

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського
«Харківський авіаційний інститут»

Факультет радіоелектроніки, комп'ютерних систем та інфокомунікацій

Кафедра радіоелектронних та біомедичних комп'ютеризованих засобів і
технологій

Пояснювальна записка до кваліфікаційної роботи

магістр

(освітньо-кваліфікаційний рівень)

на тему «Розробка алгоритму оцінки невизначеності лабораторно-
діагностичних досліджень»

ХАІ.502.564М.23О.163.0701167ПЗ

Виконав: студент 2 курсу групи №564М
Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія
Спеціальність 163 Біомедична інженерія
Освітня програма «Біомедична
інформатика та радіоелектроніка»

(код і найменування напрямку підготовки)

Новіков С. С.

(прізвище й ініціали студента)

Керівник: Довнар О. Й.

(прізвище й ініціали)

Рецензент: Косуліна Н. Г.

(прізвище й ініціали)

Харків – 2023

Міністерство освіти і науки України
Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського
«Харківський авіаційний інститут»

Факультет радіоелектроніки, комп'ютерних систем та інфокомунікацій
(повне найменування)

Кафедра радіоелектронних та біомедичних комп'ютеризованих засобів і технологій
(повне найменування)

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія

Спеціальність 163 Біомедична інженерія
(код та найменування)

Освітня програма Біомедична інформатика та радіоелектроніка
(найменування)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри

О. В. Висоцька

(підпис)

(ініціали та прізвище)

«10 ___» 10 _____ 2023 р.

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ МАГІСТРА

Новіков Станіслав Сергійович

(прізвище, ім'я та по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи Розробка алгоритму оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень керівник кваліфікаційної роботи к.т.н., доц. Довнар О.Й.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом Університету № 1873а -уч від «10» жовтня 2023 року.

2. Термін подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 12.01.2024 р.

3. Вихідні дані до роботи Результати інструментальних досліджень лабораторних показників, дінні внутрішньолабораторного контролю якості, статистичні методи

4. Зміст пояснювальної записки (перелік завдань, які потрібно розв'язати)

4.1 Аналітичний огляд методів та засобів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень.

4.2 Розробка алгоритму розрахунку невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень

4.3 Експериментальна перевірка запропонованого алгоритма оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень

4.4. Дослідження факторів, які впливають на оцінку невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень із використанням діаграми Ісікави.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
 5.1 Схема понять, пов'язаних із невизначеністю вимірювань (плакат, арк. А4).
 5.2 Графічна структура розрахунку невизначеності (плакат, арк. А4).
 5.3 Схема алгоритму оцінки невизначеності при виконанні досліджень (плакат, арк. А4).
 5.4 Діаграма Ісікави аналізу джерел невизначеності вимірювання (плакат, арк. А4).

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Усі розділи	Довнар О. Й., доцент каф. 502	10.10.23	10.01.24

Нормоконтроль _____ В. М. Олійник «12» _____ 01 _____ 2024 р.
 (підпис) (ініціали та прізвище)

7. Дата видачі завдання «10» жовтня 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Отримання завдання.	10.10.23	
2	Аналітичний огляд методів та засобів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень	11.10.23-31.10.23	
3	Розробка алгоритму оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень	1.11.23 – 17.11.23	
4	Експериментальна перевірка запропонованого алгоритму оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень	18.11.23 – 05.12.23	
5	Дослідження факторів, які впливають на оцінку невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень із використанням діаграми Ісікави	06.12.23 – 21.12.23	
6	Оформлення графічних матеріалів та креслеників.	22.12.23 – 17.01.24	
7	Передзахист та усунення недоліків.	18.01.24 – 19.01.24	
8	Захист роботи.	20.01.2024	

Здобувач вищої освіти

_____ С. С. Новіков
 (підпис) (ініціали та прізвище)

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ О. Й. Довнар
 (підпис) (ініціали та прізвище)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка: 89 стор., 16 рис., 8 табл., 7 дод., 39 джерел.

ДІАГРАМА ІСІКАВИ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНІ, КОЕФІЦІЄНТ ОХОПЛЕННЯ, НЕВИЗНАЧЕНІСТЬ РОЗШИРЕНА, НЕВИЗНАЧЕНІСТЬ СТАНДАРТНА.

Об'єкт дослідження – оцінка невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень.

Предмет дослідження – методи та засоби визначення та розрахунку невизначеності вимірювань при виконанні лабораторно-діагностичних досліджень.

Мета роботи – розробка алгоритму визначення та розрахунку невизначеності вимірювань при виконанні лабораторних досліджень.

Методи дослідження – статистичні методи аналізу даних, об'єктно-реляційна методологія розробки алгоритму.

Лабораторно-діагностичні дослідження відіграють важливу роль у забезпеченні якості діагностики захворювань, моніторингу стану пацієнта та контролю за призначеним лікуванням в закладах охорони здоров'я. Якість лабораторних досліджень є базовою вимогою забезпечення якості хімічного аналізу, створена система стандартизації фармацевтичної продукції, що є важливою вимогою глобальної торгівлі та міжнародної інтеграції.

В роботі представлено аналітичний огляд методів та засобів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень, докладно розглянуто схему понять, пов'язаних із невизначеністю вимірювань, представлено графічну структуру розрахунку невизначеності та алгоритм оцінки невизначеності при виконанні лабораторно-діагностичних досліджень, а також подано діаграма Ісікави, що включає аналіз джерел невизначеності вимірювання при виконанні лабораторно-діагностичних досліджень.

ABSTRACT

Explanatory note: 89 p., 16 pict., 8 tabl., 7 app., 39 ref.

COVERAGE COEFFICIENT, EXTENDED UNCERTAINTY, ISHIKAWA DIAGRAM, LABORATORY DIAGNOSTIC STUDIES, STANDARD UNCERTAINTY.

The object of research is the assessment of laboratory and diagnostic investigations uncertainty

The subject of research is the methods and means of determining and calculating of the measurements uncertainty in laboratory diagnostic research.

The aim of research is to develop an algorithm for determining and calculating of the measurements uncertainty during laboratory diagnostic investigations.

Methods of research are statistical methods of data analysis, object-relational algorithm development methodology.

Laboratory-diagnostic researches plays an important role in ensuring the quality of diseases diagnosis, monitoring the patient's condition and monitoring the prescribed treatment in health care institutions.

There are presented an analytical overview of the methods and means of assessing of the laboratory-diagnostic investigations uncertainty, the scheme of concepts related to the of measurements uncertainty is considered in detail. The graphic structure of uncertainty calculation and the algorithm of uncertainty assessment in the performance of laboratory-diagnostic research are presented. The Ishikawa diagram is presented, which includes analysis of sources of measurement uncertainty in performing laboratory-diagnostic investigations.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ	7
ВСТУП	9
1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД МЕТОДІВ ТА АЛГОРИТМІВ ОЦІНКИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	12
1.1 Особливість клінічної лабораторної діагностики та основні напрямки досліджень у ній	12
1.2 Методи та засоби клінічної лабораторної діагностики	14
1.3 Стандартизація виконання лабораторних досліджень	21
1.4 Аналітичний огляд підходів, методів, алгоритмів та засобів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень	29
2 РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	42
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПЕРЕВІРКА ЗАПРОПОНОВАНОГО АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	58
4 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОЦІНКУ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ДІАГРАМИ ІСІКАВИ	72
ВИСНОВКИ	84
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ	85
ДОДАТОК А	90
ДОДАТОК Б	92
ДОДАТОК В	94
ДОДАТОК Г	96
ДОДАТОК Д	97
ДОДАТОК Е	100
ДОДАТОК Ж	102

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ

БО	– біологічний об'єкт;
ВЛКЯ	– внутрішньолабораторний контроль якості;
ЗВТ	– засоби вимірювальної техніки;
КДЛ	– клініко-діагностична лабораторія;
КМ	– контрольний матеріал;
МЛ	– медична лабораторія;
НВ	– невизначеність вимірювання;
СМЯ	– система менеджменту якості;
CRM	– certified reference material, сертифікований референтний матеріал;
CV	– coefficient of variation, коефіцієнт варіації або відносне стандартне відхилення;
GUM	– Guide Uncertainty measurement, керівництво з вимірювання невизначеності;
SD	– standart deviation, стандартне відхилення;
TE	– total error, загальна помилка
bias,%	– зсув (оцінка систематичної похибки), $bias, \% = \frac{y - y_{ref}}{y_{ref}} \times 100\%$, де y_{ref} – опорне значення величини y ;
\bar{x}	– арифметичне середнє, $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$;
S	– вибіркве стандартне відхилення, $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$;
RMS_{bias}	– середньоквадратичне зміщення, $RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n bias_i^2}{n}}$;
RSD,%	– відносне стандартне відхилення, $RSD, \% = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$;
$RSD_w, \%$	– відносне стандартне відхилення в умовах внутрішньолабораторної відтворюваності;
S_w	– стандартне відхилення в умовах внутрішньолабораторної

відтворюваності

$u(x)$ – індивідуальний компонент невизначеності, що пов'язаний з фактором x ;

$u_c(y)$ – сумарна стандартна невизначеність величини y ;

$U(y)$ – розширена невизначеність величини y . $U = k \times u_c(y)$,
де k – коефіцієнт охоплення, що для рівня надійності приблизно 95% дорівнює 2.

ВСТУП

Актуальність роботи. Проблема оцінки та забезпечення якості лабораторних досліджень є складною і включає як загальносистемні аспекти, що пов'язані з визначенням та управлінням якістю в медицині, так і специфічні, які є специфічними для лабораторної медицини. Стандартизації та забезпеченню якості лабораторних досліджень присвячено численні дослідження і керівництва за кордоном, але в нашій країні здебільшого відсутні доступні джерела інформації щодо управління якістю в лабораторній медицині.

Разом із тим, узгодження законодавства України із міжнародними стандартами щодо якості та точності виконання лабораторних досліджень, технічне переоснащення медичних лабораторій, розширення номенклатури лабораторних досліджень, що тягне за собою вимоги до підготовки персоналу лабораторій, необхідність у доступних, чітких і зрозумілих алгоритмах щодо використання статистичних методів дослідження в лабораторній медицині, в тому числі, алгоритмів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень. На даний час відсутній єдиний інтегрований підхід до вирішення цього питання, що зумовлює актуальність цього дослідження. моніторинг стану пацієнта.

На підставі комплексного аналізу всіх складових якості клінічних лабораторних досліджень необхідно розробити заходи щодо його забезпечення на регіональному рівні з урахуванням методології системного підходу.

Невизначеність залишається важливим фактором, що впливає на процес прийняття рішень у всіх галузях. Вона суттєво впливає на точність, чутливість та специфічність застосовуваних алгоритмів. Невизначеності виникають у процесі постановки та розв'язування задач медичних задач (діагностика, лікування, профілактика). Моделі, які описують перебіг захворювань та паталогічні процеси, повинні враховувати невизначеності

Тому тема роботи, яка спрямована на розробку алгоритму розрахунку стандартної та розширеної невизначеності при виконанні клініко-діагностичних досліджень, є актуальною науково-технічною задачею.

Робота виконана в Національному аерокосмічному університеті ім. М. Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут» на кафедрі радіоелектронних та біомедичних комп'ютеризованих засобів і технологій.

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є розробка алгоритму оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень.

Для досягнення поставленої мети в роботі необхідно вирішення наступних завдань:

- провести аналітичний огляд існуючих методів, алгоритмів та засобів оцінки невизначеності лабораторних досліджень.
- розробити алгоритм оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень;
- розробити структурну схему алгоритму розрахунку невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень;
- провести програмну реалізацію запропонованого технічного рішення.

Об'єктом дослідження є оцінка невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень.

Предметом дослідження є методи, алгоритми та засоби оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень.

Методи дослідження – статистичні методи аналізу даних, об'єктно-реляційна методологія розробки алгоритму..

