сыворотки/плазмы, примененных к «фантомному» человеку. Оценка *u*(eGFR) может быть получена путем:

– Выбора одной из приведенных выше формул eGFR (Таблица А.8) и создание «фантомного» субъекта с помощью случайного выбора этнической принадлежности, пола и возраста;

– Внесения выбранной формулы и параметров «фантома» в соответствующую электронную таблицу;

– Копирования из записи IQC достаточного кличества значений креатинина в сыворотке/плазме, полученных для выбранного уровня IQC в условиях долговременной прецизионности;

– Вычисления eGFR для всех значений IQC в сыворотке/плазме креатинина;

– Вычисления среднего и SD значений eGFR. Принять SD как *u*Rw (eGFR);

– Суммирование *u*Rw(eGFR) с *u*cal(crea) обычным способом.

Данный подход не учитывает вклады неопределенностей, связанные с заданием самой формулы eGFR, такие как возраст объекта и влияние множителей, применяемых в формуле eGFR. Формулы для расчета eGFR также имеют неопределенность для конкретного результата по отношению к измеренному eGFR, которая является дополнением к неопределенности измерения креатинина в медицинской лаборатории. Проверка данных для измеренных значений GFR отдельных субъектов, используемых для оценки функции наилучшего приближения для вычисления eGFR, выявляет очень значительный разброс, поэтому практикующим врачам следует понимать, что для отдельных людей эти значения eGFR могут составлять приблизительно до ± 30% от измеренного значения GFR. Следовательно, неопределенность eGFR вклада лабораторных измерений в данное значение eGFR для отдельного субъекта недооценивает общую неопределенность в том смысле, что она не учитывает неопределенность формулы для оценивания.

**А.6.2 Примеры формул для оценки GFR в формате, подходящем при работе с обычной коммерческой электронной таблицей**

Для сложного расчета *u*(eGFR) этот процесс лучше всего проводить с использованием коммерческой электронной таблицы, пример которой показан в Таблице A.9. Конкретные столбцы таблицы, на которые есть ссылки в приведенных ниже примерах, также см. в Таблице A.9.

**Формула eGFR для женщин (кавказки):**

IF(C2<63.144˟(C2 ˟0.0113/0.7)^-0.329 ˟0.993^40.144 ˟(C2 ˟0.0113/0.7)^-1.209 ˟0.993^40) (A.9)

Формула (A.9) рассчитывает eGFR для кавказской женщины в возрасте 40 лет, где набор концентраций креатинина IQC в сыворотке/плазме составляет ≤62 мкмоль/л, и отдельно рассчитывается для набора концентраций креатинина IQC в сыворотке/плазме> 62 мкмоль/л. (первая часть каждой формулы срабатывает, если концентрация креатинина составляет < указанного значения; в противном случае активируется вторая часть формулы).

**Формула eGFR для мужчин (кавказцы):**

IF(C2<81, 141˟(C2˟0,011 3/0,9)^−0,411˟0,993^40,141˟(C2˟0,011 3/0,9)^−1,209˟0,993^40) (А.10)

Формула (A.10) рассчитывает eGFR для кавказского мужчины в возрасте 40 лет, где набор концентраций креатинина IQC в сыворотке/плазме составляет ≤80 мкмоль/л, и отдельно вычисляется для набора концентраций креатинина IQC в плазме/сыворотке > 80 мкмоль/л (первая часть каждой формулы срабатывает, если концентрация креатинина составляет < указанного значения; в противном случае активируется вторая часть формулы).

**Заметки с пояснениями – Таблица А.9**

a) Если концентрация креатинина/плазмы указана в:

– мкмоль/л, используется Формула (Аю9), (А.10), как представлено здесь

– мг/дл, опускается коэффициент 0,011 3 из Формулы (А.9) и (А.10).

b) С2\*0,0113 = преобразование значений креатинина IQC (выраженных в мкмоль/л), расположенных в каждой ячейке столбца C, с коэффициентом 0,0113 для выражения значения креатинина в мг/дл для использования с другими компонентами формулы.

с) Формула, записанная в С2 из примера ниже определяет ячейку данных, которая содержит первый результат набора концентраций креатинина сыворотки/плазмы IQC в мкмоль/л.

d) Столбец С: таблица была настроена для вычисления eGFR для каждой из 1699 значений креатинина 1 уровня IQC, собранных примерно за один год для «некой» женщины возрастом 40 лет с креатинином в сыворотке/плазме крови ≥63 мкмоль/л.

e) Столбец D: показаны вычисленные eGFR для первых пяти значений креатинина IQС.

f) Столбец E: Столбец E: формула была заменена (не показано) формулой для мужчин (европеоидной расы) в возрасте 40 лет, и eGFR рассчитана для того же набора данных IQC.

g) Столбец G: 1741 значение для 2 уровня креатинина IQC в сыворотке/плазме крови.

h) Столбец H: Значения eGFR, вычисленные с использованием той же формулы, что и для столбца D.

i) Столбец I: Значения eGFR, вычисленные с использованием той же формулы, что и для столбца E.

**Таблица А.9– пример электронной таблицы для расчета *u*(eGFR)**

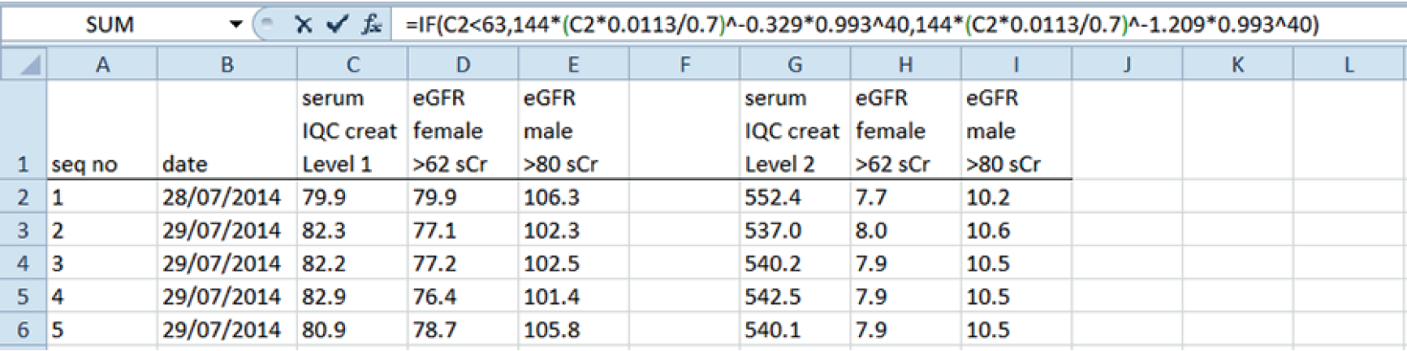
****

Таблица А.10 показывает средние значения креатинина в сыворотке/плазме крови и средние значения eGFR, вычисленные, как указано выше, от 1699 оценок 1 уровня креатинина IQC и 1741 оценки 2 уровня креатинина IQC, найденных в условиях долговременной прецизионности в течении одного года.

Таблица А.10– Средние значения креатинина и средние значения eGFR для IQC 1го уровня и 2го уровня, со связанными неопределенностями

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **IQC уровень 1** | | | | **IQC уровень 2** | | |
| **Период** | **28 июля 2014 - 21 августа 2015** | | | | | |
| N | 1699 | | | 1741 | | |
|  | Концентрация креатинина в плазме крови | eGFR женщины, 40лет | eGFR мужчины, 40 лет | Концентрация креатинина в плазме крови | eGFR женщины, 40лет | eGFR мужчины, 40 лет |
| Средние  значения | 82,0 мкмоль/л | 77,5 мл/мин  1,73 м2 | 103,0 мл/мин  1,73 м2 | 533,9 мкмоль/л | 8,0 мл/мин  1,73 м2 | 10,7 мл/мин  1,73 м2 |
|  | 1,80 мкмоль/л | 2,00 мл/мин 1,73 м2 | 2,70 мл/мин  1,73 м2 | 9,10 мкмоль/л | 0,20 мл/мин  1,73 м2 | 0,20 мл/мин  1,73 м2 |
| мл/мин 1,73 м2; k=2, ≈95% доверие |  | 4,00 | 5,00 |  | 0,40 | 0,40 |
| % |  | 2,00/77,5х  100=2,580 65 %=2,6% | 2,7/103,0х100=2,621 36%=2,6% |  | 0,20/8,0х100=2,500 00%=2,5% | 0,20/10,7х100=1,869 16%=1,9% |
| % мл/мин 1,73 м2; k=2, ≈95% доверие |  | 5,161 13%= 5,2% | 5,242 72% =5,2% |  | 5,000 00%=5,0% | 3,738 31%=3,7% |

Результаты примера перечислены ниже.

**Пациент (женщина, кавказской национальности):**

Результаты eGFR = 80 мл/мин 1,73 м2.

*U*(eGFR)= 80\*5.1613/100= ±4.1290 мл/мин 1,73 м2= ±4,13 мл/мин 1,73 м2 (*k*= 2; ≈95% уровень доверия)

**Пациент (мужчина, кавказской национальности):**

Результаты eGFR = 11 мл/мин 1,73 м2.

*U*(eGFR)= 11\*3,73831/100= ±0,4112 мл/мин 1,73 м2= ±0,41 мл/мин 1,73 м2 (*k*= 2; ≈95% уровень доверия)

Как указано выше, данная оценка неопределённости представляет только вклад от лабораторных измерений и не включает неопределенность от параметров формулы, полученных на основе большой популяции, которая могла бы привнести значительный вклад дополнительной неопределенности при применении к отдельному субъекту. Оценивание *u(y)* для eGFR на основе только значений IQC для креатинина является малым компонентом общей неопределенности eGFR как используемой в медицинских лабораториях.

**А.7 Оценивание расширенной неопределенности для счетной концентрации лейкоцитов в цельной крови**

Таблица А.11 демонстрирует рабочий пример для вычисления оценки неопределенности содержания количества лейкоцитов в цельной крови.