Наукова новизна. Вперше розроблено алгоритм оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень, що базується на методах математичної статистики, дозволяє знизити зумовлені невизначеністю ризику, їх вплив на лабораторно-діагностичні дослідження, провести комплексні корегувальні дії, які спрямовані на поліпшення аналітичної якості цих досліджень

Практична цінність отриманих результатів полягає в тому, що впровадження результатів роботи дозволить уніфікувати роботу медичних лабораторій, що буде корисним при акредитації медичних лабораторій за стандартом ISO 15189 «Медичні лабораторії – Вимоги до якості та компетентності», в процесі клінічної інтерпретації результатів лабораторних досліджень користувачами лабораторної інформації, лікарями, а також в роботі медичних страхових компаній при оцінці сумісності результатів лабораторних досліджень, при уніфікації підходів оцінки якості лабораторного обладнання та методів дослідження.

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД МЕТОДІВ ТА АЛГОРИТМІВ ОЦІНКИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1.1 Особливість клінічної лабораторної діагностики та основні напрямки досліджень у ній

На сучасному етапі розвитку медицини значно зросла роль лабораторних досліджень у системі вимірювань, що спрямовані на здійснення профілактики та діагностики захворювань внутрішніх органів, а також контроль лікування та моніторинг стану пацієнта.

Узгодження законодавства України щодо точності виконання лабораторних досліджень із міжнародними стандартами, різке розширення номенклатури лабораторних досліджень, збільшення обсягу їх виконання, технічне переоснащення клініко-діагностичних лабораторій (КДЛ), використання в них сучасних лабораторно-діагностичних пристроїв, зміна самої методології та технології лабораторно-діагностичних досліджень (багато в чому пов'язане з широким застосуванням у лабораторіях сучасної вітчизняної та імпоротної вимірювальної апаратури), масовий випуск наборів реагентів, викликали нагальну потребу у широкому використанні статистичних методів дослідження в лабораторній медицині, розроблені нових алгоритмів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень.

Основне завдання клінічної лабораторної діагностики полягає у задоволенні потреб користувачів (лікарів-клініцистів та пацієнтів) у наданні якісної лабораторної інформації, що допоможе лікарю клініцисту в постановці діагнозу захворювання, лікуванні та моніторингу стану хворих, здійсненні профілактичних заходів [1].

Предметом клінічної лабораторної діагностики є вивчення закономірностей взаємозв'язків між фізіологічним та патологічним станом

організму, з одного боку, та зміною складу компонентів його клітин та біологічних рідин – з іншого; розробка методів об'єктивного дослідження клітинного та хімічного складу тканин, біологічних рідин та використання відомостей, отриманих за допомогою рекомендованих методів, для виявлення відхилень від норми; встановлення діагнозу, прогнозу захворювань, оцінка ефективності лікування, контроль за здійсненням медикаментозної терапії та профілактики розладів здоров'я.

Клінічна лабораторна діагностика включає різні види досліджень: біохімічні, морфологічні (цитологічні), мікробіологічні та ін. Оскільки лабораторні дослідження застосовуються у всіх галузях медицини, клінічна лабораторна діагностика характеризується багатопрофільністю.

Основними напрямками досліджень у клінічній лабораторній діагностиці є:

- вивчення особливостей зміни складу біологічних рідин та тканин, механізмів регулювання функцій організму при окремих захворюваннях (у тому числі при їх моделюванні на тваринах);

- встановлення біохімічних, гормональних, імунологічних, серологічних, гематологічних, коагулологічних, цитологічних та деяких інших критеріїв норми та патології для окремих форм захворювань;

- виявлення на основі вивчення обмінних процесів в організмі «метаболічних» факторів ризику, що відображають зниження стійкості людини до несприятливих впливів на неї зовнішнього, внутрішнього середовища та сприяють виникненню стану передхвороби;

- розробка способів запобігання переходу передхвороби у хворобу шляхом корекції порушених обмінних процесів в організмі;

- удосконалення та розробка нових методів клініко-лабораторного дослідження, які мають вищу аналітичну та діагностичну чутливість, специфічність, діагностичну ефективність, передбачувальную цінність позитивного та негативного результату тесту;

– подальше вдосконалення методології та технології здійснення контролю якості клінічних лабораторних досліджень [2].

1.2 Методи та засоби клінічної лабораторної діагностики

У клінічній лабораторній діагностиці зараз широко використовуються методи оптичного, іонометричного, імуноферментного, імунофлуоресцентного, радіоіммунного, генетичного, електрофоретичного, хроматографічного та інших видів аналізу; методи "сухої" хімії, технології автоматизованого виконання біохімічних, гематологічних, імунологічних досліджень [2, 3]. У більшості лікарень та поліклінік поряд із раніше відомою фотометричною апаратурою (типу ФЕК) застосовується і більш сучасна (автоматизовані фотометри), що дозволяє за лічені хвилини виконувати одиничні лабораторні дослідження, причому без використання агресивних рідин (кислот, лугів). У великих КДЛ лікувально-профілактичних установ використовуються спеціальні прилади для виконання лабораторних аналізів у повністю автоматизованому режимі.

Для виконання термінових, експресних досліджень біля ліжка хворого застосовують спеціальні індикаторні (сухі) смужки: при нанесенні на таку смужку краплі крові або сечі пацієнта відбувається характерна для захворювання зміна забарвлення індикаторної зони [3].

З усіх відомих методів аналізу у клінічній лабораторній діагностиці практичну основу становлять фізико-хімічні методи.

Це методи, що дозволяють вивчати будь-який біологічний матеріал, отриманий від хворого, у взаємозв'язку між хімічними, фізичними та фізико-хімічними його властивостями.

У роботі клініко-діагностичних лабораторій найчастіше використовуються оптичні методи аналізу:

- рефрактометрія;
- поляриметрія;

- фотометрія:
 - а) абсорбційна:
 - спектрофотометрія;
 - нефелометрія;
 - атомно-абсорбційна фотометрія;
 - б) емісійна:
 - флюориметрія;
 - полум'яна фотометрія;
- атомно-емісійний спектральний аналіз.

Оптичний кількісний аналіз заснований на реєстрації змін, що відбуваються з променем світла при проходженні через досліджуваний розчин:

- інтенсивності поглинання (абсорбційна фотометрія);
- світіння молекул та атомів речовини (флюориметрія, полум'яна фотометрія);
- величини відхилення монохроматичного світлового потоку від початкового спрямування його поширення (рефрактометрія).
- зміни кута обертання плоскополяризованого світла (поляриметрія).

У роботі клініко-діагностичних лабораторій використовуються такі види оптичних вимірювальних приладів:

- фотометри та спектрофотометри. Наприклад, аналізатор МБА-540 є сучасним програмованим фотометром (рис 1.1), призначеним для визначення біохімічних речовин крові, що дозволяє виконувати вимірювання оптичної щільності та концентрації на довжині хвилі 540 нм або 620 нм [4, 5];

- денситометри (сканування розділених на носіях і фракцій аналізованих речовин – білків, ліпопротеїнів (ЛП) та ін). Наприклад, EchoStation (рис. 1.2) – ультразвукова денситометрична станція нового покоління для визначення характеристик кісткової тканини, оцінки мікроархітекtonіки кістки та ризику переломів на основі сканування опорних

ділянок скелета: хребців поперекового відділу та проксимального відділу стегнової кістки [6].



а)



б)

Рис. 1.1. Фотометр MBA-540 фірми Meandr (а) та спектрофотометр серії Evolution фірми Termo Fisher Scientific (б)

Прилад оснащений конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц. Під час сканування візуалізується зона сканування з характеристиками радіочастотних сигналів.



Рис 1.2. Ультразвукова денситометрична станція EchoStation фірми Echolight (Італія)

– нефелометри та турбідиметри (визначення вмісту зважених в обсязі рідини частинок за інтенсивністю світлорозсіювання). Наприклад Weston Dickinson (рис 1.3) – це високоточний настільний вимірювач каламутності,

що використовується для визначення каламутності води та стічних вод з високою точністю як у полі, так і в лабораторії. Довжина хвилі падаючого випромінювання має становити 860 нм [7].



Рис 1.3. Нефелометр VECTON DICKINSON BD PHOENIXSPEC

Пристрій Turb® 430 IR від компанії WTW (рис.1.4) відповідає вимогам нефелометричного вимірювання при 90° блукаючому світлі для питної води з найвищою точністю, особливо придатною в діапазоні <math><1</math> НТУ, і, отже, підходить для аналізу води, контролю, палива, культури клітин, їжі та напоїв [8].



Рис 1.4. Портативний мутномір (нефелометр) Turb 430 IR

Діапазон вимірювань становить 0,02 -1100 NTU/FNU з автоматичним перемиканням діапазону вимірювань. Регульовані інтервали калібрування та GLP-сумісна документація Відповідає вимогам Фармакопеї 5.0.

Високоточні стандарти підтримують AMCO Clear® флюориметри (визначення концентрації складних органічних речовин (гормони, вітаміни та ін.) шляхом вимірювання інтенсивності флюоресценції). Наприклад флюориметр DeNovix DS-11 FX+ забезпечує кількісний аналіз білків і нуклеїнових кислот як у мікрооб'ємах, так і в кюветі (рис.1.5) [9]. Результати вимірювання відображаються на екрані, включаючи концентрацію, ступінь чистоти, тощо.



Рис. 1.5. Флюориметр DeNovix DS-11 FX+

– полум'яні фотометри (вимірювання світловипромінювання внесених до полум'я іонів металу). Наприклад полум'яний фотометр CL 378 – призначений для одночасного визначення натрію, калію, кальцію, літію та барію при однократній аспірації зразка з належним видаленням перешкод (рис.1.6) [10]. В біомедичних дослідженнях: Na і K в рідинах організму, Na, K Li електроліти у сироватці.



Рис 1.6. Полум'яний фотометр CL 378

– люмінометри (вимірювання кількості випромінюваного світла). Наприклад, System SURE Pluse – люмінометр нового покоління, призначений для моніторингу ступеня мікробіологічного забруднення поверхонь обладнання, критичних точок на виробництві, сировини та готової продукції, чистоти рук, виробничого приміщення, а також води та технологічних рідин (рис.1.7) [11].



Рис 1.7. Люмінометр Systemsure Plus

– атомні абсорбційні спектрофотометри (вимір монохроматичного світлового потоку атомами речовини, що знаходиться в розжареному газі).

Атомно-абсорбційний спектрофотометр AA-1800С широко застосовується в контролі якості, наукових дослідженнях, боротьбі з хворобами, охороні довкілля, сільському господарстві, хімічній промисловості (рис. 1.8) [12].



Рис 1.8. Атомно-абсорбційний спектрофотометр AA-1800С

Крім оптичних методів аналізу у сучасних клініко-діагностичних лабораторіях досить широко використовуються методи фракціонування компонентів біологічних рідин та тканин (хроматографія та електрофорез), а також імунологічні дослідження (імуноферментний, радіоімунологічний та імунофлюоресцентний аналізи).

З метою автоматизації та стандартизації лабораторних досліджень використовують напівавтоматичні та біохімічні аналізатори. Прикладом напівавтоматичного аналізатора може бути система Microlab 300 (рис. 1.9) [13].



Рис.1.9. Напівавтоматичний біохімічний аналізатор Microlab 300

Найбільш ефективними в медичних лабораторіях є автоматичні біохімічні аналізатори [14]. При використанні автоматичних біохімічних аналізаторів можливо виконувати дослідження таких біохімічних показників, як субстрати, ферменти, показники ліпідного обміну, електроліти, мікроелементи та ін., як це виконується, наприклад, в автоматичному біохімічному аналізаторі Mindray 240 (рис. 1.10) [15].

У сучасній медицині широко використовують гематологічні аналізатори. Принцип роботи даних пристроїв дозволяє отримувати точний результат при виконанні клінічного аналізу крові [3]. Сучасні апарати дозволяють оцінити більше 20 параметрів. Аналізатори крові відрізняються кількістю показників, що визначаються, продуктивністю, наявністю додаткових функцій та ін. [16].



Рис 1.10. Автоматичний біохімічний аналізатор Mindray BS-240

Сучасні гематологічні аналізатори надають можливість отримати графічне зображення співвідношення тромбоцитів та еритроцитів – гістограму.

1.3 Стандартизація виконання лабораторних досліджень

Стандартизація виконання лабораторних досліджень є одним із основних завдань лабораторної медицини та забезпечення якості лабораторних випробувань та калібрувань. Стандартизація процесів є процедурою опосередкованої передачі точності виконання вимірювань від одного методу до іншого. Відповідно до сучасних вимог, принципи управління якістю лабораторних досліджень втілені у Системі менеджменту якості (СМЯ) [17, 18]. Відповіді на питання «Яким чином це зробити?» включають як вимоги до управління, так і технічні вимоги, які описані в міжнародних стандартах серії ISO, а саме ISO 15189:2022 «Медичні лабораторії – Вимоги до якості та компетентності» [19] та ISO/IEC 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» [20]. Однією із вимог стандартів є розрахунок невизначеності вимірювань при виконанні лабораторних досліджень з

урахуванням основних метрологічних характеристик обладнання, що застосовується для досліджень, доказів простежуваності, наявність свідоцтв про калібрування засобів вимірювальної техніки (ЗВТ), назви компетентної організації чи лабораторій, що проводили калібрування та інше.

Міжнародна стандартизація оцінювання якості вимірювань є одним із завдань забезпечення їх єдності. Індикатором вирішення цієї задачі є стан нормативної бази концепції невизначеності. Нормативним документом, який прийнятий більшістю країн Світу є керівництво із розрахунку невизначеності (Guide Uncertainty Measurement, GUM) [21-26].

Верше стандарт був опублікований в 1993 році. На використанні положень GUM засновано велику кількість документів, Керівництво перекладено багатьма мовами. Робочою групою Об'єднаного Комітету з керівництва в Метрології JCGM 100: 2008 (GUM 1995 з незначними змінами) GUM був прийнятий в якості стандарту у багатьох країнах [22].

Невизначеність вимірювання є параметром, що пов'язаний з результатом вимірювання та характеризує розкид значень результатів вимірювань, які можуть бути пов'язані з вимірюванням [27]. Відповідно до тлумачення ISO Guide 30:1992, невизначеність є передбачуваною величиною, що додана до сертифікованого кількісного значення та характеризує розкид значень, у якому дійсне значення результату вимірювання знаходиться у межах затвердженого діапазону достовірності [28]. Невизначеність є характеристикою правильності калібратора та / або значення результату вимірювання. Параметр може бути допустимим стандартним відхиленням (standard deviation, SD), даним, кратним йому або діапазоном довірчого інтервалу. Невизначеність вимірювання включає багато компонентів – які можуть оцінені зі статистичного розподілу результатів у серії вимірювань і можуть бути охарактеризовані допустимим відхиленням (тип А) – які так само можуть охарактеризовані допустимим відхиленням, але оцінені з вирогідної ймовірності розподілу, що заснована на досвіді або іншій інформації (тип В).

Керівництво з розрахунку невизначеності встановлює загальні правила для оцінки та вираження невизначеності вимірювань, які можуть бути на різних рівнях точності і в багатьох областях – від цеху до оціни при виконання фундаментальних досліджень. GUM 1.1 встановлює загальні правила для оцінки та вираження невизначеності вимірювань, які можуть бути на різних рівнях точності і в багатьох областях – від цеху до фундаментальних досліджень.

Невизначеність вимірювання (measurement uncertainty) – параметр, що характеризує дисперсію значень та віднесений до кількості, що базується на використаній інформації. Стандартна невизначеність вимірювання (standard measurement uncertainty) – стандартне відхилення випадкової величини, що описує стан знань про кількість. Область під нормальним розподілом визначає ймовірність того, що результат потрапить в цю зону (рис. 1.11).

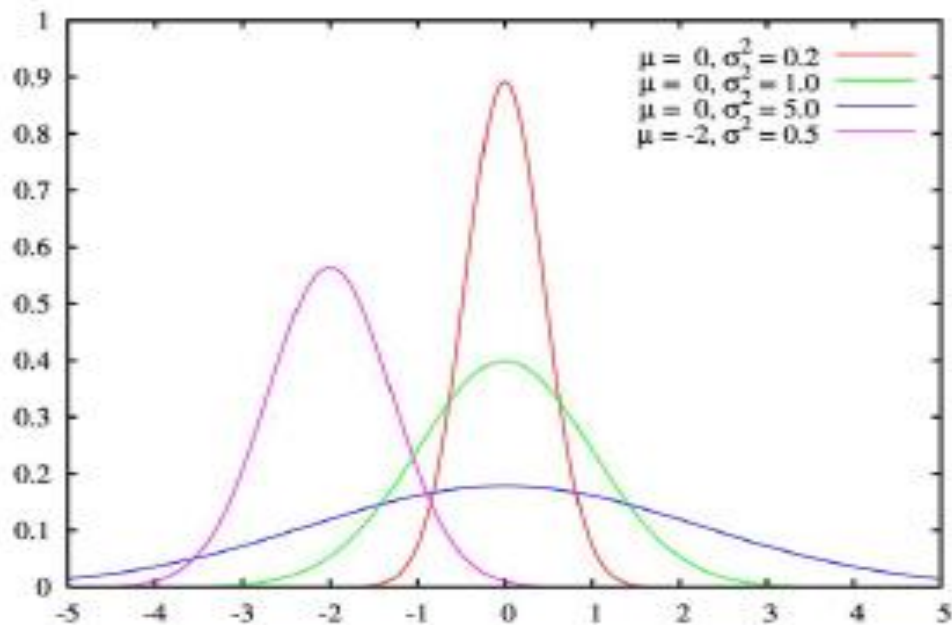


Рис. 1.11. Стандартна невизначеність вимірювання

На сьогоднішній день існує більше 20-ти міжнародних інструкцій, що видані Національними інститутами стандартизації, професійними Асоціаціями та органами з акредитації, які пояснюють методи оцінки та вираження НВ [29, 30]. Всі ці рекомендації пропонують різні підходи в

оцінці НВ, різні компоненти для бюджету невизначеності та різні рівняння для розрахунку НВ.

Виявлення джерел невизначеності за даними Керівництва EURACHEM/CITAC може включати можливі джерела НВ [27]:

- відбір проб та зразків;
- умови зберігання (забруднення/втрати);
- інструментальні впливи (інтерференція);
- чистота (якість) реагентів;
- передбачувана стехіометрія;
- умови вимірювання;
- вплив зразка (коливання, що пов'язані із вилученням);
- ефекти обчислення (вибір моделі калібрування);
- поправка на холостий зразок, включаючи невизначеність холостого зразка;
- вплив оператора;
- випадкові ефекти;

Оцінювання невизначеності вимірювань або уточнення існуючої невизначеності можна проводити на підставі використання даних з валідації чи контролю якості [29, 32]. У цьому підході джерела невизначеності групуються наступним чином: повний діапазон мінливості (розсіювання), що має місце при типовому застосуванні методики вимірювань; загальний зсув в умовах внутрішньолабораторної відтворюваності. Внутрішньолабораторну відтворюваність (SR_w), можна отримати з даних контролю якості на різних рівнях концентрації. Для оцінювання складової невизначеності, пов'язаної з правильністю u ($bias$) можуть використовуватись загальний зсув із застосуванням сертифікованих стандартних зразків (CRM), порівняння з еталонною методикою, внесення добавки та участь у програмах перевірки кваліфікації (PT). Складова невизначеності u (R_w), яка враховує довготривалу мінливість результатів – внутрішньолабораторну відтворюваність S_{RW} наведена на рис. 1.12.



Рис. 1.12. «Сходи» похибок для ілюстрації складових невизначеності

Рекомендується застосовувати в одній лабораторії одну методику у різні дні впродовж тривалого періоду, що надасть надійні оцінки прецизійності та відтворюваності методу дослідження; правильність виконання дослідження різним персоналом (операторами) лабораторії; виконувати дослідження із застосуванням різних партій реагентів; із застосуванням всього наявного лабораторного обладнання у лабораторії, яке використовується для виконання однакових лабораторних показників.

Не існує домовленості між міжнародними експертами про те, яким чином оцінювати і виражати НВ.

Більшість опублікованих рекомендацій включають:

- коефіцієнт варіації (CV) повторних вимірювань;
- зміщення (Bias);
- невизначеність калібрувального зразка.

Клінічні лабораторні дослідження можна розглядати як перетворення та реєстрацію сигналу, що несе інформацію про вміст компонента, що визначають. Процес дослідження супроводжується впливом великої кількості факторів, які важко врахувати як внутрішньолабораторних, так і позалабораторних на преаналітичному, аналітичному та постаналітичному етапах, тому важливою є оцінка відповідності кількісних та якісних

характеристик показника його дійсному стану. Загальна схема понять, пов'язаних із невизначеністю вимірювань, наведена у додатку А.

Біологічний об'єкт (БО) як особливий об'єкт досліджень описується комплексом медико-біологічних показників (групами фізичних, біохімічних параметрів), що визначаються у процесі досліджень. Через велику низку факторів, що впливають на БО скрутно отримати адекватні математичні моделі між параметрами, що реєструються, і відповідними їм біологічними показниками. Величини цих параметрів можуть бути не відомі з точністю, достатньою для використання точкової оцінки, можуть варіювати в популяції, через що вхідна величина є інтервальною, а вихідна величина – неоднозначною.

Невизначеність вимірювання – параметр, що пов'язаний з результатом вимірювання і характеризує розсіювання значень, котрі могли б бути обґрунтовано приписані вимірюваній величині.

Стандартна невизначеність – невизначеність результату вимірювання, виражена у вигляді середнього квадратичного відхилення.

Сумарна невизначеність – невизначеність результату вимірювання в тому випадку, коли результат вимірювання отримують із значень ряду інших величин.

Слово невизначеність означає сумнів, і, таким чином, у широкому сенсі «невизначеність вимірювання» означає сумнів щодо достовірності результату вимірювання. Формальне означення терміна «невизначеність вимірювання» таке: невизначеність вимірювання – невід'ємний параметр, пов'язаний з результатом вимірювання, який характеризує дисперсію значень, що можуть бути достатньо обґрунтовано приписані вимірюваній величині.

Невизначеність (непевність) результату вимірювання відображає відсутність точного знання значення вимірюваної величини. Результат вимірювання після внесення поправки на відомі систематичні ефекти залишається лише оцінкою значення вимірюваної величини через невизначеності

внаслідок випадкових ефектів і неточної поправки результату на систематичні ефекти.

Результат вимірювання (після внесення поправки) може бути максимально близьким до значення вимірюваної величини (і тому мати дуже малу похибку), навіть якщо він має велику невизначеність. Таким чином, невизначеність результату вимірювання не можна плутати з невідомою похибкою, що залишилась.

Оскільки точні значення складової похибки результату вимірювання невідомі і непізнавані, то невизначеності, пов'язані з випадковими і систематичними ефектами, що призводять до похибки, можуть бути оцінені. Але, навіть якщо оцінені невизначеності незначні, немає ніякої гарантії, що похибка результату вимірювання буде незначною, тому що при визначенні поправки або в оцінюванні неповноти знання якийсь систематичний ефект може не враховуватися, оскільки він не був розпізнаний. Таким чином, невизначеність результату вимірювання необов'язково є вказанням на правдоподібність того, що результат вимірювання близький до значення вимірюваної величини; це просто оцінювання близькості результату вимірювання до найкращого значення, що відповідає наявним на цей час знанням.