**Таблица А.11– Рабочий пример – Неопределенность количества лейкоцитов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **Лейкоциты (WBC)** | | |
| Измеряемая величина | Счетная концентрация лейкоцитов в цельной крови | | |
| Единица измерения | 109/л | | |
| Метод измерения | Импеданс | | |
| Методика измерения | Инструмент 2; Производитель TY, см. руководство пользователя | | |
| Прослеживаемость калибратора | Референтная методика измерения, рекомендованная ICSH | | |
| Неопределенность калибратора *u*cal | 0,038\*109/л – представлено производителем | | |
| Смещение: | По оценке EQA: среднее смещение в пределах целевого | | |
| **Долговременная прецизионность** | | | |
| Материал IQC: | Стабилизированные лейкоциты - поставляются производителем XYZ IVD | | |
|  | **Уровень 1** | **Уровень 2** | **Уровень 3** |
| Период | Август 2015 | | |
| Лот IQC | 880200 | 870100 | 868800 |
| *N* | 66 | 62 | 60 |
| Средне; 109/л | 9,1 | 19,7 | 3,8 |
| *u*Rw, 109/л | 0,105 | 0,280 | 0,115 |
| *u*(WBC)=√(*u2*cal + *u2*Rw) 109/л | 0,1166=0,112 | 0,28257=0,283 | 0,12112=0,121 |
| Период | Сентябрь 2015 | | |
| Лот IQC | 880800 | 870700 | 869100 |
| *N* | 64 | 66 | 69 |
| Средне; 109/л | 9,0 | 21,2 | 3,5 |
| *u*Rw, 109/л | 0,125 | 0,275 | 0,130 |
| *u*(WBC)=√(*u2*cal + *u2*Rw) 109/л | 0,13066=0,131 | 0,277613=0,278 | 0,13544=0,135 |
| Период | Октябрь 2015 | | |
| Лот IQC | 889900 | 879700 | 869700 |
| *N* | 63 | 68 | 65 |
| Средне; 109/л | 9,2 | 20,4 | 3,5 |
| *u*Rw, 109/л | 0,130 | 0,255 | 0,115 |
| *u*(WBC)=√(*u2*cal + *u2*Rw) 109/л | 0,13544=0,135 | 0,25782=0,258 | 0,12111=0,121 |
| **Суммарная средняя неопределенность ()** | | | |
| *u*(WBC): Авг, Сент., Окт: 109/л | 0,112, 0,131, 0,135 | 0,283, 0,278, 0,258 | 0,121, 0,135, 0,121 |
| **Компонент (Аналит)** | **Лейкоциты (WBC)** | | |
| Вариация = *u2*(WBC) | 0,012465; 0,017072; 0,018344 | 0,079846;  0,077069;  0,066471 | 0,014670; 0,018344;  0,014668 |
| Средняя вариация | 0,047884 | 0,223386 | 0,047682 |
| Суммарная вариация *u*(WBC)= √ средней вариации | 0,12634\*109/л | 0,27288\*109/л | 0,12507\*109/л |
| % *u*rel  IQC между партиями (n=3) средние значения 9,1; 20,4; и 3,6 | (0,12634/9,1)\*100=1,38835 = 1,4% | (0,27288/20,4)\*100= 1,33764= 1,3% | (0,12607/3,6)\*100= 3,50198= 3,5% |
| Допустимые *u*rel(WBC) основанные на индивидуальной внутренней биологической вариацией (CVw) ≤ 12,0% | Соответствует оптимальным характеристикам < 3.0% | Соответствует оптимальным характеристикам < 3.0% | Соответствует оптимальным характеристикам < 6.0% |
| Объединенная *U*, *k*=2 | 0,12634\*2= 0,25268= 0,253 | 0,27288\*2= 0,54576= 0,546 | 0,12607\*2= 0,25214= 0,252 |
| %*U*rel ; *k*=2, ≈5% уровню доверия | 1,38835\*2= 2,7767= 2,8% | 1,33764\*2= 2,67528= 2,7% | 3,50198\*2= 7,00396= 7,0% |
| Результаты, применяемые к пациенту | ±2,8% | ±2,7% | ±7,0% |

**А.8 Оценивание неопределённости молярной концентрации альбумина в сыворотке/плазме крови - сравнение абсолютных и относительных неопределенности**

Следует соблюдать осторожность при суммировании стандартных неопределенностей, в случаях, когда молярная концентрация существенно отличается для вкладов неопределенностей, которые суммируются. Как проиллюстрировано в А.8.1, Таблице А.12 и А.8.2, Таблице А.13, различные оценки неопределенностей %*U*rel для измерения альбумина в сыворотке/плазме крови получают при вычислении неопределенности путём суммирования стандартных неопределенностей по сравнению с суммированием, относительных неопределенностей. Различия в оцененных %*U*rel особенно заметны для альбумина >35,0 г/л (± 4,7% при использовании стандартной неопределенности против ± 6,2% при использовании относительных неопределенностей).

В данном примере, значение, приписанное калибратору (≈24 г/л) намного ближе к 1 уровню IQC (≈28 г/л), чем ко 2му уровню IQC (≈42 г/дл). При объединении стандартных неопределенностей (Таблица A.12) вместо относительных неопределенностей (Таблица A.13), та же самая абсолютная стандартная неопределенность, связанная с калибратором (≈0,58 г/л), суммируется со стандартной неопределенностью для каждого из 2ух уровней IQC, даже если молярная концентрация совсем другая. Суммирование стандартных неопределенностей от различных компонентов неопределенности для существенно разных концентраций вещества предполагает, что абсолютные вариации приблизительно постоянны во всем диапазоне концентраций. В то время как суммирование относительных неопределенностей предполагает, что относительные вариации приблизительно постоянны. Применяя оценки относительной неопределенности, как показано в Таблице A.13, достигается лучшая оценка общей неопределенности, поскольку *u*rel(Rw) одинаков (0,020 и 0,019 г/л соответственно) на обоих уровнях IQC, что позволяет предположить, что методика измерения показывает постоянное CV. Метод стандартной неопределенности (Таблица A.12), который предполагает постоянное абсолютное изменение при всех концентрациях, недооценивает вклад неопределенности калибратора при более высоких концентрациях альбумина, что приводит к недооценке %*U*rel для альбумина > 35,0 г/л. .

**А.8.1 Неопределённость молярной концентрации альбумина в сыворотке/плазме крови– рассчитанная с использованием стандартных неопределенностей.**

Таблица А.12 описывает метод оценивания %*U*rel для молярной концентрации альбумина в сыворотке/плазме крови с использованием стандартных неопределенностей, *u*.

Таблица А.12– Оценивание % для сыворотки/плазмы альбумина с использованием стандартной неопределенности, *u*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **Альбумин** | | |
| Измеряемая величина | Количество концентрации альбумина в сыворотке/плазме | | |
| Единица измерения | г/л | | |
| Метод измерения | Колориметрия: спектрофотометрия бромкрезолового пурпурного в конечной точке | | |
| Методика измерения | Инструмент 2 и коммерческий комплект от производителя Y | | |
| Прослеживаемость калибратора | ERM-DA470k / IFCC | | |
| Смещение: | Оценивается EQA с использованием комутативного материала с целевым значением, установленным аккредитованной референтной лабораторией: среднее отклонение в пределах целевого (<0,2 г/л): коррекция не требуется. | | |
| Долговременная прецизионность | | | |
| Период | Февраль 2014- Март 2015 | | |
| Лот калибратора; концентрация | 4570; 23,7 г/л | | |
| Неопределенность калибратора, *u*cal | 0,583 г/л (от производителя) | | |
| IQC | Уровень 1 | | Уровень 2 |
| Исследуемый интервал (г/л) | ≤35,0 | | >35,0 |
| Лот IQC | 6792 | | 5389 |
| *N* | 1390 | | 1414 |
| Среднее значение альбумина, г/л | 28,32 | | 42,16 |
| *u*RW г/л | 0,586 | | 0,780 |
| *u*(Alb) = √( *u2*cal+ *u2*RW) г/л | √(0,5832+0,5862)= 0,82661= 0,827 | | √(0,5832+0,7802)= 0,97380= 0,974 |
| Период | Апрель 2015 – Март 2016 | | |
| Лот калибратора; концентрация | 4779; 23,8 г/л | | |
| Неопределенность калибратора *u*cal | 0,574 г/л (от производителя) | | |
| Лот IQC | 6913 | | 5876 |
| *N* | 1216 | | 1290 |
| Среднее значение альбумина, г/л | 27,14 | | 41,22 |
| *u*RW г/л | 0,624 | | 0,811 |
| *u*(Alb) = √( *u2*cal+ *u2*RW) г/л | √(0,5742+0,6242)= 0,84785= 0,848 | | √(0,5742+0,8112)= 0,99358= 0,994 |
| Суммарная средняя неопределенность *u*(Alb) - невзвешенная | | | |
| Суммарное среднее *u*(Alb) г/л | | √((0,826612+0,847852)/2)) = 0,83730= 0,837 | √((0,973802+0,993582)/2)) = 0,98374= 0,984 |
| %*u*rel среднее значение IQС | | (0,83730/27,7)\*100= 3,02274 = 3,0% | (0,98374/41,69)\*100= 2,35965 = 2,4% |
| Допустимая %*u*rel(Alb) на основе ≤75% индивидуальной внутренней биологической вариацией (CVI)≤3,2% = ≤2,4% | | Неприемлемо | Приемлема на границе |
| %*U*rel, k=2, ≈95% доверия | | 3,02274\*2 = 6,04548 = 6,0% | 2,35965\*2 = 4,71930 = 4,7% |
| Применяется к результатам пациентов | | ±6,0% | ±4,7% |

**А.8.2 Неопределенность молярной концентрации альбумина в сыворотке/плазме крови, вычисленная с использованием относительных стандартных неопределенностей, *u*rel.**

Таблица А.13, описывает метод оценивания % *U*rel для молярной концентрации альбумина в сыворотке или плазме крови с использованием относительных стандартных неопределенностей, *u*rel.

Таблица А.13– Оценивание % для сыворотки/плазмы альбумина с использованием относительной стандартной неопределенности, *u*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **Альбумин** | | |
| Измеряемая величина | Количество концентрации альбумина в сыворотке/плазме крови | | |
| Единица измерения | г/л | | |
| Метод измерения | Колориметрия: спектрофотометрия конечной точки бромкрезолового пурпурного | | |
| Методика измерения | Инструмент 2 и коммерческий комплект от производителя Y | | |
| Прослеживаемость калибратора | ERM-DA470k/IFCC референтный препарат | | |
| Смещение: | Оценивается EQA с использованием коммутативного материала с целевым значением, установленным аккредитованной референтной лабораторией; среднее отклонение в пределах цели (<0,2 г/л); внесения поправки не требуется. | | |
| **Долговременная прецизионность** | | | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 | |
| Исследуемый интервал – (г/л) | ≤35,0 | >35,0 | |
| **Период** | **Февраль 2014- Март 2015** | | |
| Лот калибратора; концентрация | 4570; 23,7 г/л | | |
| Неопределенность калибратора *u*cal | 0,583 г/л (от производителя) | | |
| Относительная стандартная неопределенность калибратора *urel*(cal) | 0.583/23.7 = 0.024599 = 0.0246 | | |
| Лот IQC | 6792 | | 5389 |
| *n* | 1390 | | 1414 |
| Среднее значение альбумина, г/л | 28,32 | | 42,16 |
| *u*RW г/л | 0,586 | | 0,780 |
| Относительная страндартная неопределенность *urel*(Rw) | 0,586/28,32 = 0,020692 = 0,0207 | | 0,780/42,16 = 0,018501 = 0,0185 |
| *urel*(Alb) = √( *urel*(cal)2+ *urel*(Rw)2) | √(0,0245992+0,0206922) = 0,032145 = 0,0321 | | √(0,0245992+0,0185012) = 0,0307798 = 0,0308 |
| **Период** | **Апрель 2015- Март 2016** | | |
| Лот калибратора; концентрация | 4779; 23,8 г/л | | |
| Неопределенность калибратора *u*cal | 0,574 г/л (от производителя) | | |
| Относительная стандартная неопределенность калибратора *urel*(cal) | 0,574/23,8 = 0,024118 = 0,0241 | | |
| Лот IQC | 6913 | | 5876 |
| *n* | 1216 | | 1290 |
| Среднее значение альбумина, г/л | 27,14 | | 41,22 |
| *u*Rw г/л | 0,624 | | 0,811 |
| Относительная стандартная неопределенность *urel*(Rw) | 0,624/27,14 = 0,022992 = 0,0230 | | 0,811/41,22 = 0,019675 = 0,0197 |
| *urel*(Alb) = √( *urel*(cal)2+ *urel*(Rw)2) | √(0,0241182+0,0229922) = 0,033321 = 0,0333 | | √(0,0241182+0,0196752) = 0,031125 = 0,0311 |
| **Объединенная средняя неопределенность *urel*(Alb) - невзвешенная** | | | |
| Суммарное среднее значение % *urel*(Alb) | √((0,0321452+0,0333212)/2)) = 0,032738\*100 = 3,2738 = 3,3% | | √((0,03077982+0,0311252)/2)) = 0,0309529\*100 = 3,09529 = 3,1% |
| Допустимая %*u*rel(Alb) на основе ≤75% индивидуальной внутренней биологической вариацией (CVI) ≤3,2% = ≤2,4% | Неприемлема | | Неприемлема |
| %*U*rel, k=2, ≈95% доверия | 6,5476 = 6,5% | | 6, 1906= 6,2% |
| Применяется к результатам пациентов | ±6,5% | | ±6,2% |