Точне значення похибки результату вимірювання, як правило, невідомо. Усе, що можна зробити – це оцінити значення вхідних величин, враховуючи поправки на відомі систематичні ефекти разом із їхніми стандартними невизначеностями (оціненими стандартними відхиленнями), обумовленими як невідомими розподілами ймовірностей, вибірки для яких одержують шляхом повторних спостережень, так і суб'єктивними або апріорними розподілами, заснованими на всій наявній інформації; а потім розрахувати результат вимірювання за допомогою оцінених значень вхідних величин і комбінованої невизначеності цього результату; за допомогою стандартних невизначеностей у випадку, якщо є тверда впевненість у тому, що всі ці операції були виконані правильно і всі значимі систематичні ефекти були

враховані. Можна припустити, що результат вимірювання є надійною оцінкою вимірюваної величини і що його комбінована невизначеність є надійною мірою її можливої похибки.

Введення поняття «невизначеність вимірювання» є вимушеною мірою, не обхідною для одноманітного і спрощеного оцінювання достовірності вимірювання, оскільки її визначення здійснюється на основі отриманих результатів вимірювання, відомих умов вимірювань і характеристик використовуваної апаратури, а не на невідомому істинному значенні вимірюваної величини.

Дані для оцінки невизначеності можна отримати за допомогою поточних процедур внутрішньолабораторного контролю якості даних для верифікації, за умови, що матеріали контролю якості досліджуються таким самим чином, як зразки пацієнтів. Данні для розрахунку НВ повинні збиратись протягом достатньо тривалого періоду часу, що забезпечить стандартні умови виконання досліджень. При довгостроковому збиранні результатів для розрахунку НВ можлива переоцінка та корегування результатів розрахунку невизначеності вимірювань. Разом із тим, частий збір результатів для перерахунку невизначеності може призвести до недооцінки характерної довгострокової невизначеності вимірювання шляхом усунення компоненту варіації між циклами. Недооцінка невизначеності також може виникнути через надмірну ідентифікацію та усунення викидів або надмірне скорочення набору даних. Будь-яке скорочення набору даних має бути ретельно обґрунтовано.

Ризик переоцінки або недооцінки невизначеності можна мінімізувати шляхом розділення серії результатів внутрішньо лабораторного контролю якості під час змін серії контрольних матеріалів, реагентів або інших умов вимірювання та об'єднання оцінок, що зроблені для кожного циклу. Дані, які було зібрана на етапі відпрацювання нової методики дослідження і проведення верифікаційних експериментів, аналізують при проведенні

верифікації, тому не мають ризику переоцінки або недооцінки невизначеності вимірювань.

Важливо, що як великі, так і малі зсуви, які відбуваються при регулярних змінах умов виконання лабораторно-діагностичних досліджень, можна розглядати як систематичні помилки, які вимагають їх усунення. У довгостроковій перспективі, зсуви можна розглядати, як випадкову варіацію, що пояснюється постійними змінами стандартних умов, а не упередженням.

1.4 Аналітичний огляд підходів, методів, алгоритмів та засобів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень

Існують різні підходи для розрахунку невизначеності. При використанні підхода моделювання розраховують невизначеність окремого результату вимірювання, що отриманий із застосування методики вимірювань у лабораторії. Підхід валідації в одній лабораторії та застосування результатів контролю якості передбачає розрахунок типової невизначеності результатів, що отримані з застосуванням методик вимірів у лабораторії. При використанні підходу міжлабораторної валідації розраховують невизначеність результатів, що отримані з застосуванням одного методу вимірювань у різних лабораторіях. Графічна структура технічного звіту Eurolab No. 1/2007 [31] представлена у додатку Б, де РТ – перевірка кваліфікації (професійне тестування).

У всіх підходах щодо оцінювання НВ застосовуються наступні кроки:

- 1) визначення вимірюваної величини;
- 2) визначення методики вимірювань та функції вимірювання;
- 3) виявлення джерел невизначеності;
- 4) кількісний розрахунок складових невизначеності;
- 5) обчислення сумарної стандартної невизначеності;
- 6) розгляд/вивчення бюджету невизначеності;
- 7) обчислення розширеної невизначеності.

Кількісний опис складових невизначеності може бути виконано за допомогою висхідного підходу (оцінка величини невизначеності окремо для кожного фактору, що впливає на кінцевий результат лабораторних досліджень) та низхідного підходу (безпосередня оцінка сумарного внеску в невизначеність вимірювання деяких або усіх факторів одночасно, використовуючи результати валідації або верифікації методики, внутрішньолабораторного контролю якості та інше).

Висхідний підхід передбачає, що всі можливі джерела невизначеності визначаються кількісно в бюджеті невизначеності. Комбінована невизначеність розраховується за допомогою статистичних правил.

Низхідний підхід безпосередньо оцінює результати невизначеності вимірювань, що отримані при використанні конкретної вимірювальної системи (включає обладнання, реагенти, контрольні матеріали, умови навколишнього середовища та інше).

Найкращі результати можуть бути отримані при комбінації двох підходів.

У висхідному підході комбінована стандартна невизначеність вимірювання безпосередньо оцінюється на основі повторних вимірювань відібраних зразків. Цей підхід краще використовувати для закритих вимірювальних систем, які, зазвичай, зустрічаються в медичних лабораторіях. За можливості, слід розробити бюджет невизначеності, для кращого розуміння важливих джерел невизначеності та їхній внесок у сукупну невизначеність, а також визначити можливості для їх зменшення або усунення. Він оцінює невизначеність лабораторних результатів за допомогою даних внутрішньолабораторного контролю якості для отримання випадкових компонентів невизначеності та інформації комерційного калібратора. Даний підхід полягає в побудові детальної математичної моделі вимірювання, оцінці стандартних невизначеностей від окремих джерел і підсумовування їх за законом додавання похибок.

Оцінка вкладу від джерел невизначеності може бути зроблена за типом А або за типом В.

Оцінка за типом А: метод оцінювання невизначеності шляхом аналізу повторних спостережень (обчислення стандартного відхилення). Невизначеність при цьому одразу є вираженою як стандартна невизначеність.

Оцінка за типом В: метод оцінювання невизначеності іншим шляхом, ніж статистичні спостереження. Цей підхід ґрунтується на використанні специфікацій виробника обладнання, теоретичних відомостей, паспортних даних та свідоцтв калібраторів. В даному випадку необхідним є переведення допусків або відхилень специфікацій виробника у стандартні відхилення.

З використанням даних внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ) існує мінімальні вимоги:

- використання результатів проміжних даних прецизійності, що отримані впродовж 6 місяців;
- використанням комутабельного (commutable) контрольного матеріалу (КМ);
- концентрації КМ, що близькі до прийняття клінічного рішення.

НВ дає діапазон значень, в якому можна очікувати справжнє значення вимірюваної величини (або кількісні властивості аналіту) з однаковою ймовірністю.

НВ розглядають як результат мінливості умов вимірювання, а не показник помилки вимірювальної системи. НВ – властивість результату вимірювання. В аналітичному процесі джерелом невизначеності може бути будь-який процес, що сприяє невизначеності результату вимірювання.

Джерела невизначеності на переданалітичному і піостаналітичному етапах не можна визначити кількісно. Оцінюють НВ аналітичної фази. НВ може бути виражена як стандартна, відносна, об'єднана і розширена. В МЛ зазвичай не НВ представляють у лабораторному звіті із результатом вимірювання.

Інформація про НВ повинна бути легко доступною для користувачів лабораторних послуг на вимогу. Оцінка НВ та її періодична верифікація є доказом того, що МЛ відповідає визначеним специфікаціям якості методів і надає можливість оцінити відмінності між двома вимірюваннями.

Лише два джерела варіацій можна чітко визначити як такі, що конкретно впливають на випадкову помилку:

- відтворюваність аналітичної системи;
- систематична помилка (значення, що приписане калібратору).

Джерела варіації величин, що вимірюються та впливають на НВ:

- відтворюваність аналітичної системи;
- калібрування;
- невизначеність значення, що призначене калібратору;
- частота калібрування.

Для відповідності міжнародним рекомендаціям щодо оцінки НВ, з урахуванням проблем у виявленні точності та невизначеності, в МЛ можна достовірно оцінити НВ з даними ВЛКЯ, що отримані протягом відповідного періоду часу.

Найкраще цим вимогам відповідає комутативний контрольний зразок; величина, що вимірюється має таку ж властивість, як зразок пацієнта.

Якщо немає впевненості в комутативності контрольного зразка, можна розглядати зразок пацієнта як зручну заміну за умови, що значення, яке вимірюється, знаходиться поблизу певної точки (значення cut-off або граничні значення прийняття клінічного рішення).

Період, обраний для аналізу даних, має бути досить тривалим, щоб покрити значне число змін реагентів, калібраторів, контрольних зразків, технічне обслуговування аналізатора, робочі процедури, персонал, що включений в ці процедури і умови навколишнього середовища.

Існують різні методи для розрахунку невизначеності результатів. На даний час виділяють наступні методи щодо кількісної оцінки невизначеності вимірювання:

- метод моделювання із застосуванням закону розподілу невизначеності;
- метод моделювання Монте-Карло;
- емпіричні методи, що ґрунтуються на внутрішньолабораторному або міжлабораторному дослідженні методів вимірювань (випробувань).

Метод моделювання заснований на складанні моделі залежності вимірюваної величини від всіх величин, що значно впливають на вимірювану величину. У деяких випадках метод моделювання неприпустимий з економічних чи інших причин. У таких випадках можуть використовуватись інші альтернативні методи, що дають іноді більш надійні результати.

Метод Монте-Карло застосовується, коли модель не диференційована або нелінійна, а також коли розподіл значно відрізняється від нормального.

Емпіричні підходи, які включають результати внутрішньолабораторних або міжлабораторних досліджень, знаходять застосування там, де не можна застосувати метод моделювання та змоделювати вклади впливових величин у невизначеність, а також коли є вся необхідна інформація щодо міжлабораторних або внутрішньолабораторних досліджень для розрахунку невизначеності вимірювань.

У більшості випадків методи, представлені в керівництві із розрахунку невизначеності (GUM), методи Крагтена та Монте-Карло дають практично одне й те саме значення для стандартної невизначеності, що пов'язана з оцінкою вимірюваної величини. Відмінності стають помітними, коли розподіли далекі від нормального та у випадках, коли залежність результату вимірювання від однієї або кількох вхідних величин є нелінійною.

Метод Монте-Карло найкраще реалізується за допомогою спеціально розробленого програмного забезпечення. Однак можна використовувати функції електронних таблиць, для отримання оцінок Монте-Карло при невеликій кількості імітацій. Ця процедура обчислень ілюструється за допомогою наступного простого прикладу, в якому значення «у»

обчислюється із значень вхідних величин «a», «b» і «c» відповідно до рівняння:

$$y = \frac{a}{b-c}$$

Базовий підхід із розрахунку невизначеності (GUM), погано застосовується там, де є суттєва нелінійність. Нелінійність враховується в розрахунку невизначеності шляхом включенням на розгляд членів вищого порядку. Якщо ця проблема має місце, підхід Крагтена надасть більш реалістичну оцінку невизначеності, ніж рівняння першого порядку, оскільки підхід Крагтена враховує дійсні зміни результату при зміні вхідних величин на величину стандартної невизначеності.

У тих випадках, коли розподіл суттєво відрізняється від нормального, підхід Крагтена та основний підхід із розрахунку невизначеності (GUM) дають оцінку стандартної невизначеності, у той час як метод Монте-Карло може надати інформацію про вид розподілу та, відповідно, краще позначити дійсний «інтервал охоплення», ніж просто інтервал $y \pm U$ [23].

Основні недоліки методу Монте-Карло:

- складність розрахунків та час на виконання обчислень, особливо коли потрібно одержати надійні інтервали;
- розраховані невизначеності змінюються від одного випробування до іншого через свідомо випадковий характер моделювання;
- важко визначити найбільш значущі вклади у сумарну невизначеність без повторення моделювання.

Спільне застосування базового методу із розрахунку невизначеності (GUM), підходу Крагтена та методу Монте-Карло майже завжди корисно в розробці відповідної стратегії, оскільки кожен із трьох підходів висвітлює різні сторони проблеми. Істотні відмінності між результатами, отриманими за базовим методом GUM та методом Крагтена, часто вказують на помітну нелінійність, тоді як великі відмінності між підходами Крагтена або GUM, з

одного боку, і методом Монте-Карло, з іншого – можуть свідчити про значні відхилення від нормального розподілу.

Дуже часто з метою оцінки невизначеності необхідно застосовувати комбінацію різних підходів. Наприклад, при використанні методу моделювання модель обов'язково включає пов'язані з випадковими факторами складові, які зазвичай краще оцінювати з використанням даних про контроль якості вимірювань, контрольних карт або іншого періодичного контролю. Оцінка невизначеності може ґрунтуватися на моделі, що включає ті ефекти, які розглядаються як систематичні за тривалий період часу. Контрольні карти або інші дані щодо внутрішньолабораторного відтворення можуть використовуватися для оцінки вкладу через випадкові фактори. При застосуванні емпіричного підходу та результатів оцінки правильності та прецизійності для оцінки невизначеності можуть використовуватись результати міжлабораторного або внутрішньолабораторного контролю. Для оцінки невизначеності еталонного зразку, що застосовується для оцінки правильності методу, може знадобитися використання підходу моделювання.

Якщо вимірювана величина включає відбір зразків, то емпіричні методи найбільше придатні для оцінювання складової мінливості від відбору зразків. Заключний процес вимірювання досліджується методом моделювання або емпіричним методом.

Метод моделювання є найбільш розробленим та широко використовується для оцінки невизначеності вимірювань. Він полягає у встановленні моделі вимірювань, яка пов'язує вимірювану величину з величинами, що впливають, розрахунку стандартної невизначеності кожної впливової величини та оцінці з урахуванням вагових коефіцієнтів (коефіцієнтів чутливості) стандартної невизначеності вимірюваної величини.

З використанням цього підходу передбачається, що поправки на значні систематичні ефекти включені в модель. Застосування закону поширення невизначеності (правило підсумовування дисперсій) надає можливість

оцінити сумарну невизначеність, що пов'язана із результатом, та справедлива для лінійних моделей.

Типовими вихідними даними підходу моделювання є «бюджет невизначеності», що дає можливість отримати підсумкову оцінку сумарної стандартної невизначеності результату вимірювання з невизначеності вхідних величин. Бюджет невизначеності включає дані про кожну «вхідну величину» та її внесок у результат вимірювання та невизначеність і самі дані про результат вимірювання та її невизначеність. Бюджет невизначеності відноситься до конкретного результату вимірювання.

Однак розроблений алгоритм розрахунку бюджету невизначеності, зазвичай викладений у методиці оцінювання невизначеності, можна застосувати до всіх вимірів, проведених з використанням того самого методу. Для будь-якого нового виміру сумарна стандартна невизначеність $u(y)$ виходить шляхом розрахунку після введення в алгоритм вхідних даних x_i та $u(x_i)$ для цього вимірювання, на підставі яких потім будуть отримані u та $u(y)$.

Існує дві загальні моделі для оцінки НВ:

- оригінальна «знизу-вверх» (Bottom-Up) на основі рекомендацій GUM;
- феноменологічна «зверху вниз» (top-Down) на основі даних контролю якості.

Єдиний нормативний документ, який вважається «біблією невизначеності», є керівництво із розрахунку невизначеності, GUM.

Підхід «знизу вверх» оцінює НВ, пов'язану з окремими компонентами вимірювальної системи, і поєднує їх у моделі, для відображення їх ефекту у повній вимірювальній системі. Модель «знизу вверх» найкраще підходить для потреб виробників медичних приладів для діагностики *in-vitro*, які перевіряють нові процедури вимірювання, та прикладають зусиль до зменшення НВ, а також для випробувальних лабораторій, що розробляють внутрішні процедури вимірювання.

Модель «знизу вверху» є не практичною для медичної лабораторії (МЛ), можуть виникати труднощі в кількісному розрахунку НВ, визначення внеску будь-якої окремої складоаої (перемінної), наприклад, неточність дозування, зважування, контролю температур та інше.

У медичних закладах необхідні точні і правильні рутинні вимірювання, що виконуються у МЛ, які забезпечать надійність самого результату вимірювання, і, відповідно, адекватне ведення пацієнта. Лабораторна діагностика, відіграє важливу роль у діагностиці, оцінці ризику, лікування та моніторингу стану пацієнта. Більшість необхідної інформації для розрахунку НВ в МЛ може бути отримага шляхом використання моделі «зверху вниз», яка базується на аналізі результатів внутрішнього контролю якості (ВЛКЯ).

Статистика невизначеності результатів вимірювань включає похибку вимірювання та відображає діапазон, у якому лежить дійсне очікуване значення. НВ зазвичай оцінюють, як «95% охоплення». Чим точніший є метод який використовується для визначення лабораторного маркера, тим менший діапазон значень, що не підпадають під 95 % розподілу. У більшості випадків, діапазон у межах ± 2 стандартних відхилення (SD) вважається похибкою виміру, що пояснюється випадковими коливаннями (рис. 1.13).

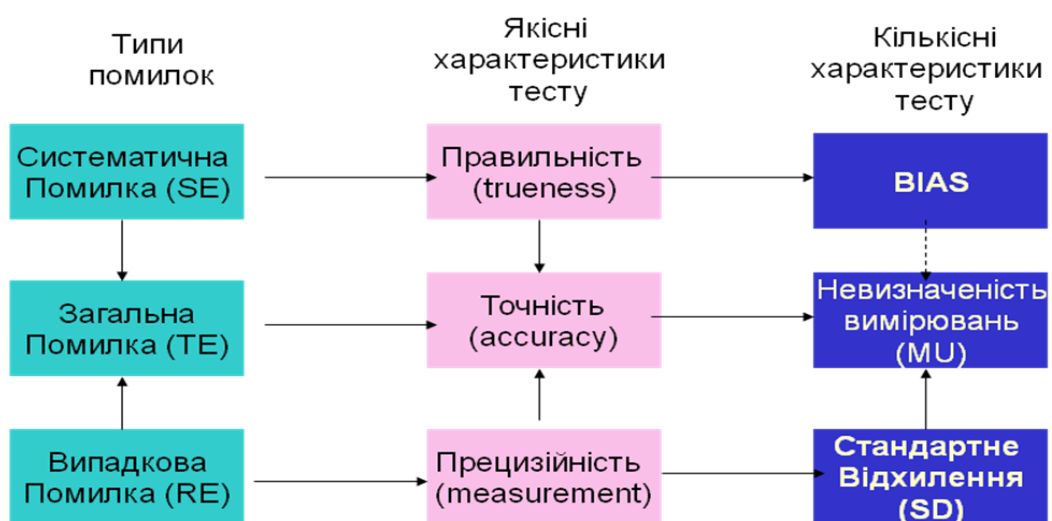


Рис.1.13. Компоненти помилок і невизначеності вимірювань

НВ збільшується по мірі «моніторингу» простежуваності від одиниць СІ (первинного референсного методу) до результату, що отриманий в лабораторії при дослідженні рутинного зразка пацієнта. Результат вимірювання вважається повним тільки тоді, коли супроводжується кількісним описом його невизначеності. За вимогою користувачів лабораторної інформації та відповідно до вимог стандартів ISO 15189:2012 «Медичні лабораторії – Вимоги до якості та компетентності» [19] та ISO/IEC 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» [20] для кожного показник, що вимірюється має бути розрахована невизначеність вимірювання. Невизначеність необхідна для того, щоб прийняти рішення, щодо адекватності результат за його цільовим призначенням і з'ясувати, чи відповідає він іншим подібним результатам (рис. 1.14).

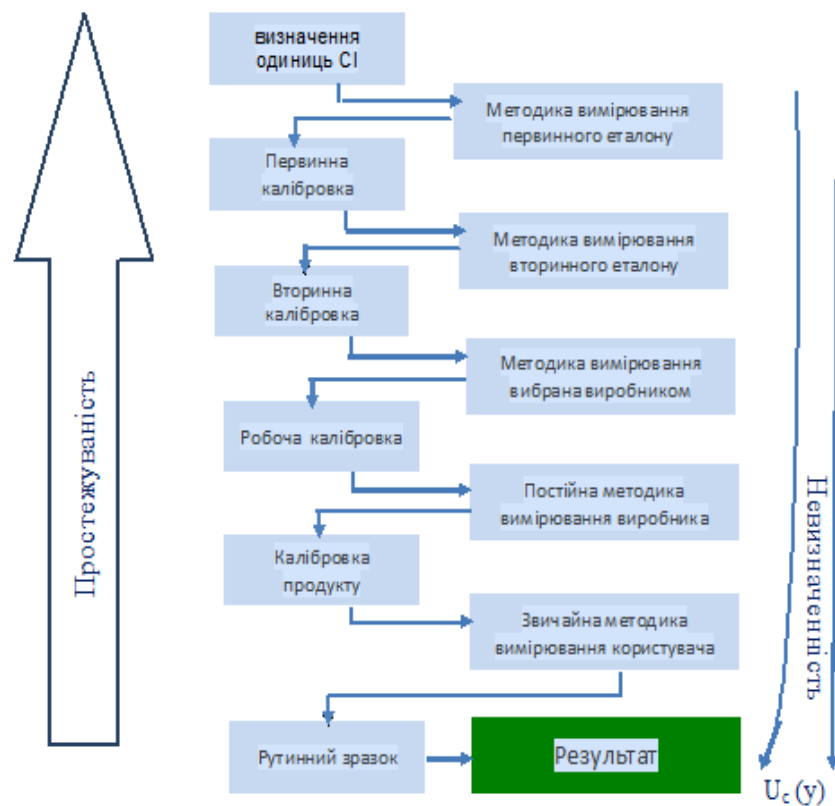


Рис. 1.14. Взаємозв'язок між простежуваністю вимірювання та невизначеністю вимірювання

Оцінка НВ за даними внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ) надає достатньо інформації для оцінки НВ при дотриманні трьох умов:

- 1) матеріал, що використовується для контролю якості є комутативним, відтворюючи «поведінку» рутинних зразків пацієнта;
- 2) концентрація маркера, що вимірюється (межуранду) в контрольному зразку знаходиться на клінічно значущому рівні;
- 3) контрольний матеріал вимірюється в таких саме умовах, що і зразок пацієнта протягом досить тривалого періоду часу.

Короткострокова варіація середнього зсуву / зміщення (Bias) внаслідок змін від лоту до лоту, ефектів калібрування, змін характеристик аналізатора, що пов'язані із погіршенням деяких компонентів (фотометрична лампа, пристрій подачі рідини, системи промивання та ін.) можуть включатись в розрахунок, впливаючи на загальну варіацію.