**А.9 Вычисление %*U*rel для Международного Нормализованного Отношения (INR)**

Рабочий пример для вычисления %*U*rel для измерений международного нормализованного отношения (INR) приведён в Таблице А.14. Для примера, приведенного в Таблице А.14, применяются следующие обозначения:

– INR = (Протромбиновое время образца/Среднее нормальное протромбиновое время)ISL

– *u*(INR) = √[ISI2] ˟ (*u*2(MNCT) + *u*2Rw)]

– Относительная стандартная неопределенность: *u*rel(INR) = √[ISI2 ˟ (*u*2rel (MNCT)+ *u2rel*(Rw))]. [см. А.2.4, Правило 2.]

**Таблица А.14– Рабочий пример – % для измерений INR**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **Биологическая активность факторов свертывания крови VII, X, II, фибриногена** | |
| Измеряемая величина | Относительное время, индуцированное тканевым фактором (коагуляцией, свертыванием), для образования сгустка в цитратной плазме | |
| Единица измерения | Секунда | |
| Метод измерения | Механическое обнаружение сгустков | |
| Методика измерения | Инструмент 1; коммерческий комплект от производителя Т | |
| Допускаемая стандартная неопределённость измерения, полученная из протромбинового времени (PT) индивидуальной внутренней биологической вариации у взрослых | Минимум ≤ % CV1 спецификация производительности ≤2,4% | |
| Прослеживаемость калибратора | Человеческий рекомбинантный тромбопластин, 4-й выпуск ВОЗ 2009 г. | |
| **Период** | **Июль 2013- Январь 2014** | |
| Номер партии тромбопластина | 1112 | 1113 |
| Международный индекс чувствительности (ISI) | 1,31 | |
| Смещение | Получено EQA: в пределах допустимой спецификации: не требуется исключения | |
| Среднее нормальное время свертывания (MNCT); сек | *n*=20  13.3 | |
| *u*(MNCT); сек | 0,53 | |
| %*u*rel(MNCT) | (0,53/13,3) ˟ 100 = 3,98496 = 4,0% | |
| **Долговременная прецизионность** | | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 |
| Исследуемый интервал - сек | ≤20 | >20 |
| Лот IQC | 3167 | 3168 |
| *n* | 1682 | 1671 |
| Среднее время PT; сек | 13,2 | 25,3 |
| *u*Rw (PT); сек | 0,30 | 0,48 |
| %*urel*(Rw) (PT)  Цель: ≤2,4% | (0,30/13,2) ˟ 100 = 2,27273 = 2,27%  Приемлемо | (0,48/25,3) ˟ 100 = 1,89723 = 1,90%  Приемлемо |
| *u*2rel (INR) = ISI2 ˟ [*u*2rel(MNCT)+ *u*2rel] | 1,312 ˟ (3,984962 + 2,272732) = 36,11568 | 1,312 ˟ (3,984962 + 1,897232) = 33,42858 |
| % *urel*(INR) | √36,11568 = 6,00963% = 6,0% | √33,42858 = 5,78175 = 5,8% |
| % *U*(INR), *k*=2 | 12,00193 = 12,0% | 11,56350 = 11,6% |
| Применяется к результатам пациентов | ±12,0% | ±11,6% |
| **Период** | **Февраль 2014- Март 2015** | |
| Номер партии тромбопластина | 1245 | 1246 |
| Международный индекс чувствительности (ISI) | 1,26 | |
| Смещение | Получено EQA: в пределах допустимой спецификации: нет действий | |
| Среднее нормальное время свертывания (MNCT); сек | *n* = 20  13.0 | |
| *u*(MNCT); сек | 0,51 | |
| % *urel*(MNCT) | ( 0,51/13,0) ˟ 100 = 3,92308 = 3,92% | |
| **Долговременная прецизионность** | | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 |
| Исследуемый интервал - сек | ≤20 | >20 |
| Лот IQC | 3336 | 3338 |
| *n* | 2865 | 2854 |
| Среднее время PT (сек) | 13,1 | 25,0 |
| *u*Rw (PT); сек | 0,32 | 0,51 |
| %*urel*(Rw) (PT) % | (0,32/13,1) ˟ 100 = 2,44275 = 2,44%  Приемлемо на границе | (0512/25,0) ˟ 100 = 2,04000 = 2,04%  Приемлемая |
| *u*2rel (INR) = ISI2 ˟ [*u*2rel(MNCT)+ *u*2rel] | 1,262 ˟ (3,923082 + 2,442752) = 33,90730 | 1,262 ˟ (3,923082 + 2,040002) = 31,04100 |
| *urel*(INR) % = √ *u*2rel (INR) | √33,90730 = 5,82300 = 5,8% | √31,04100 = 5,57145 = 5,6% |
| %*U*(INR), *k* =2 | 11,64600 = 11,6% | 11,14290% = 11,1% |
| Применяется к результатам пациентов | ±11,6% | ±11,1% |

**А.10 Неопределенность измерения вируса иммунодефицита человека 1го типа вирусной нагрузки (HIV-1)**

Таблица А.15 демонстрирует рабочий пример для вычисления оценки неопределенности измерений вируса иммунодефицита человека 1го типа вирусной нагрузки (HIV-1).

**Таблица А.15– Рабочий пример – Неопределенность (HIV-1) измерения вирусной нагрузки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **Вирус иммунодефицита человека 1го типа (HIV-1) РНК** | | |
| Измеряемая величина | Количество HIV-1 РНК концентрации копий в плазме | | |
| Единица измерения | Log10 HIV-1 РНК копий /мл | | |
| Метод измерения | cDNA PCR-амплификация cDNA и количественный анализ путем обнаружения по интенсивности флуоресцентного излучения | | |
| Методика измерения | HIV-1 Тест, D диагностики Pty Ltd. | | |
| Допускаемая стандартная неопределённость измерения | < ±0,5 log10 результат | | |
| Прослеживаемость калибратора | WHO 1st Международный эталон для HIV-1 РНК для методов на основе нуклеиновых кислот (NIBSC 97/656) | | |
| Неопределенность калибратора, *ucal* | Не установлена | | |
| Смещение | ≤ 0,25 log10 средневзвешенное значение каждой группы EQA: - приемлемо | | |
| Записанные значения | Целое число | | |
| Референтные значения | <1,6041 (40 копий/мл) не обнаружено  1,6021 до 1,00 ˟ 107 (40 копий – 10 миллионов копий/мл) значение записанного результата  >1,00 ˟ 107 (10 миллионов копий/мл) записано как >10 миллионов копий/мл | | |
| **Долговременная прецизионность** | | | |
| Номер лота IQC | 443 | 453 | 463 |
| *N* | 34 | 73 | 19 |
| Среднее log10 копий/мл  Копии/мл | 2,66  457 | 3,18  1514 | 4,21  16218 |
| Log10*u* | 0,120 | 0,160 | 0,230 |
| Log10*u*rel | 0,120/2,66=0,045 | 0,160/3,18=0,050 | 0,230/4,21=0,055 |
| *U*, log10 копий/мл, *k*=2, ≈95% уровень доверия  *U*, копии/мл | 0,120 ˟ 2=0,240  2,66±0,240  =2,42-2,90  263-794 | 0,160 ˟ 2 = 0,320  3,18±0,320  =2,86-3,50  724-3162 | 0,23 ˟ 2=0,46  4,21±0,460  =3,75-4,67  5,623-46774 |
| Допускаемая *U*: <±0,5 log10 от среднего IQC  Спектр log10 копий/мл  Копии/мл | 2,66±0,5  2,16-3,16  145-1445 | 3,18±0,5  2,68-3,68  4794786 | 4,21±0,5  3,71-4,71  5129-51286 |
| Пригодность для цели | Пригодна | Пригодна | Пригодна |

**А.11 Неопределенность измерения *BCR-ABL1* с использованием одной партии материалов для внутреннего контроля качества**

BCR-ABL1– результат аномального слияния генов, белковым продуктом которого является активированная тирозинкиназа, вызывающая хроническую миелоидную лейкимию. Измерение уровня транскрипта РНК BCR-ABL1 во время лечения имеет медицинское значение для исхода лечения пациента, а уровень BCR-ABL1 используется для изменения решения о лечении.

Следующий рабочий пример для оценивания MU (Таблица А.16) - для измерения содержания транскрипта слитого гена BCR-ABL1 с помощью qRT-PC по шкале международных стандартов (IS). Методика измерения включает выделение РНК, конвертацию РНК в комплементарную ДНК (кДНК) с использованием обратной транскрипции и количественную полимеразную цепную реакцию (qRT-PCR). РНК BCR-ABL1 выделяют из лейкоцитов периферической крови или костного мозга. Транскрипты BCR-ABL1 быстро деградируют, и стабилизация РНК необходима для предотвращения деградации после отбора образца.

Содержание транскриптов BCR-ABL1 представляют в форме процентного отношения ко второму транскрипту, называемому контрольным геном. Контрольный ген измеряют для компенсации различий в уровне деградации между образцами и различий в процессе обратной транскрипции. Образцы IQC проходят через все этапы методик, необходимых для получения финального результата BCR-ABL1, за исключением лизиса эритроцитов, который не применяется, поскольку используются клетки, предварительно стабилизированные в растворе для стабилизации РНК. Однако, основные источники вариабельности, связанные с характеризацией, потенциальной неоднородностью между единичными объектами и потенциальной деградацией во время транспортировки и длительного хранения, были объединены для оценки относительной расширенной неопределенности (%*U*rel) (k=2) и зафиксированы путем включения QC в каждую партию.