Для автоматизації цього рутинного процесу існує програмне забезпечення для розрахунку невизначеності вимірювань MUKit, яке розроблене на підставі документу керівництва Нордтест TR 537 [29] (рис. 1.15).

st: Alkaline Phosphatase

Express actual bias as absolute value or as SDI (Z-value or SD ratio), which is a mean bias divided by the method SD

Test for significant bias using SDI: 4.10

Internal Quality Control Data GM Level 1

Date	Reagent Lot 1			Reagent Lot 2			
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	
4.9.16	7.9	7.9	8.1	4.9.16	7.9	7.9	7.9
5.9.16	7.5	7.1	7.6	5.9.16	7.4	7.7	7.6
6.9.16	7.2	7.2	7.2	6.9.16	7.4	7.6	7.4
7.9.16	6.6	6.8	6.5	7.9.16	7.3	7.2	7.4
8.9.16	7.3	7.3	7.3	8.9.16	7.7	7.5	7.7
9.9.16	7.6	7.5	7.6	9.9.16	7.8	7.9	7.7
10.9.16	7.5	7.5	7.5	10.9.16	8.0	8.0	8.1
11.9.16	8.0	8.0	8.0	11.9.16	7.8	8.1	7.8
12.9.16	7.3	7.3	7.3	12.9.16	7.7	7.6	7.7
13.9.16	7.8	7.8	7.8	13.9.16	7.9	7.7	7.8
14.9.16	7.8	7.8	8.0	14.9.16	7.5	7.5	7.5
15.9.16	7.4	7.5	7.4	15.9.16	7.4	7.4	7.6
16.9.16	7.5	7.6	7.4	16.9.16	7.5	7.5	7.4
17.9.16	7.7	7.6	7.7	17.9.16	7.7	7.7	7.6
18.9.16	7.9	7.9	8.0	18.9.16	7.6	7.6	7.8
19.9.16	8.0	8.0	8.2	19.9.16	7.8	7.9	7.7
20.9.16	7.8	7.8	7.7	20.9.16	7.8	7.8	7.8
21.9.16	7.9	8.1	7.9	21.9.16	8.0	7.9	8.0
22.9.16	7.5	7.6	7.7	22.9.16	7.8	7.7	7.8
23.9.16	7.6	7.6	7.8	23.9.16	7.9	8.0	7.9
24.9.16	7.6	7.6	7.7	24.9.16	7.8	7.8	7.8

Grubbs Test for Outliers: GM 7.87, SD 0.283, GL High 8.68, GL Low 6.65

Level GM 1

GM 7.87, SD 0.283, GL High 8.68, GL Low 6.65

Calculate Uncertainty

Рис. 1.15. Діалогові вікна програмного засобу MUKit

Покрокове виконання протоколу експерименту:

За день до початка експерименту підготувати 10 аліквот КМ двох рівнів (10 аліквот 1 рівня та 10 аліквот 2 рівня) і помістити їх в морозильну камеру (при $t = -20$ до -25°C).

Щодня протягом наступних 5 днів виконували одну аналітичну серію, що включала 2 виміри (два паралельних дослідження) двох рівнів КМ, використовуючи для цього по 2 аліквоти кожного рівня КМ, досліджуючи їх різних місцях однієї аналітичної серії зразків. У процесі виконання протоколу експерименту виконували і дослідження зразків в межах внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ).

Якщо на підставі результатів ВЛКЯ або технічних несправностей, що пов'язанні із обладнанням, результати аналітичної серії будуть відхилені, тоді необхідно видалити дані експерименту, і після усунення несправностей виконати додаткову аналітичну серію вимірювань.

У процесі виконання протоколу експерименту, калібрування обладнання (аналітичної системи) слід виконувати відповідно до рекомендацій виробника. Кожна серія калібратора повинна супроводжуватись інформацією про її невизначеність, але згідно з Директивою IVD 98/79 / ЕС, інформація про невизначеність калібратора для кожної партії не є обов'язковою для виробника. Лише деякі виробники надають інформацію про невизначеність калібратора відповідно до первинного стандарту (або первинного референсного матеріалу), тоді як більшість з них виражають його як невизначеність згідно з майстер калібратором.

Навіть якщо виробник надає інформацію про невизначеність калібратора, ми не знаємо, згідно з яким вищим стандартом вона виражена.

Регламент ЄС 2017/746 (діє з 5 травня 2017 року) зобов'язує виробників надавати інформацію, згідно з якою представлена невизначеність калібратора, що виражена до вищого стандарту (повна реалізація Положення розширена до 2022 року)

Аналіз існуючих алгоритмів та методів оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень показав, що на теперешній час не існує алгоритма, що комплексно враховує: наявність (відсутність) зовнішньої оцінки якості ЗОЯ (EQAS), дані щодо внутрішньолабораторної відтворюваності (проміжної прецизійності), результати вимірювання комуtabelьних сертифікованих референсних матеріалів (CRM), розрахунок коефіцієнта варіації CV, виявлення зсуву (Bias), вимірювань непрецизійності ВЛКЯ при виконанні лабораторних досліджень, комбінованої стандартної невизначеності, розрахунку повторюваності і внутрішньолабораторної точності. Тому розробка комплексного алгоритму є актуальною, при комплексному врахуванні усіх вище перерахованих показників.

2 РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для розрахунку НВ рекомендовано використовувати контрольний матеріал (КМ) із різними рівнями концентрації та оцінювати їх. НВ залежить від двох складових: прецизійності та зсуву (Bias) методу; клінічно значущого значення концентрації КМ (межі прийняття клінічного рішення). При відносно постійному CV при різних концентраціях КМ або значеннях прийняття клінічного рішення, що забезпечене одним із значень КМ, достатньо розраховувати одне значення НВ для одного рівня КМ на межі прийняття клінічного рішення. Якщо коефіцієнти варіації для двох рівнів КМ значно відрізняються або клінічно значущих рівнів концентрацій більш ніж один (наприклад, нижня і верхня межа референтних інтервалів), слід використовувати більше одного значення невизначеності.

Розглянемо проміжну прецизійність (R_w) за даним довготривалого внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ), який становить 3-6 місяців та включає щонайменше 20 результатів дослідження одного рівня КМ, який використовували для ВЛКЯ (концентрація на рівні прийняття діагностичного рішення). Період, обраний для аналізу даних, має бути досить тривалим, щоб покрити значне число «коливань» системи, що пов'язані із змінами лоту реагентів, калібраторів, контрольних зразків, технічним обслуговуванням аналізатора, робочими процедурами, персоналом, що включений у виконання процедур вимірювання, умовами навколишнього середовища та інше. Алгоритм оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень включає наступні етапи.

Етап 1. Оцінка невизначеності за висхідним підходом

Крок 1. Якщо фактори невизначеності підсумовуються лінійно, наприклад, як $y = x_1 + x_2$ або $y = x_1 - x_2$, то сумарна стандартна невизначеність обчислюється за формулою:

$$u_c(y) = \sqrt{u^2(x_1) + u^2(x_2)}. \quad (2.1)$$

де u_c – сумарна стандартна невизначеність

u_{x_1} стандартна невизначеність першого фактора, наприклад дозування

u_{x_2} стандартна невизначеність другого фактора, наприклад засобу вимірювальної техніки

Крок 2. Якщо фактори невизначеності підсумовуються іншим чином, наприклад, як добуток $y = x_1 \times x_2$ або результат ділення $y = x_1/x_2$, то стандартна невизначеність $u(x)$ буде розрахована як:

$$u(x) = \frac{b-a}{2\sqrt{3}}, \quad (2.2)$$

у варіанті, коли похибка виражена як діапазон $[a; b]$, або

$$u(x) = \frac{\Delta}{1.96}, \quad (2.3)$$

якщо похибка виражена як довірчий інтервал $\pm\Delta$, або

$$u(x) = \frac{U}{k}, \quad (2.4)$$

коли похибка виражена як розширена невизначеність $\pm U$ з наведенням коефіцієнту охоплення k .

Крок 3. Обчислення сумарної стандартної невизначеності за формулою:

$$u_c(y) = y \times \sqrt{\left(\frac{u(x_1)}{x_1}\right)^2 + \left(\frac{u(x_2)}{x_2}\right)^2}. \quad (2.5)$$

Крок 4. Обчислення сумарної розширеної стандартної невизначеності:

$$U = k \times u_c(y), \quad (2.6)$$

де k – коефіцієнт охоплення, який для рівня довіри близько 95% дорівнює 2.

Проміжна прецизійність (R_w) за даним довготривалого ВЛКЯ дорівнює коефіцієнту варіації та стандартній невизначеності (1). «Розширена невизначеність» (U) є результатом добутку «стандартної невизначеності» (CV) та коефіцієнта покриття. Для 95,4% ймовірності при розрахунку розширеної невизначеності коефіцієнт покриття дорівнює $k = 2$.

Етап 2. Оцінка невизначеності за нисхідним підходом.

Якщо метод, що використовує лабораторія, пройшов верифікацію в межах лабораторії, яка його застосовує і присутні дані щодо внутрішньолабораторної відтворюваності (проміжної прецизійності), використовують модель вимірювань, на основі якої ґрунтується нисхідний підхід.

Якщо данні зовнішньої оцінки якотсі ЗОЯ (EQAS) не використовуються для розрахунку НВ, то проводиться розрахунок коефіцієнта варіації CV метода лабораторних досліджень, що базується на даних довготривалого ВЛКЯ із використанням двох рівнів контрольного матеріалу впродовж 3-6 місяців. Для забезпечення сталих результатів довготривалого ВЛКЯ рекомендовано використовувати реагенти та КМ однієї серії (одного лоту).

Крок 1. Розрахувати середнє значення CV для кожного лабораторного показника, що досліджувався в лабораторії на кожній одиниці обладнання, що застосовується для визначення певного лабораторного показника.

Крок 2. Прийняти значення середнього рівня CV у якості проміжної прецизійності (R_w), яка дорівнює «стандартній невизначеності», u :

$$CV = R_w = u \quad (2.7)$$

Крок 3. Для розрахунку розширеної невизначеності (U) із 95% ймовірністю використати коефіцієнт покриття, що дорівнює 2. Значення «стандартної невизначеності» і помножити на коефіцієнт покриття:

$$U = R_w * 2 \quad (2.8)$$

В звіт про результат дослідження необхідно включати наступну інформацію: «невизначеність вимірювань розрахована із використанням компоненту, що обумовлений варіацією контрольного матеріалу за останні 6 місяців».

Розрахунки на етапі 2 дозволяють отримати лише випадкові компоненти НВ проміжної прецизійності. При зазначеному етапі розрахунку не враховуються джерела невизначеності, що пов'язані з попередніми етапами ланцюга простежуваності, а також внесок, пов'язаний із зсувом (Bias).

Етап 3. Якщо результати довготривалого внутрішньолабораторного контролю якості включають декілька серій (лотів) реагентів, калібрувальних розчинів та/або КМ, використовують калібрувальний розчин із даними виробника про невизначеність, що присвоєна калібратору.

Крок 1. Вибрати калібрувальний розчин із даними про невизначеність, що присвоєна калібратору, які зазначені в паспорті виробника.

Крок 2. Розширену невизначеність калібратора, розділити на коефіцієнт покриття, що дорівнює 2 або 3 та отримати абсолютну та відносну стандартну невизначеність калібратора .

Крок 3. Розрахувати середнє значення CV для кожного лабораторного показника, що досліджувався в лабораторії.

Крок 4. Прийняти значення середнього рівня CV у якості проміжної прецизійності (R_w), яка дорівнює «стандартній невизначеності», і:

Крок 5. Додатково включати в розрахунки невизначеність значень, що присвоєні калібратору. Невизначеність цільового значення калібратора зазначають як $u(cRef)$.

Невизначеність значення, що призначена калібратору ($u(cRef)$) дорівнює невизначеності цільового значення калібратора, що є випадковою складовою стандартної невизначеності $u(Rw)$ і дорівнює довготривалому CV за період 3-6 місяців. Зсув (Bias) дорівнює невизначеності цільового значення калібратора від виробника $=u(cRef)$.

$$U(cRef) = \frac{U_{cal}}{2}, \quad (2.9)$$

$$u(cRef)\% = \frac{U(cRef)}{CAL} \times 100, \quad (2.10)$$

$$U = 2 \times \sqrt{u(Rw)^2 + u(cRef)\%^2}, \quad (2.11)$$

де U_{cal} – розширена невизначеність значення, що призначена калібратору;

CAL – значення концентрації, що призначене калібратору;

$u(R_w)$ – випадкова складова стандартної невизначеності;

$u(cRef)$ – невизначеність цільового значення калібратора.

В звіт про результат дослідження включити наступну інформацію: «невизначеність вимірювань розрахована із використанням компоненту, що обумовлений варіацією контрольного матеріалу за останні 6 місяців та невизначеністю вимірювання, що присвоєна калібрувальному розчину».

Етап 4. Якщо враховувати результати участі лабораторії у Програмах зовнішньої оцінки якості (ЗОЯ, EQAS), вимірювання комутабельних сертифікованих референсних матеріалів (CRM), то використовується декілька варіантів для виявлення «абсолютного» зсуву (Bias) від міжнародно визнаних референтних матеріалів.