**Таблица А.16–Рабочий пример– Неопределенность BCR-ABL1 транскрипта слитого гена**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **BCR-ABL1 транскриптов слитого гена (РНК)** | |
| Измеряемая величина | % отношения содержания транскриптов слитого гена BCR-ABL1 к содержанию транскрипта контрольного гена (ABL1) в периферической крови или костном мозге | |
| Единица измерения | % отношения по шкале международных стандартов (IS) | |
| Метод измерения | Обратная транскрипция с последующей количественной ПЦР в реальном времени кДНК с детекцией на основе флуоресценции | |
| Методика измерения | Производитель X набор для анализа *BCR-ABL1* | |
| Допускаемая стандартная неопределённость измерения: BCR-ABL1 на основе биологических вариаций | ≤2-кратно на медицински-значимом уровне 0,1% IS, что является основным молекулярным откликом; ≤5 раз на более низких уровнях | |
| Прослеживаемость калибратора | Аттестованные эталоны: ERM®-AD623a, ERM®-AD623b, ERM®-AD623c, ERM®-AD623d, ERM®-AD623e, ERM®-AD623f | |
| Неопределенность калибратора, [копий/мкл] | Не применяется. Калибратор содержит последовательность для обоих генов для измерения необработанных значений транскрипта. Неопределенность калибратора не может быть выражена в виде отношения и не учитывается при вычислении неопределенности измерения. | |
| Смещение | Скорректировано в IS производителем набора и прослеживается к 1-й Международной генетической референтной группе ВОЗ для количественного определения транслокации *BCR-ABL* с помощью ОТ-кПЦР (код NIBSC: 09 / 138WHO). | |
| Записанные значения | Сообщают о глубоких молекулярных откликах в соответствии с рекомендуемыми значениями отсечения для контрольных генов.[29] | |
| Референтные значения | Динамический диапазон IS составляет 10% от IS и ниже. В соответствии с международными рекомендациями, значения, ниже 10% IS, 1% IS и 0,1% IS через 3, 6 и 12 месяцев терапии ингибиторами тирозинкиназы указывают на оптимальный отклик, и изменение терапии не требуется. | |
| IQC | Уровень 1 низкий контроль | Уровень 2 высокий контроль |
| Период | 1/12/12 по 9/6/13 | |
| Номер лота | L/11 | H/11 |
| *N* | 150 | 150 |
| Среднее (BCR-ABL1/ABL1 % IS) | 0,06 | 15,00 |
| *u*(BCR-ABL1/ABL1 % IS) | 0,012 | 2,200 |
| *U*(BCR-ABL1/ABL1 % IS) *k*=2, 95% уровень доверия | 0,024 | 4,400 |
| %*U*rel | 20,0% | 14,7% |
| Пригодность для цели | Пригодна | Пригодна |

**А.12 Неопределенность измерения антител к краснухе IgG**

Для измерений антител к краснухе IgG значения, полученные для каждого последовательного лота IQC, были раздельно собраны для вычисления *u*Rw(Rub).

Полный рабочий пример и вычисления для неопределенностей приведены в Таблице А.17.

**Таблица А.17– Рабочий пример – Оценивание неопределенности измерения антител к краснухе IgG**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **IgG антитела к вирусу краснухи** | | | |
| Измеряемая величина | Реактивность антител IgG в плазме/сыворотке к антигену вируса краснухи | | | |
| Метод измерения | Сэндвич-иммуноферментный анализ с обнаружением прямой хемилюминесценции | | | |
| Методика измерения | Производитель E, в соответствии с инструкциями производителя - см. руководство | | | |
| Единица измерения | kМЕ/л – условные единицы | | | |
| Прослеживаемость калибратора | 1ая ВТО IS для иммуноглобулина против краснухи человека (RUBI-1-94) | | | |
| Смещение | 0,28 kМЕ/л - оценивается относительно среднего значения экспертной группы EQA (цикл 1/01 /15-30/06/15). Приемлемо – не требует корректировки | | | |
| Референтные значения | <5.0 мЕ/мл – не обнаружено; 5,0-9,9 мЕ/мл – сомнительно; ≥ 10,0 мЕ/мл – Обнаружено | | | |
| Допустимая максимальная стандартная неопределенность измерения | В пределах лучших 20% экспертной группы EQA | | | |
| **Долговременная прецизионность** | | | | |
| Период | 11/12/15-14/03/16 | | | |
| Лот калибратора 378  Лот реагента 640 | Кал. 1: 7,0, *U*cal = 0,188 kМЕ/л, *k*=2, %*U*cal = 2,68571 = 2,7%  Кал. 2: 400, *U*cal = 5,607 kМЕ/л, *k*=2, %*U*cal = 1,40175 = 1,1% | | | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 | Уровень 3 |
| Исследуемые диапазоны | 5,0-9,9 kМЕ/мл | 10,0-50,0 kМЕ/мл | >50,0 kМЕ/мл |
| Лот IQC | 51333 | 53655 | 54778 |
| *N* | 68 | 68 | 68 |
| Среднее, kмЕ/мл | 8,11 | 19,97 | 122,33 | |
| *u*Rw(Rub) kмЕ/мл | 0,610 | 1,440 | 8,440 | |
| *U*Rw; *k*=2 | 1,220 | 2,880 | 16,880 | |
| % *U*Rw | (1,22/8,11) ˟ 100 = 15,04316=15,0% | (2,88/19,97) ˟ 100 = 14,42163=14,4% | (16,88/122,33) ˟ 100 = 13,79874=13,8% | |
| % *U*Rw(Rub) = √(%*U* 2cal + %*U* 2Rw) ≈ 95% уровень доверия | √(2,685712+15,043162)=15,28100=15,3% | √(2,685712+14,421632)=14,66958=14,7% | √(1,401752+13,798742)=13,86976=13,9% | |
| **Период** | **15 Марта,16 – 13 Июня,16** | | | |
| Лот калибратора 413  Лот реагента 765 | Кал 1: 7,4, *U*cal = 0,198 kМЕ/мл, *k*=2, %*U*cal = 2,67568 = 2,7%  Кал 2: 3574, *U*cal = 5,311 kМЕ/мл, *k*=2, %*U*cal = 1,48768 =1,5% | | | |
| Лот IQC | 52661 | 53690 | 54394 | |
| *N* | 85 | 85 | 76 | |
| Среднее, kмЕ/мл | 7,5 | 21,3 | 118,9 | |
| *u*Rw(Rub) kмЕ/мл | 0,53 | 1,75 | 10,36 | |
| *U*Rw; *k*=2 | 1,06 | 3,50 | 20,72 | |
| % *U*Rw | (1,06/7,5) ˟ 100 = 14,13333 = 14,1% | (3,5/21,3) ˟ 100 = 16,43192 = 16,4% | (20,72/118,9) ˟ 100 = 17,42641 = 17,4% | |
| % *U*Rw(Rub) = √(%*U* 2cal + %*U* 2Rw) ≈ 95% уровень доверия | √(2,675682+14,133332)=14,38438=14,4% | √(2,675682+16,431922)=16,64834 =16,6% | √(1,487682+17,426412)  =17,48980=17,5% | |
| Объединенная %*U* для 2 лотов реагента  % *U*(Rub) | √[(15,281002+14,384382)/2]=14,83946=14,8% | √[(14,669582+16,648342)/2]=15,69018=15,7% | √[(13,869762+17,489802)/2]=15,78391=15,8% | |
| Применяется к результатам пациентова | ±14,8% | ±15,7% | ±15,8% | |
| а применяется выбранное значение %*U* в зависимости от результата пациента относительно интервала IQC. | | | | |

ПРИМЕЧАНИЕ Статистическая обработка *u*cal является сложной, если калибровочная кривая основана на более чем одном значении калибратора. Для практических целей, как и в приведенном выше случае, можно сделать профессиональное заключение о выборе калибратора, который считается наиболее подходящим для каждого уровня IQC. Это показывает, что *u*cal вносит незначительный вклад в% *U* (Rub).

**А.13 Неопределенность измерения поверхностного антигена гепатита В**

В данной автоматизированной методике измерения поверхностного антигена гепатита B (HBsAg) используются согласованные лоты калибратора и реагентов, которые, в зависимости от рабочей нагрузки, меняются с интервалами от 2 до 4 месяцев. В данном рабочем примере (Таблица A.18) одно изменение партии IQC осуществляется для каждого уровня, что требует отдельного сбора и вычисления значений IQC. Если бы одна и та же партия IQC использовалась как для серии калибратора, так и для реагента, данные IQC можно было бы рассматривать как единый набор данных.

**Таблица А.18– Рабочий пример – Оценивание неопределенности измерения поверхностного антигена гепатита В**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит)** | **HBsAg** | |
| Измеряемая величина | Реактивность антител IgG в плазме/сыворотке к поверхностному вирусу гепатита В | |
| Единица измерения | Отношение выборки/отсечения (S/Co) = значение индекса | |
| Метод измерения | Сэндвич-иммуноферментный анализ с обнаружением прямой хемилюминесценции | |
| Методика измерения | Производитель F | |
| Прослеживаемость калибратора | Прослеживаемость к WHO IRS 00/588 | |
| Смещение, значение индекса | 0,17 - оценено относительно среднего значения экспертной группы EQA (цикл 1/03 /15-30 /11/15): приемлемо - никаких действий | |
| Опорные значения | S/Co < 1 Негативные  ≥1 до ≤ 50 - Положительные | |
| Допускаемая стандартная неопределенность измерения | В пределах лучших 20% экспертной группы EQA | |
| **Долговременная прецизионность** | | |
| **Период** | **09 марта 15 – 15 июня 15** | |
| Лот калибратора 431  Лот реагента 431 | % *U*cal  = 4,0%, *k*=2 | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 |
| Номер лота | 327 | 337 |
| *N* | 73 | 73 |
| Среднее значение индекса | 1,38 | 5,48 |
| *u*Rw(HBsAg) | 0,080 | 0,360 |
| *U*Rw; *k*=2 | 0,160 | 0,720 |
| % *U*Rw | (0,160/1,38) ˟ 100 = 11,59420 = 11,6% | (0,720/5,48) ˟ 100 = 13,13869 = 13,1% |
| % *U*(HBsAg) = √(%*U* 2cal + %*U* 2Rw) ≈ 95% уровень доверия | √(4,02+11,594202)= 12,26481 = 12,3% | √(4,02+13,138692)= 13,73409 = 13,7% |
| **Период** | **16 июня 15 – 15 сентября 15** | |
| Лот калибратора 501  Лот реагента 501 | % *U*cal = 3.9 %, *k*=2 | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 |
| Номер лота | 378 | 388 |
| *N* | 81 | 81 |
| Среднее значение индекса | 1,40 | 5,37 |
| *u*Rw(HBsAg) | 0,100 | 0,310 |
| *U*Rw; *k*=2 | 0,200 | 0,620 |
| % *U*Rw | (0,200/1,40) ˟ 100 = 14,28571 = 14,3% | (0,620/5,37) ˟ 100 = 11,54562 = 11,5% |
| % *U*(HBsAg) = √(%*U* 2cal + %*U* 2Rw) ≈ 95% уровень доверия | √(3,92+14,285712)= 14,80849 = 14,8% | √(3,92+11,545622)= 12,18652 = 12,2% |
| Объединенная % *U* для двух лотов реагента % *U*(HBsAg) | √[(12,264812+14,808492)/2]= 13,59627 = 13,6% | √[(13,734092+12,186522)/2]= 12,98338 = 13,0% |
| Применяется к результатам пациентов | ±13,6% | ±13,0% |

**А.14 Неопределенность счетной концентрации эритроцитов и общего содержания лейкоцита в моче с использованием ручного метода**

Ручной подсчет количества клеток в моче может проводиться более чем одним оператором. Поскольку надежность процедур ручного подсчета зависит от навыков оператора, важно оценить межоператорскую неопределенность [30] [31].

Как показано в Таблице A.19, двенадцать операторов в один и тот же день выполнили подсчет эритроцитов и общего количества лейкоцитов в каждом из двух анализов мочи и общий подсчет лейкоцитов в третьей моче. Каждый оператор загружал в счетную сетку образец, случайным образом использовал один из пяти микроскопов и не знал о результатах, полученных другими операторами. Оценка между операторами общего количества эритроцитов или концентраций лейкоцитов в моче соответствуют гауссовскому распределению, поэтому *u* вычисляется обычным образом.

**Таблица А.19– Пример с решением – Оценивание неопределенности количества эритроцитов в моче (RBC) и количества лейкоцитов**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оператор** | **Моча 1** | | **Моча 2** | | **Моча 3** |
|  | RBC/мкл | WBC/мкл | RBC/мкл | WBC/мкл | RBC/мкл |
| 1 | 11 | 13 | 116 | 96 | 250 |
| 2 | 13 | 23 | 77 | 88 | 153 |
| 3 | 26 | 20 | 119 | 101 | 137 |
| 4 | 27 | 22 | 113 | 113 | 348 |
| 5 | 28 | 30 | 108 | 118 | 290 |
| 6 | 28 | 18 | 103 | 110 | 230 |
| 7 | 16 | 10 | 155 | 128 | 240 |
| 8 | 13 | 16 | 121 | 117 | 280 |
| 9 | 14 | 9 | 130 | 118 | 248 |
| 10 | 12 | 15 | 175 | 130 | 297 |
| 11 | 25 | 10 | 130 | 95 | 255 |
| 12 | 13 | 10 | 110 | 118 | 230 |
| Средние клетки/мкл | 18,83333  =18,8 | 16,33333  =16,3 | 121,41667  =121,4 | 111,00000= 111,0 | 246,50000 = 246,5 |
| *u* (между операторами), клетки/мкл | 7,17107  =7,17 | 6,51339  =6,51 | 2499985  =25,00 | 13,30755  =13,31 | 58,21043  =58,21 |
| *U*, k=2 ,  клетки/мкл,  ≈ 95% уровень доверия | 14,34214  =14,34 | 13,02678  =13,03 | 49,99970  =50,00 | 26,61510  =26,62 | 116,42086  =116,42 |
| % *U*rel | 76,15296=  76,2% | 79,75581=  76,8% | 41,18026=  41,2% | 23,97757=  24,0% | 47,22956=  47,2% |

Неопределенность, обусловленная оператором также должна оцениваться по каждому человеку, выполняющему измерение за короткий период времени (исследование повторяемости) путем подготовки и подсчета 10 или более проб из одного и того же анализа мочи.

В таком случае, суммарная неопределенность для каждого отдельного оператора (u) может быть вычислена как:

*u* = √ [*u*2 (между операторами) + *u*2 (оператора)]

ПРИМЕЧАНИЕ - Сильно изменяющаяся неопределенность при подсчете небольшого количества клеток предполагает, что единообразный отбор анализа мочи является основным ограничением, которое может или нет повлиять на медицинскую интерпретацию.

**Приложение В**

**Пример применения неопределенности измерения к интерпретации результата**

Когда результаты кинических образцов близки к пределам медицинских решений или изменения в результатах исследуемого объекта относительно малы во времени, рассмотрение MU может помочь в интерпретации.

ПРИМЕР Определение того, превышает ли измеренное значение предел медицинского решения.

Клинический образец С: Концентрация специфического антигена простаты (PSA) в сыворотке = 4,3 мкг/л.

Вопрос медицинской интерпретации: существует ли уровень доверия > 95% в том, что результат значительно превышает предел медицинского решения 4,0 мкг/л для 61-летнего пациента?

*u*(PSA) была оценена как 0,14 мкг/л на основании просуммированных неопределенностей для *u*cal (приведенной производителем) и *u*Rw, полученных для среднего значения IQC 3,6 мкг/л.

Если измерение клинического образца С было выполнено раз в условиях повторяемости, будут ли >5% результатов ниже 4,0 мкг/л? Это называется односторонним распределением, для которого для уровня доверия ≈95% требует z-значения 1,65 (см. [32]).

Лаборатория будет иметь уровень доверия ≈95% для того, что результат будет ощутимо выше 4,0 мкг/л, если результат >4,0+(1,65×0,14)=>4,23 мкг/л. Для обеспечения достоверности >95% неопределенность округляется до следующей значащей цифры, т.е. 4,23 округляется до 4,3. Методика измерения PSA позволяет надежно различать измеренные значения 4,0 (предел медицинского решения) и ≥4,3 мкг/л.

ПРИМЕЧАНИЕ В данном примере рассматривается только неопределенность измеренных значений. При определении того, являются ли эти два значения физиологически разными (см. ниже), также необходимо учитывать индивидуальную внутреннюю биологическую вариацию.

ПРИМЕР 2 Определение, отличаются ли значения последовательных измерений одного пациента.

Два результата PSA с разницей в один год Пациента С были равны 4,4 и 4,8 мкг/л. Можно ли с уровнем доверия >95% утверждать, что эти два измеренных значения PSA различаются?

ПРИМЕЧАНИЕ В данном примере рассматривается только неопределенность измеренных значений. Внутренняя биологическая вариацию человека также должна быть учтена при определении того, являются ли два последовательных значения для одного и того же субъекта физиологически разными (см. Пример 3).

Повторно измеренное значение имеет равную вероятность изменения вверх или вниз, поэтому распределение других возможных значений для каждого результата является двунаправленным. Z- значение для двунаправленного распределения с уровнем доверия ≈95% составляет 1,96. Так как *u*(PSA) для каждого результата одинакова, два измеренных результата будут разными (уровень доверия ≈95%), если их значения отличаются > z×√2×*u*(PSA). См. ссылку [32] для дополнительной информации.

Как и в Примере 1, *u*(PSA) была оценена как 0,14 мкг/л.

Решение формулы, [z×√2×*u*(PSA)] = 1.96×√2×0,14 мкг/л = 0.39 мкг/л.

Таким образом, второй результат должен быть ≥4,4+0,39=≥4,79 мкг/л, чтобы заметно отличаться от первого значения. Два результата заметно различаются (уровень доверия ≈95%).

ПРИМЕР 3 Суммирование неопределенностей, полученных в процессе измерения и до измерения.

Для некоторых измеряемых величин для оптимальной интерпретации результата ценно учитывать, как MU, так и индивидуальную внутреннюю биологическую вариацию (CV1).

Концентрация PSA в сыворотке пациента С 4,3 мкг/л. Беря во внимание и MU, и индивидуальную внутреннюю биологическую вариацию, является ли результат достоверно выше верхнего контрольного предела, равного 4,0 мкг/л для уровня доверия ≈95%?

*u*MU(PSA)= 0,14 мкг/л при средней концентрации IQC 3,6 мкг/л,

где *u*MU(PSA) является только MU.

Средняя индивидуальная внутренняя биологическая вариация, CVw(PSA): 18,1%;

SDW результата концентрации от образца пациента С: 4,3×18,1/100=0,7783=0,78 мкг/л.

*u*TOT(PSA): √(0,142+0,77832) = 0,7908=0,79 мкг/л,

где *u*TOT(PSA) это полная суммарная неопределенность, включая и MU, и биологические неопределенности.

Как в Примере 1, уровень доверия ≈95% требует z-значения 1,65. Чтобы результат имел ≈95% вероятности быть как измеримым, так и биологически более высоким (однонаправленное распределение), чем верхний предел принятия решения, равный 4,0 мкг/л, результат клинического образца должен быть >(1,65×0,79)+4,0=> 5,3 мкг/л. Значение 4,3 мкг/л не превосходит аналитически и физиологически предел принятия решения. Как в данном примере, индивидуальная внутренняя биологическая вариация зачастую является преобладающей неопределенностью при интерпретации результата.

Для двух результатов PSA от одного и того же человека с вероятностью ≈95% отличия больше, чем может быть объяснено суммарным эффектом от MU и индивидуальной внутренней биологической вариацией (двунаправленное распределение) на результат каждого пациента, вычисляются при z-показателе равном 2,77 (1,96×√2). Таким образом, два результата должны отличаться как минимум на 2,77×суммарная неопределенность 0,79 мкг/л = 2,2 мкг/л. Это отличие представляет собой минимальное статистическое разделение, необходимое для того, чтобы два результата различались больше, чем может быть объяснено суммарным эффектом MU и индивидуальной внутренней вариацией. Для примера 2, Пациента C, результаты PSA для образцов, взятых с интервалом в один год, составили 4,4 и 4,8 мкг/л; концентрация PSA увеличилась на 0,4 мкг/л. Второй результат был увеличен намного меньше, чем на 2,2 мкг/л и, следовательно, не отличается от первого результата количественно и биологически при уровне доверия ≈95%.

**Приложение С**

**(**информативное**)**

**Дополнительная информация по некоторым аспектам неопределенности**

**С.1 GUM и неопределенность измерения для медицинских лабораторий**

Количественная методика измерения сравнивает значение сигнала, создаваемого измеряемым свойством вещества, тела или явления (величиной) с соответствующей основой для сравнения, выражая результирующее отношение в виде числового значения по отношению к соответствующей единице измерения. Во всех областях измерения многократные измерения одного и того же образца при предположительно идентичных условиях измерения будут, как правило, давать различные числовые значения для измеряемой величины. Различные значения включают в себя различные значения погрешности измерения, поэтому существует неопределенность в отношении значения измеряемой величины.

Понятие истинного значения, смещения и погрешности измерения теоретически важны, но на практике их значения не могут быть точно известны, так как смещение и неприцизионность влияют на все измерения, включая, но не ограничиваясь, теми, которые предназначены для присвоения значений сертифицированным стандартным образцам, калибраторам для методик измерения в медицинских лабораториях и результатов измерения параметров клинических образцов, полученных в медицинских целях.

Руководство GUM является основополагающим документом высокого уровня, и в основном касается измерений хорошо определенных величин, таких как температура, масса, длина, радиоактивность. GUM требует установления источников неопределенности, оценки их значений, а также математической модели их взаимодействия для статистической оценки неопределенности результатов измерений.