Крок 1. Вибрати програму зовнішньої оцінки якості в залежності від категорії за класифікацією Miller et al., що базується на здатності оцінювати лабораторні показники. Найбільш бажаними є програми 1-ої і 2-ої категорії

оскільки використовують комутабельні матеріали з цільовими значеннями, що визначені за допомогою референтних процедур вимірювання. Схеми зовнішньої оцінки якості 1-ої або 2-ої категорій доступні для обмеженого числа лабораторних показників (межурандів) і референтних сертифікованих контрольних матеріалів. Фактором обмеження є їх висока вартість.

Крок 2. Якщо не доступні Програми зовнішньої оцінки якості 1-ої і 2-ої категорії, для розрахунку «відносного» значення зсуву (Bias) можливо використовувати контрольні матеріали (КМ), що надані виробником аналітичної системи для оцінки правильності (обладнання, реагенти та КМ одного виробника, наприклад Roche Diagnostica, Mindray та ін.). Зсув (Bias), що ідентифікований таким чином, має відношення до аналітичної системи, що використовується (за умови, що значення КМ присвоєне коректно, відповідно до ланцюга простежуваності). Цей тип КМ можна вважати подібним до CRM.

Крок 3. Розрахувати зсув (Bias) показника, що отриманий в лабораторії від середнього значення показника, що зазначений у звіті за Програмою зовнішньої оцінки якості.

Крок 4. Для обчислення відносного зсуву (Bias) можна використати середнє групи порівняння в Програмах міжлабораторного порівняння результатів (МПР). Обмеженнями цього підходу є можлива неоднорідність результатів, що використані для розрахунку середнього (різні аналітичні системи, калібратори, реагенти, похибки в класифікації лабораторій).

Крок 5. Розрахувати зсув (Bias) показника, що отриманий в лабораторії від середнього значення показника, що зазначений у паспорті до КМ, який наданий виробником аналітичної системи для оцінки правильності.

Етап 5. Якщо для розрахунку розширеної невизначеності враховувати результати зсуву (Bias), використовувати наступні способи обчислення невизначеності вимірювань:

Крок 1. При розрахунку розширеної невизначеності додати невизначеність значення, що призначена калібратору – невизначеність цільового значення калібратора, $u(cRef)$;

Крок 2. При розрахунку розширеної невизначеності додати значення зсуву ($Bias$), що отримане при використанні сертифікованого референтного матеріалу (CRM або матеріалу для оцінки правильності від виробника);

Крок 3. При розрахунку розширеної невизначеності додати значення зсуву ($Bias$), що обчислений за результатами Програми зовнішньої оцінки якості або міжлабораторного порівняння результатів вимірювання, враховуючи систематичну складову стандартної невизначеності $u(bias)$;

Крок 4. При розрахунку розширеної невизначеності додати значення зсуву ($Bias$), що було отримано за попередній період роботи лабораторії, так зване «історичне» середнє значення лабораторії. Зазначений крок застосовують при використанні однієї серії реагентів, КМ та калібраторів, що використовувала лабораторія впродовж тривалого періоду (6 місяців).

Крок 5. При розрахунку розширеної невизначеності за модифікованим методом Національного органу з акредитації Франції COFRAC, у розрахунок розширеної невизначеності включити значення зсуву ($Bias$), що було отримане при вимірюванні показника в лабораторії від сертифікованого референсного матеріалу (CRM) або матеріалу для оцінки правильності від виробника, а також данні про невизначеність калібрувального розчину, за наявності. Як правило, невизначеність цільового значення калібратора, $u(cRef)$ від виробників калібрувальних та КМ для оцінки правильності не є доступною.

Крок 6. Вибрати калібрувальний розчин із даними про невизначеність, що присвоєна калібратору, які зазначені в паспорті виробника.

Крок 7. Розширену невизначеність калібратора, що зазначена в паспорті виробника, розділити на коефіцієнт покриття, що дорівнює 2 або 3 (в залежності від інформації в Паспорті виробника) та отримати абсолютну та відносну стандартну невизначеність калібратора.

Крок 8. Розрахувати зсув (Bias) показника, що отриманий в лабораторії від середнього значення показника за одним із зазначених вище способів.

Крок 9. Для розрахунку розширеної невизначеності використати випадкову складову стандартної невизначеності, $u(R_w)$, яка дорівнює довготривалому CV за період 3-6 місяців; компонент систематичної складової стандартної невизначеності зсуву (Bias, $u(\text{Bias})$), що складається із невизначеності значення, що призначена референсному контрольному матеріалу ($u(c\text{Ref})$) і зсув (Bias).

$$U(c\text{Ref}) = \frac{U_{ref}}{2} \text{ (якщо данні доступні)}, \quad (2.12)$$

$$\text{Bias} = \bar{x} - X_{ref} \text{ ,} \quad (2.13)$$

$$U(\text{bias}) = \sqrt{\left(\frac{\text{bias}}{\sqrt{3}}\right)^2 + u(c\text{Ref})^2} \text{ ,} \quad (2.14)$$

$$U = 2 \times \sqrt{u(R_w)^2 + u(\text{bias})^2}, \quad (2.15)$$

де $u(R_w)$ – випадкова складова стандартної невизначеності;

$u(c\text{Ref})$ – невизначеність цільового значення калібратора;

$u(\text{bias})$ – систематична складова стандартної невизначеності;

$\text{Bias} / \sqrt{3}$ – стандартна невизначеність абсолютного зсуву, який прийнятий як рівномірний розподіл.

Компонент зсуву Bias проміжної точності можна мінімізувати шляхом обчислення випадкової складової стандартної невизначеності $u(R_w)$ як середнього значення щомісячного CV за довготривалий період.

Етап 6. Якщо лабораторія працювала із використанням різних серій реагентів, КМ та калібраторів, для оцінки невизначеності вимірювань, можна використовувати величини «історичного» середнього значення. Компонент зсуву (Bias) проміжної точності мінімізують шляхом обчислення випадкової складової стандартної невизначеності $u(R_w)$ і представляють як середнє значення щомісячного коефіцієнту варіації методики дослідження (CV). Розрахунок середнього значення щомісячного CV подібний до «дисперсії

помилки» (error variance), що є складовою розрахунку дисперсії, де розглядається індивідуальний результат відхилення від відповідних щомісячних середніх. Метод із використанням величини «історичного» середнього значення виключає будь-яку варіацію, яка може існувати між щомісячними середніми.

Крок 1. Досліджувати контрольний матеріал у кожній серії зразків пацієнтів, наприклад щодня при виконанні досліджень.

Крок 2. Щомісяця розраховувати коефіцієнт варіації (CV) методики дослідження.

Крок 3. Розраховувати середнє значення для кожного показника, що досліджується в лабораторії із застосуванням довготривалих щомісячних коефіцієнтів варіації (CV) методики дослідження.

Крок 4. Розраховувати випадкову складову стандартної невизначеності вимірювань $u_{(R_w)}$ шляхом наступних обчислень: корень суми середніх зсувів від «історичного» середнього середніх значень щомісячних CV у квадраті, що поділена на суму кількості досліджень одного рівня КМ за певний місяць мінус кількість досліджень одного рівня КМ за період, впродовж якого проводилось дослідження буде дорівнювати $u_{(R_w)}$ стандартній невизначеності:

$$u_{(R_w)} = \sqrt{\frac{(n_A - 1) \times CV_A^2 + (n_B - 1) \times CV_B^2 + \dots + (n_i + 1) \times CV_i^2}{(n_A + n_B + \dots + n_i) - n_{period}}}, \quad (2.16)$$

де CV_i^2 – квадратичне значення CV і-го місяця;

n_i – кількість досліджень одного рівня КМ за певний місяць;

n_{period} – кількість досліджень одного рівня КМ за період, впродовж якого проводилось дослідження.

Крок 5. Якщо лабораторія працювала із використанням різних серій реагентів, КМ та калібраторів, для оцінки невизначеності величини «історичного» середнього значення, та зсув (Bias) компоненту першого

(Bias component 1) дорівнює невизначеності цільового значення калібратора $u(cRef)$, середньомісячне значення коефіцієнта варіації CV слід розділити на квадратний корінь середньої кількості результатів, що були використанні для обчислення щомісячного середньомісячного коефіцієнта варіації CV.

$$\text{Bias component 1} = u(cRef) = \frac{\text{Середньомісячний CV}}{\sqrt{\text{Середнє число результатів КЯ за місяць}}} . \quad (2.17)$$

Крок 6. Розрахувати зсув (Bias) другого компоненту (Bias component 2), враховуючи невизначеність цільового значення калібратора:

$$\text{Bias component 2} = \text{Bias} = \text{RMS}_{\text{bias}} = \sqrt{\frac{\sum(\text{bias}_i)^2}{n}}, \quad (2.18)$$

$$U(\text{bias}) = \sqrt{(\text{RMS}_{\text{bias}})^2 + u(cRef)^2}, \quad (2.19)$$

$$U = 2 \times \sqrt{u(Rw)^2 + u(\text{bias})^2}, \quad (2.20)$$

де RMS_{bias} – середньоквадратичне зміщення (зсув);

$u(cRef)$ - невизначеність цільового значення калібратора;

$u(\text{bias})$ – систематична складова стандартної невизначеності.

Етап 7. Якщо розрахунок невизначеності вимірювань пов'язаний із неprecizійністю (U_{impr}) за типом А (невизначеність вимірювання включає багато компонентів, які можуть бути оцінені зі статистичного розподілу результатів у серії вимірювань і можуть бути охарактеризовані допустимим відхиленням), то загальний розрахунок базується на підрахунках із використанням даних внутрішньолабораторного контролю якості. Рекомендується використання мінімум 20 контрольних точок, наприклад, данні ВЛКЯ за 1-3 місяці. Передбачається, що рутинний ВЛКЯ включає усі джерела варіабельності при виконанні лабораторних досліджень (похибка за типом А).

Крок 1. Контрольний зразок аналізують кожного дня в серії досліджень при проведенні дослідження рутинних зразків.

Крок 2. Здійснюють підрахунок відносного стандартного відхилення (SD) щомісяця.

Крок 3. Після отримання достатньої кількості даних здійснюють підрахунок середнього стандартного відхилення за 3 місяці. Це значення і є невизначеністю внаслідок непрецизійності, U_{impr} .

Крок 4. Розрахунок невизначеності вимірювань, що пов'язана із зсувом U_{bias} (відхилення від цільового значення), за типом В (можуть бути охарактеризовані допустимим відхиленням, але оцінені з вирогідної ймовірності розподілу, що заснована на досвіді або іншій інформації) базується на даних, що надають можливість наблизити виміри лабораторних показників до стандартизованих. Джерелами інформації для розрахунку U_{bias} можуть бути результати участі лабораторії у Програмах зовнішньої оцінки якості, данні калібрування або будь-які еталонні матеріали.

Крок 5. Розрахувати абсолютне значення зсуву (Bias) як різницю між стандартним значенням, що присвоєне еталонному зразку і значенням, що отримане в лабораторії.

Крок 6. Якщо використовуються данні із результатів зовнішньої оцінки якості, в якості стандартного значення приймають середнє значення для групи при визначенні певного лабораторного показника і розраховується абсолютне значення зсуву (Bias) як різниця між даними певного лабораторного показника за результатами Програми оцінки кваліфікації для показника і значенням, що отримане в лабораторії.

Підрахунок зсуву (відхилення від цільового значення) здійснюють із використанням щонайменше 5 результатів участі лабораторії у Програмі зовнішньої оцінки якості, що вважається середнім відсотком необ'єктивності.