Метод моделирования GUM не просто применить к медицинским лабораториям, потому что:

* пригодные с медицинской точки зрения аналиты, могут быть плохо определены
* методики измерений могут иметь недостаточную аналитическую селективность
* стандартные образцы и/или референтные методики измерений, подходящие для оценивания смещения, могут быть не доступны для медицинских лабораторий
* измерительные системы могут быть «закрыты» и не поддаваться статистическому оцениванию отдельных источников неопределенности.

**С.2 Практический подход к неопределенности измерения в медицинских лабораториях**

Некоторыми основными концепциями подхода GUM, применяемыми в данном руководстве, являются:

* определение величины, подлежащей измерению (измеряемая величина);
* «истинное значение измеряемой величины»– «истинное» считается избыточным и является теоретическим значением; предпочтительный термин «значение измеряемой величины»;
* признание того, что измеренное значение является оценкой значения измеряемой величины в следствии эффектов от непрецизионности, неполной поправки на смещение и неидеальной аналитической селективности;
* устранение известных значимых, с медицинской точки зрения, смещений;
* систематические и случайные неопределенности статистически оцениваются одинаковым образом;
* использование данных внутреннего контроля качества (IQC) для оценивания неопределённости измерения (MU);
* выражение неопределенности измерения в виде стандартного отклонения (SD) или относительного SD;
* оценка MU позволяет определить множество возможных значений, которые, считается, включают с заявленной вероятностью значение измеряемой величины.

**С.3 Значение измеряемой величины**

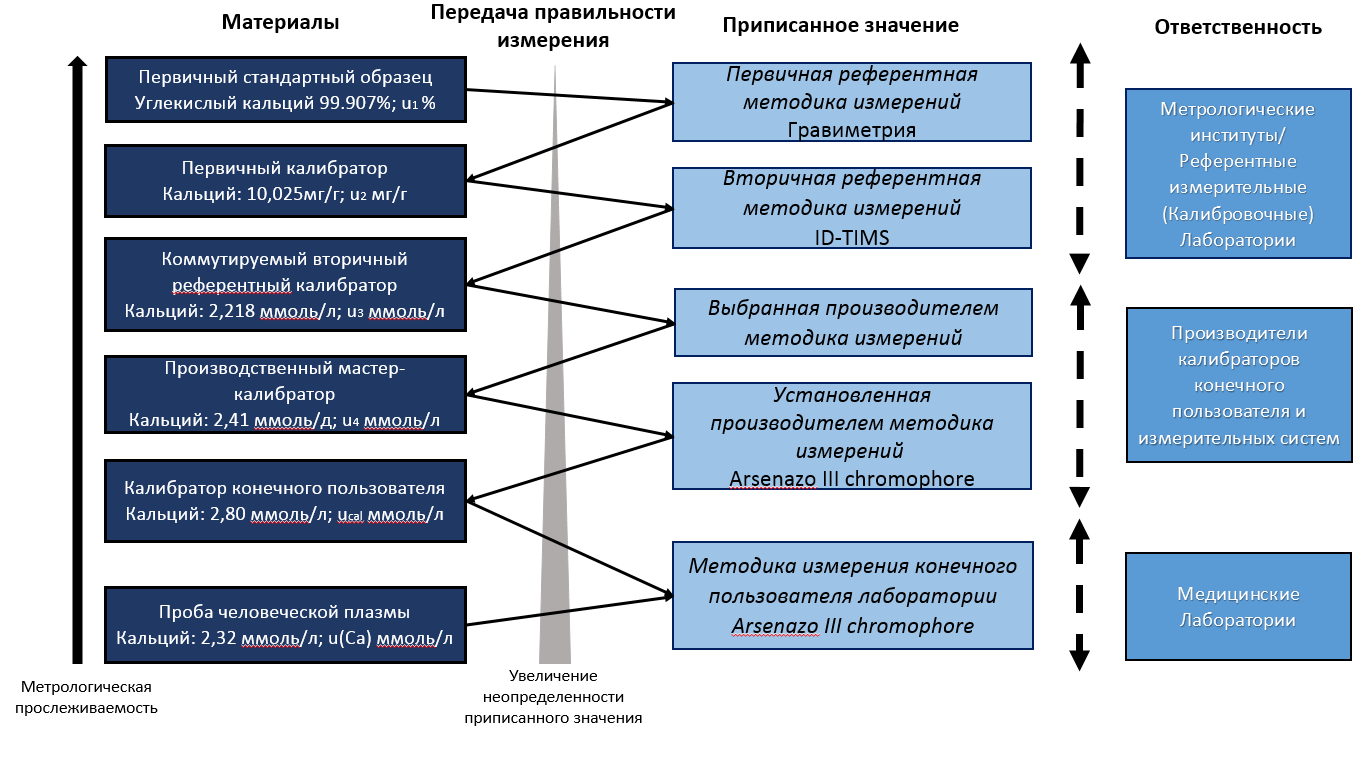
Так как значения погрешностей измерений не могут быть точно известны, то и значения измеряемых величин не могут быть известны точно, следовательно, все измеренные значения являются оценками. Оцененные значения не имеют практической пользы без некоторого количественного знания о их качестве. Для конкретной измеряемой величины, оценка MU может быть использована для определения интервала возможных значений данной величины (интервал охвата), с заданным уровнем доверия. Большинство медицинских лабораторных измерений параметров клинических проб выполняются однократно, и, следовательно, измеренное значение считается приемлемой оценкой значения измеряемой величины, а соответствующая оценка неопределенности является количественной мерой неопределенности относительно достоверности результата.

Более одного типа методик измерений могут быть доступны для одной и той же измеряемой величины, поэтому наилучшая оценка значения измеряемой величины и ширина интервала охвата могут различаться между различными методиками измерений в зависимости от метрологической прослеживаемости калибратора конечного пользователя, а также в зависимости от аналитических характеристик каждой из методик измерения. Такие различия могут быть относительно небольшими, если результаты, полученные с помощью разных методик измерения, имеют метрологическую прослеживаемость к одной и той же единице измерения СИ. Но большие различия могут возникать, если прослеживаемость результата ограничена прослеживаемостью к условным произвольным единицам измерения или внутренними методиками производителя или, если коммутативность стандартного образца отсутствует. Поэтому при определении измеряемой величины важно указывать методику измерения, которая будет применяться.

**С.4 Неопределенность значений, присвоенных калибраторам конечного пользователя** ()

Значения измеряемой величины, приписанные калибраторам для методик измерений, реализуемым конечным пользователем, прослеживаются к определенному стандартному образцу или к референтной методике измерения. Некоторые такие основы для сравнения метрологически прослеживаемы к единицам измерения СИ, имеющим наивысший метрологический уровень, а другие прослеживаемы к общепризнанным стандартным образцам метрологически более низкого уровня (не единицам СИ), или к общепринятым референтным методикам измерений. В настоящее время не для всех измеряемых величин существуют такие основы для сравнения, в этом случае калибраторам присваиваются значения с помощью внутренних методик производителя, для которых может отсутствовать «дальнейшая (до следующего метрологического уровня)» прослеживаемость. Однако, все приписанные значения калибратора конечных пользователей имеют неопределенность, которая дает вклад в общую неопределенность результата измерения.

Приписывание значений калибраторам конечного пользователя требует передачи правильности от соответствующего стандартного образца или референтной методики измерений с помощью одной или более промежуточных методик измерений (калибровочная иерархия), каждый шаг которой требует калибровку и присвоение значения (Рисунок С.1). Такие иерархии могут состоять из нескольких шагов, если основа для сравнения наиболее высокого уровня прослеживается к СИ, или из меньшего количества шагов, если значения калибратора приписываются производителем, использующим внутренние методики. Присвоенные значения, даже стандартных образцов наивысшего уровня, имеют соответствующие неопределенности, в которые каждый промежуточный калибровочный шаг вносит дополнительную неопределенность. Полное описание требований для метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам конечного пользователя, приведены в ISO 17511.



**Рисунок С.1– пример калибровочной иерархии для измеряемой величины с полной метрологической прослеживаемостью к единице СИ**

Рисунок С.1 показывает типовые источники неопределенности в тех случаях, когда приписанное значение измеряемой величины калибратора конечного пользователя прослеживается к единицам СИ. Калибровочная иерархия состоит из первичных эталонов твёрдых кристаллических материалов с прослеживаемым к СИ значением массовой доли для карбонада кальция и соответствующей *u*, обусловленной первичными аналитическими химическими методами для ее определения и чистоты (*u1*). Первичный калибратор содержит 10% раствор азотной кислоты первичного материала, а последующие калибраторы являются матрично-подходящими биологическим пробам (человеческой плазме). Каждый следующий шаг калибровки/присвоения значения в иерархии вносит дополнительную неопределенность в значение, окончательно присвоенное калибратору конечного пользователя (*ucal*). Если основа для сравнения высшего уровня недоступна, производитель может приписать значения калибратора, используя внутренние методики измерения, в этом случае калибровочная иерархия, как правило, короче. ID-TIMS, Термическая масс-спектрометрия с изотопным разбавлением.

**С.5 Оценивание неопределенности поправки на смещение** ()

**С.5.1 Обзор ключевых концепций и процессов**

В случаях, когда медицинская лаборатория вносит поправку на известное смещение (если это допустимо по местным правилам), вычисление оценки суммарной MU должно учитывать неопределенность поправки, () (см. 6.6).

Неопределенность поправки на смещение, , состоит из:

* неопределенности опорного значения, (из сертификата на стандартный образец) для стандартного образца, используемого медицинской лабораторией для оценивания смещения
* SD- стандартного отклонения (неопределенности) среднего значения для стандартного образца, полученного в условиях повторяемости по методике лаборатории, SDmean.

Если бы исследование в условиях повторяемости было проведено много раз, то, как правило, были бы получены слегка отличающиеся средние значения для стандартного образца; следовательно, среднее значение содержит неопределенность. Это необходимо для количественного определения неопределённости как SD, то есть ожидаемой дисперсии среднего значения. Вместо проведения такого непрактичного исследования, стандартная неопределённость среднего опорного значения (SDmean) может быть определена с помощью единичного исследования в условиях и вычислена по Формуле (С.1):

SDmean=SD /√*n* (C.1)

где

SD = стандартное отклонение повторных измерений стандартного образца;

*n* = количество полученных значений.

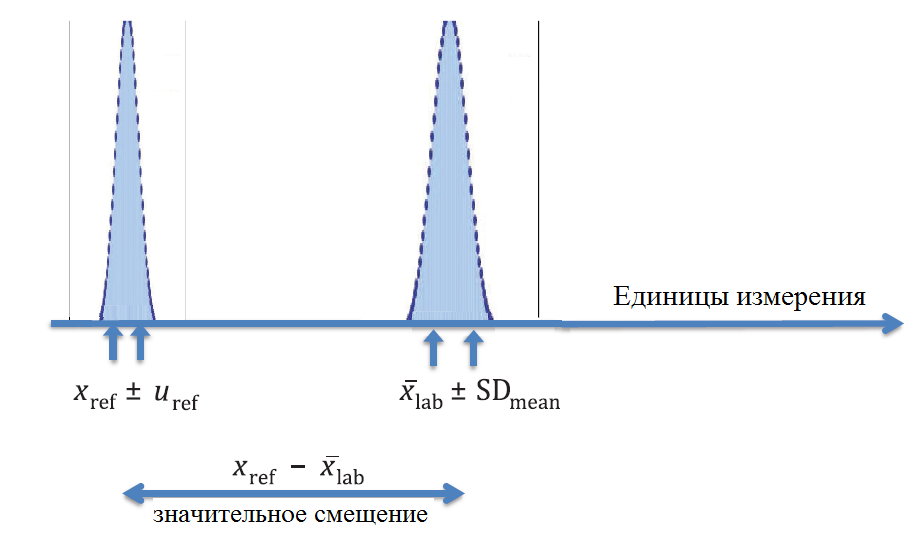
Затем неопределенность смещения, , рассчитывается суммированием дисперсий двух составляющих неопределенности по Формуле (С.2):

 (C.2)

где = неопределенность опорного значения, полученная из сертификата на стандартный образец.

В целом, процесс оценивания  далее проиллюстрирован на Рисунке С.2 и С.3.

Рисунок С.2 изображает отношение между приписанным значением измеряемой величины в стандартном образце и средним значением, полученным в условиях прецизионности, для измеряемой величины данного стандартного образца с применением лабораторной методики измерения конечного пользователя.



**Рисунок С.2- Оценивание неопределенности поправки на смещение: оценивание смещения, и SDmean стандартного образца**

**Примечания к Рисунку С.2**

****, = установленные значения измеряемой величины и соответствующая *u* для стандартного образца

****, SDmean = среднее значение и стандартное отклонение среднего значений измеряемой величины для стандартного образца, полученные в условиях прецизионности с применением лабораторной методики измерения конечного пользователя.

Bias = **-**

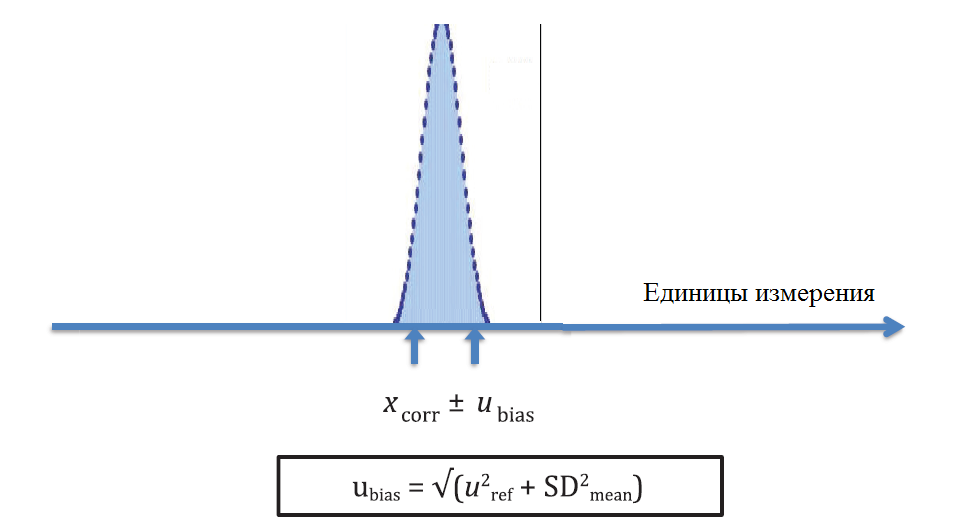
SDmean  = SD/√*n*

где

SD = стандартное отклонение повторяемости данных;

*n* = количество значений повторяемости.

Рисунок С.3 показывает, как рассчитывается после того, как было определено скорректированное значение () стандартного образца.



**Рисунок С.3- оценивание неопределенности поправки на смещение: вычисление для скорректированного значения стандартного образца**

**Примечания к Рисунку С.3**

 = пересмотренное значение после введения поправки на значимое смещение;

 получено из сертификата производителя на стандартный образец

SDmean определено, как описано выше.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Там, где смещение должно быть оценено с использованием основ для сравнения отличных от стандартных образцов высшего уровня, например, в схеме EQA, могут быть доступны не все данные, необходимые для полноценной оценки ****.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Некоторые национальные законодательства требуют, чтобы методики измерений были выполнены точно в соответствии с инструкциями производителя и, следовательно, могут запрещать медицинским лабораториям уточнять значения калибратора конечного пользователя или использовать поправочные коэффициенты с целью устранения значимых с медицинской точки зрения смещений измерений.

**С.5.2 Принятие решений в случае, если оцененное смещение значимо**

Установление того, должна или нет поправка на известное смещение быть учтена в целом для оценки неопределенности измерения, начинается с определения статистической значимости наблюдаемого смещения. Даже если смещение является статистически значимым, конечная оценка значимости какой-либо поправки на смещение должна быть основана на ее влиянии на медицинскую интерпретацию результатов измерений.

Оценка смещения считается статистически значимой, если (по Формуле (С.3):

**|-| >** 2**** (С.3)

где

**** опорное значение аналита Y для конкретного клинического образца si;

****среднее значение для аналита Y в клинических образцах si с применением лабораторной измерительной системы

**** неопределенность оцененного смещения между ****и.

ПРИМЕР

Коммутативный сертифицированный стандартный образец (CRM) был использован для оценки смещения измерительной системы в одиночной лаборатории для оценивания молярной концентрации аналита Y в плазме.

Приписанное значение CRM аналита Y:4,15 ммоль/л

(*y*): 0,040 ммоль/л

Значение (*y*) было получено из сертификата производителя материала CRM. Стоит отметить, что сертификаты CRM обычно указывают неопределенность, как расширенную неопределенность *U,* в этом случае значение из сертификата стоит разделить на значение, указанное для *k.*

Лабораторная методика: CRM измеряется 10 раз (т.е., n=10) для аналита Y в условиях повторяемости

* CRM среднее значение ()= 3,72 ммоль/л
* =0,11 ммоль/л (где - стандартное отклонение измерительной системы в условиях повторяемости с n=10 повторных измерений)
* SDmean = /√n = 0,11/√10 = 0,034 785 = 0,035 ммоль/л (см. раздел 3.37)

Стандартная неопределенность оцененной поправки на смещение (****) рассчитывается путём объединения двух компонентов неопределенности (= 0,040 и SDmean = 0,035), выраженных как дисперсия по Формуле (С.4):

 (C.4)

ммоль/л

Смещение= **-=** 4,15-3,72=0,43 ммоль/л (*k*= 2 ≈ 95% уровень доверия)

Исследование: статистически значимые смещения присутствуют, когда **-≥** 2**=** 2 ˟ 0,053 ммоль/л или ≥0,11 ммоль/л. Смещение = **-=** 0,43 ммоль/л, т.е ≥ 0,11 ммоль/л, в таком случае является статистически значимым.

– % Смещение = (0,43 ммоль/л / 4,15 ммоль/л) ˟ 100 = 10,4%

– % = (0,053 009 ммоль/л / 0,43 ммоль/л) ˟ 100 = 12,327 67 = 12,3%

Основываясь на статистической значимости поправки на смещение,, должна быть учтена для внутрилабораторной оценки *u*(*y*) и рассчитана по Формуле (С.5):

*u*(*y*) =  (C.5)

где

 = (0,053 009)2 = 0,002 810;

*ucal* предоставлена производителем калибратора, используемым для лабораторной измерительной системы для аналита Y;

*uRw* определена лабораторией на основании долгосрочных данных IQC.

Как ранее было установлено, окончательное установление значимости какого-либо компонента неопределенности и решение в отношении их включения в лабораторную оценку *u*(*y*) должны быть основаны на влиянии компонента неопределенности на медицинскую интерпретацию финальных результатов измерений.

**С.5.3 Неполные данные для оценивания **

Для некоторых доступных стандартных образцов приписанные значения не сопровождаются установленными неопределенностями. В таких случаях, ****может быть ограничена неопределенностью среднего значения стандартного образца, полученного лабораторией в условиях повторяемости, и, следовательно, является заниженной.

**С.5.4 Неопределенность значений измеряемой величины с учётом поправки на смещение,** *u*(*y*corr)

Если абсолютное значение применяется как поправочный член на интервале измерений, тогда:

*u*(*y*corr) = 

Если применяется пропорциональный поправочный коэффициент смещения, тогда относительные стандартные неопределенности должны быть использованы для вычисления *u*(*y*corr).

**С.6 Рабочие примеры поправок на смещения** ()

**С.6.1 Пример 1– Оценивание  при поправке на смещение с использованием коммутативного сертифицированного стандартного образца (CRM)**

Наличие недопустимого с медицинской точки зрения, смещения, обнаружено с помощью отчётов EQA. Следовательно, смещение методики измерения оценивается путем измерения коммутативного CRM в условиях повторяемости. Среднее значение смещения по отношению к приписанному значению CRM (среднее смещение = ****) будет иметь неопределенность (), включающую неопределенность , например *U* (полученную из сертификата на CRM0, и стандартную погрешность среднего (SDmean)  (см. С.5.1). Таблица С.1 представляет детальный анализ и вычисления для данного примера.

ПРИМЕЧАНИЕ Эксперимент, описанный в этом примере, может быть выполнен только тогда, когда известно, что CRM коммутативен с биологическими пробами.

**Таблица С.1– Оценивание при введении поправки на смещение с CRM**

|  |  |
| --- | --- |
| **Компонент (аналит):** | **Натрий** |
| Измеряемая величина | Количество концентрации натрия в сыворотке / плазме / моче |
| Метод измерения | Натрийселективный электрод (ISE) – ингридиент ISE метода |
| Методика измерения | Инстумент, реагент, калибратор: Производитель X Pty Ltd. |
| Единица измерения | ммоль/л |
| Вторичный референтный калибратор | Сертифицированный стандартный образец CRM – X Метрологического Института |
| Прослеживаемость калибратора конечного использования | Прослеживаемость к СИ – заявление производителя |
| Приписанное значение CRM ±*U* (crm). | 141,8 ± 0,90 ммоль/л (k=2; ≈ 95% уровень доверия) |
| *u*(crm) | 0,90/2 = 0,450 00 ммоль/л |
| *ucal(от производителя калибратора)* | 0,63 ммоль/л |
| *uRw (из лабораторного IQC при длительном исследовании)* | 0,85 ммоль/л |
| **Оценивание смещения** |  |
| CRM повторные измерения (условия повторяемости) | *n*=10 |
| , ± SD | 143,4 ± 0,65 ммоль/л |
| Смещение ; % смещение | |141,8 -143,4| = 1,6 ммоль/л; (1,6/141,8) × 100 = 1,128 35 = 1,1 % |
| SDmean | 0,65/√10 = 0,205 55 = 0,206 ммоль/л |
| **=**√[u2(crm)+SD2mean] | **=**√(0,450 002 + 0,205 552) = 0,494 72 = 0,49 ммоль/л |
| Расширенная неопределенность смещения, , k=2 | 0,494 72 × 2 = 0,989 45 = ±0,99 ммоль/л |
| Значение смещения ± | 1,6 ± 0,99 ммоль/л (k=2; ≈95 % уровень доверия) |

Значение смещения (1,6 ммоль/л) больше, чем  (0,99 ммоль/л), из чего следует, что лаборатория приняла решение скорректировать результаты на -1,1% с помощью программного обеспечения оборудования.

Тогда *u*(Na)= √(**++**) = √(0,632 + 0,494 722 +0,852) = 1,167 97 = 1,2 ммоль/л; и *U*(Na)= 2,335 93 = 2,3 ммоль/л (*k*=2; ≈95 % уровень доверия).

% *U*(Na) = (2,335 93/141,8) × 100 = 1,647 34 = 1,6%; *k*=2; ≈95 % уровень доверия.

Подходящий стандартный образец или референтная методика зачастую недоступны для оценивания смещений, в таких случаях введение поправки не представляется возможным.

ПРИМЕЧАНИЕ Для случаев, когда стандартный образец доступен с приписанным значением в произвольных единицах, например, в Международных Единицах, но без указания неопределенности и, если значимое смещение определено и скорректировано, то неопределенность поправки на смещение может быть рассчитана лишь частично. Доступная информация обычно ограничена стандартной погрешностью среднего значения (SDmean) стандартного образца, полученного лабораторией, проводящей исследование с собственной измерительной системой в условиях повторяемости, в этом случае оценка может быть занижена. Рекомендуется осторожность, так как коммутативность некоторых эталонных материалов не доказана.

**С.6.2 Пример 2– Оценивание неопределенности, включающей поправку на смещение и долгосрочную прецизионность по двум партиям материала IQC**

В данном примере, отчеты EQA по окончанию цикла указали, что предположительно методика измерений имела постоянное недопустимое, с медицинской точки зрения, смещение. Данное смещение было подтверждено исследованием повторяемости, с использованием коммутативного CRM с подходящей матрицей, из которого были получены оценка смещения и неопределенность значения смещения (). Был введён коэффициент пропорциональной коррекции, %. Долгосрочные условия прецизионности включали одну смену партий калибратора и реагентов (обоих) и одно изменение в партии IQC.

*Замена партии калибратора*: Изменение приписанного значения было в пределах спецификации, и то же значение *ucal* было предоставлено для старой и новой партий*.* Эти условия позволили обработать данные IQC при замене, как единую выборку, поэтому небольшие изменения в значениях IQC обрабатываются, как случайная погрешность.

*Замена партии реагента:* До ввода в эксплуатацию новой партии реагентов лаборатория продемонстрировала, что для группы параметров биологических проб и для двух уровней IQC, полученных с использованием старой и новой партий реагентов, результаты существенно не изменились, что позволяет обрабатывать данные IQC, как единую выборку.

*Замена партии IQC:* Поскольку среднее значение двух партий значительно отличается, важно, чтобы изменение абсолютных значений не учитывалось при вычислении SD. Поэтому данные IQC должны обрабатываться отдельно для каждой партии IQC для объединения их индивидуальных неопределенностей.

Таблица С.2 показывает детальный анализ и вычисления для данного примера.

**Таблица С.2 – Оценивание неопределенности, включающее поправки на смещение и долгосрочную прецизионность в условиях двух партий материала IQC. [33]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компонент (аналит):** | **Креатинин** | |
| Измеряемая величина | Количество концентрации натрия в сыворотке / плазме / моче | |
| Метод измерения | Ферментативное превращение креатинина с образованием хромогена | |
| Методика измерения | Реагенты, калибратор, измерительные приборы: Производитель X Pty Ltd. | |
| Единица измерения | ммоль/л | |
| Прослеживаемость калибратора | Прослеживаемость к СИ | |
| Приписанное значение калибратора ±U | 345,0 ± 3,24 ммоль/л (k=2; ≈ 95% уровень доверия) | |
| *ucal* | 3,24/2=1,62 ммоль/л | |
| **Оценивание смещения** |  | |
| Матрично-подходящий CRM (CRM 365, НМИ) в условиях повторяемости | | |
| Значение CRM ±U (сертификата поставщика) | 72,9 ± 1,61 ммоль/л; *k*=2; ≈ 95% уровень доверия | |
| *u*(crm) | 1,61/2=0,805 ммоль/л | |
| Условия повторяемости CRM | | |
| *N* | 10 | |
| , ± SD | 80,1 ммоль/л; 1,10 ммоль/л | |
| SDmean | 1,1√10=0,347 85 = 0,35 ммоль/л | |
| Смещение | 80,1-72,9=7,2 ммоль/л; (7,2/72,9) × 100 = 9,876 54 = 9,9% | |
| **=**√[u2(crm)+SD2mean] | √(0,8052+0,347 852) = 0,876 94 = 0,88 ммоль/л | |
| , k=2 | 1,753 88 = 1,75 ммоль/л; (1,738 8/72,9) × 100 = 2,405 87 = 2,4% | |
| Оценка значения смещения и | 7,2 ± 1,75 ммоль/л; *k*=2; ≈ 95% уровень доверия  Смещение >> 2 (статистически и медицински- значимые)  Действие: применить поправочный коэффициент – 9,9% к результатам. Включить в вычислении суммарной % *U*(crea) применяемой к человеческим пробам. | |
| **Долгосрочная прецизионность** | | |
| IQC | Уровень 1 | Уровень 2 |
| Наблюдаемый интервал: ммоль/л | <250,0 | ≥250,0 |
| IQC партия 1 | 22 января 2015- 09 августа 2016 | 22 января 2015- 09 августа 2016 |
| *N* | 2478 | 2473 |
| Среднее, ммоль/л | 70,2 | 517,1 |
| *uRw ,* ммоль/л | 1,44 | 5,87 |
| *u*(crea)= √() ммоль/л | =√(0,876 942+1,622+1,442)= 2,338 17= 2,34 | =√(0,876 942+1,622+5,872)= 6,152 26= 6,15 |
| % | (2,338 17/70,2) × 100 = 3,330 73 = 3,3 % | (6,152 26/517,1) × 100 = 1,189 76 = 1,2 % |
| IQC партия 2 | 09 августа 2016- 14 апреля 2017 | 09 августа 2016- 14 апреля 2017 |
| *N* | 1 761 | 1 764 |
| Среднее, ммоль/л | 79,7 | 569,6 |
| *uRw ,* ммоль/л | 1,39 | 5,25 |
| *u*(crea)= √() ммоль/л | =√(0,876 942+1,622+1,392)= 2,307 71= 2,31 | =√(0,876 942+1,622+5,252)= 5,563 80= 5,56 |
| % | (2,307 71/79,72) × 100 = 2,894 77 = 2,9 % | (5,563 80/569,6) × 100 = 0,976 79 = 0,98 % |
| **Объединенная средняя неопределенность (невзвешенная)** | | |
| **Компонент (аналит)** | **Креатинин** | |
| Сводная средняя стандартная неопределенность *u*(crea)= √[*u2*(crea) партия 1]+[ *u2*(crea) партия 2/2] | √[(2,338 172+2,307 712)/2]  *u*(crea)=2,322 99= 2,3 ммоль/л | √[(6,152 262+ 5,563 802)/2]  *u*(crea)=5,865 41= 5,9 ммоль/л |
| % | √[(3,330 732+2,894 772)/2]=3,120 37=3,1% | √[(1,189 762+0,976 792)/2]=1,088 50=1,1% |
| Допустимый максимум % *u*rel(crea), основанный на 6% внутри-индивидуального биологического изменения (% CVw) для креатинина сыворотки крови | Желаемая характеристика (спецификация)= 0,5× % CVw = ≤3%  Оптимальная характеристика (спецификация): ≤1,5% | |
| Замечания об оцененной неопределенности | на границе, если сравнивались с желаемым качеством | в пределах оптимальной спецификации качества |
| %*U*(crea), k=2, ≈95% уровень доверия | 3,120 37%×2=  6,240 75 = 6,2% | 1,088 50%×2=  2,177 00 = 2,2% |
| Применение к результатам пациентов | ±6,2% (≈95% уровень доверия) | ±2,2% (≈95% уровень доверия) |

**С.7 Пример прямого вычисления оцененной относительной неопределенности**

Пример для вычисления молярной концентрации измеряемой величины по поглощающей способности, в случае, когда поглощающая способность пропорциональна концентрации в интервале измерения, показан ниже.

При измерении молярной концентрации, отклик измерительной системы может быть пропорциональна концентрации измеряемой величины, например, как установлено законом Бирса для светопоглощения.

Простое определение концентрации, *С*, выполняется при сравнении поглощающей способности, *А*, калибратора и пробы. Два набора измерений выполняются с пропорциональностью между концентрацией и поглощающей способностью, например, две формулы с *k* в качестве фактора пропорциональности:

****

****

Концентрация пробы в таком случае может быть рассчитана по Формуле (С.6):

**** (С.6)

В данном мультипликативном выражении концентрация калибратора может рассматриваться как независимая от определений отклика, что делает возможным разделение соответствующих дисперсий при вычислении неопределенности. Однако, присутствует сильная ковариация между независимыми определениями для проб и калибраторов, которые не могут быть легко разделены.

Таким образом, соответствующие вклады в неопределенность могут быть легко разделены как следует из формулы (С.7), поскольку Формула (1) является мультипликативной:

**** (С.7)

где

 относительная неопределенность значения, установленного калибратором, рассчитанная как . Производитель калибратора обычно приводит расширенную неопределенность калибратора, *U*(cal), а также коэффициент охвата k, позволяющий найти из .

 относительная неопределенность отношения значения отклика пробы к значению отклика калибратора. Если материалы IQC, используемые для методики измерения, могут считаться репрезентативными для характеристик биологических проб (т.е. коммутатируемыми материалами), то относительная промежуточная прецизионность из материалов IQC, , может быть использована непосредственно для оценки (и, следовательно, для заменены) члена  в Формуле (C.7). Следовательно, вычисление относительной неопределенности концентрации пробы становится количественно определяемым по Формуле (C.8):

**** (С.8)

В завершении, абсолютная неопределенность может быть рассчитана путём умножения относительной неопределенности на измеренную концентрацию:****.

Таблица С.3 представляет заключение о компонентах относительной неопределенности и их соответствующих математических выражений для использования при вычислении суммарной относительной неопределенности в простой методике измерения на основе поглощения.

**Таблица С.3– Относительные вклады неопределенности в простой методике измерения на основе поглощения**

|  |  |
| --- | --- |
| **Компоненты относительной неопределенности и соответствующие математические выражения** | |
| Относительная неопределенность калибратора |  |
| Относительная неопределенность отклика, оцененная как относительная промежуточная прецизионность для измерений IQC |  |
| Суммарная относительная неопределенность |  |