Крок 7. Розрахувати відносне значення зсуву (Bias) як співвідношення абсолютного значення зсуву (Bias) до стандартного значення, що присвоєне еталонному зразку або результату за Програмою оцінки кваліфікації та помножити на 100.

$$\text{Зсув (Bias)} = \text{лабораторний результат} - \text{стандартне значення}, \quad (2.21)$$

$$\% \text{ зсув (Bias)} = \frac{\text{лабораторний результат} - \text{стандартне значення}}{\text{стандартне значення}} \times 100. \quad (2.22)$$

Крок 8. Розрахувати комбіновану невизначеність U_C , яка включає в себе невизначеність вимірювань, що пов'язана із неprecизійністю (U_{impr}) за типом А та невизначеність вимірювань, що пов'язана із зсувом Bias (U_{bias}) (відхилення від цільового значення), за типом В. Застосувати формулу для розрахунку середнього квадратичного значення:

$$U_C = \sqrt{((U_{impr})^2 + (U_{bias})^2)}. \quad (2.23)$$

Крок 9. Розрахувати сумарну комбіновану невизначеність U_C додавши до формули інформацію про похибку калібратора, U_{cal} , якщо данна інформація є у наявності. Якщо у паспорті на калібрувальний розчин подано інформацію про розширену невизначеність калібратора, перед додаванням до формули U_{cal} у розрахунках, використовують значення, подані у паспорті, що поділені на коефіцієнт розширення, який дорівнює двом.

$$U_C = \sqrt{(U_{impr})^2 + (U_{bias})^2 + (U_{cal})^2}, \quad (2.24)$$

де U_{impr} – невизначеність вимірювань, що пов'язана із неprecизійністю;

U_{bias} – невизначеність вимірювань, що пов'язана із зсувом;

U_{cal} – невизначеність вимірювань, що пов'язана калібратором.

Крок 10. Розрахувати розширену невизначеність U із використанням даних стандартної невизначеності шляхом помноження на фактор охоплення. Для довірчого інтервалу 95% фактор охоплення, k дорівнює двом; для довірчого інтервалу 99% фактор охоплення, k дорівнює трьом.

$$U = u_c * 2 \text{ – для довірчого інтервалу 95\% ,} \quad (2.25)$$

$$U = u_c * 3 \text{ – для довірчого інтервалу 99\%.} \quad (2.26)$$

Етап 8. Якщо в медичних лабораторіях використовують розрахункові показники, наприклад, аніонний проміжок (Anion Gap) при дослідженні показників кислотно-лужного стану, який розраховується як різниця між сумою концентрації катіонів та аніонів за формулою:

$$\text{Anion Gap} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]),$$

де $[\text{Na}^+]$ – концентрація іонів натрію;

$[\text{K}^+]$ – концентрація іонів калію;

$[\text{Cl}^-]$ – концентрація іонів хлору;

$[\text{HCO}_3^-]$ – концентрація бікарбонату аніонів,

то для оцінки невизначеності необхідно виконати наступні кроки.

Крок 1 Обчислення НВ для показників, що є розрахунковими і складаються з декількох результатів дослідження. Розраховують комбіновану стандартну невизначеність, $\mu_c(1 \text{ SD})$ за одним із методів, що представлені вище для кожного із іонів.

Наприклад, стандартна невизначеність натрію $u[\text{Na}^+] = 1,12$ ммоль/л, $u[\text{K}^+] = 0,12$ ммоль/л, $u[\text{Cl}^-] = 1,2$ ммоль/л та $u[\text{HCO}_3^-] = 0,8$ ммоль/л

Крок 2. Розрахувати комбіновану стандартну невизначеність, μ_c для аніонного проміжку, використовуючи рівняння:

$$\mu_c AG = \sqrt{(1,1^2 + 0,1^2 + 1,2^2 + 0,8^2)} = 1,82 \text{ ммоль/л .}$$

Крок 3. Розрахувати розширену невизначеність вимірювання, U з урахуванням фактору охоплення, який дорівнює двом:

$$U = 1,82 \text{ ммоль/л} * 2 = 3,64 \text{ ммоль/л.}$$

Розрахунок аніонного проміжку включає додавання та віднімання, стандартні невизначеності об'єднуються однаково.

Крок 4. Якщо для обчислення параметру використовують ділення та / або множення (наприклад, при розрахунку кліренса креатиніну), перед обчисленням SD конвертують у CV, тобто

$$SD = \sqrt{CV_1^2 + CV_2^2 + CV_3^2 + \dots} . \quad (2.27)$$

Інформацію про НВ можна використовувати для проведення коригувальних дій, що спрямовані на поліпшенням аналітичної якості методу. Наприклад, МЛ може замінити калібратор, що використовується на новий з меншою НВ; забезпечити тривале використання реагентів однієї серії або проводити більш часто калібрування приладу. Якщо аналітичні специфікації якості не можна отримати, незважаючи на коригувальні дії, лабораторія може ініціювати заміну існуючого методу на кращий, якщо такий доступний на ринку. За даними літератури, робоча група Хорватії вважає, що CV, отриманий за даними ВЛКЯ, достатній для задоволення мінімальних критеріїв оцінки невизначеності вимірювань. Вплив інших невизначеностей, таких як невизначеність дозування розчинів, дозуючих присторів, що використовуються для розчинення калібратора та КМ, або невизначеність калібратора також відображаються через результати ВЛКЯ, тобто через CV, тому вони не враховуються окремо при оцінці НВ. За відсутності CRM, робоча група Хорватії не зобов'язує МЛ вводити зсув (Bias) у вимірювання при оцінці невизначеності вимірювання.

Етап 9. Якщо лабораторія впроваджує новий метод в рутинну практику необхідно оцінити НВ за даними процедури верифікації. Верифікація методу визначення лабораторного показника включає в себе дані точності (precision). Рекомендації щодо розрахунку точності представлені у протоколах Інституту клінічних та лабораторних стандартів США, який є неприбутковою організацією з розробки стандартів та сприяє розробці та використанню

добровільних лабораторних консенсусних стандартів і рекомендацій у медичній спільноті.

Крок 1. За протоколом CLSI EP15-A2 рекомендовано провести вимірювання комерційного контрольного матеріалу у кількості три повтори, впродовж п'яти послідовних днів.

Крок 2. Розрахувати повторюваність (в межах серійної точності, run precision), відтворюваність (міжсерійна точність, precision) і внутрішньолабораторна точність (сумарна лабораторна точність), які обчислюються із результатів, що отримані за наведеними рівняннями:

- повторюваність (в межах прецизійності) (S_r):

$$S_r = \sqrt{\frac{S_{d1}^2 + S_{d2}^2 + S_{d3}^2 + S_{d4}^2 + S_{d5}^2}{5}}; \quad (2.28)$$

- прецизійність із дня у день (S_b):

$$S_b = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D (\bar{x}_d - \bar{x})^2}{D-1}}; \quad (2.29)$$

- внутрішньолабораторна прецизійність (S_i):

$$S_i = \sqrt{\frac{n-1}{n}} * S_r^2 S_b^2. \quad (2.30)$$

Крок 3. Виразити внутрішньолабораторну прецизійність як стандартну невизначеність вимірювання (u).

Крок 4. Розрахувати коефіцієнт варіації (CV) і представити внутрішньо лабораторну прецизійність як відносну стандартну невизначеність вимірювання (u_{rel}).

Крок 5. Застосовувати відповідний коефіцієнт покриття (k) для отримання розширеної невизначеності (U) в залежності від бажаного рівня впевненості.

Розроблений алгоритм який комплексно дозволяє та враховує більш якісно провести лабораторні дослідження, враховуючі такі показники як: оцінка невизначеності за висхідним та нисхідним підходом, якщо результати контролю якості включають декілька серій (лотів), враховуючи результати зовнішньої оцінки якості (ЗОЯ, EQAS), вимірювання комутабельних сертифікованих референсних матеріалів (CRM), розширеної невизначеності, значення зсуву (Bias), вимірювань пов'язаний із непрецизійністю до розрахунку невизначеності вимірювань. Був поетапно заснований на використанні довготривалого внутрішньолабораторного контролю якості, даних зовнішньої оцінки якості, даних верифікації та інші.Невизначеність можна використовувати для проведення коригувальних дії, що спрямовані на поліпшенням аналітичної якості методу.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПЕРЕВІРКА ЗАПРОПОНОВАНОГО АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО- ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перевірку розробленого алгоритма представлено як результати оцінки невизначеності вимірювань із використанням даних верифікації та внутрішньолабораторного контролю якості .

Для отримання даних для верифікації використовували дані , що надані провідними фахівцями, які проводили вимірювання концентрації глюкози глюкозоксидазним методом в зразках нормального (рівень 1) та патологічного (рівень 2) контрольного матеріалу із використання наборів реагентів Cormay, Польща та автоматичного біохімічного аналізатора Mindray BS 240. Умови дослідження зразків нормального (рівень 1) та патологічного (рівень 2) контрольного матеріалу, досліджували таким самим чином, як зразки пацієнтів. Данні для розрахунку НВ збирались протягом тривалого періоду часу згідно із протоколом CLSI EP15-A2, що забезпечує стандартні умови виконання досліджень.

Верифікаційний експеримент було проведено впродовж 5 робочих днів (D =5 днів), досліджуючи зразки контрольного матеріалу у трьох паралелях (кількість повторів у 1 день N= 3 повтори). Результати початкових вимірів наведені в таблиці 3.1 та 3.2.

Таблиця 3.1 – Вихідні дані для оцінки невизначеності вимірювань. Результати вимірювання концентрації глюкози в зразках нормального (рівень 1) контрольного матеріалу при проведенні верифікаційних експериментів

Показник вимірювання	Повторюваність				
	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Глюкоза (ммоль/л) 1 вимірювання	5,37	5,37	5,43	5,39	5,16
Глюкоза (ммоль/л) 2 вимірювання	5,16	5,21	5,32	5,21	5,41
Глюкоза (ммоль/л) 3 вимірювання	5,23	5,43	5,22	5,17	5,25

Таблиця 3.2 – Вихідні дані для оцінки невизначеності вимірювань. Результати вимірювання концентрації глюкози в зразках патологічного (рівень 2) контрольного матеріалу при проведенні верифікаційних експериментів

Показник вимірювання	Повторюваність				
	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Глюкоза (ммоль/л) вимірювання 1	15,71	15,43	15,24	14,99	13,96
Глюкоза (ммоль/л) вимірювання 2	15,16	14,29	14,38	15,01	14,81
Глюкоза (ммоль/л) вимірювання 3	15,01	15,39	15,22	14,47	15,27

Спочатку розраховували середнє значення, що було отримано при вимірюванні концентрації глюкози при дослідженні рівня 1 контрольного матеріалу у кожній серії досліджень (кожного дня):

$$x_{\text{сер1}}=(5,37+5,16+5,23)/3=5,25;$$

$$x_{\text{сер2}}=(5,37+5,21+5,43)/3=5,34;$$

$$x_{\text{сер3}}=(5,43+5,32+5,22)/3=5,32;$$

$$x_{\text{сер4}}=(5,39+5,21+5,17)/3=5,26;$$

$$x_{\text{сер5}}=(5,16+5,41+5,25)/3=5,27.$$

Потім розраховували середнє значення, що було отримано при вимірюванні концентрації глюкози при дослідженні рівня 2 контрольного матеріалу у кожній серії досліджень (кожного дня):

$$x_{\text{сер1}}=(15,71+15,16+15,01)/3=15,29;$$

$$x_{\text{сер2}}=(15,43+14,29+15,39)/3=15,04;$$

$$x_{\text{сер3}}=(15,24+14,38+15,22)/3=14,95;$$

$$x_{\text{ср}4}=(14,99+15,01+4,47)/3=14,82;$$

$$x_{\text{ср}5}=(13,96+14,81+15,27)/3=14,68.$$

На наступному кроці розраховували стандартне відхилення для кожного рівня контрольного матеріалу по кожному дню при проведенні верифікаційних експериментів. Розрахунок стандартного відхилення для 1-го рівня КМ:

$$SD_1=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,37-5,25)^2+(5,16-5,25)^2+(5,23-5,25)^2]}\approx 0,11;$$

$$SD_2=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,37-5,34)^2+(5,21-5,34)^2+(5,43-5,34)^2]}\approx 0,11;$$

$$SD_3=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,43-5,32)^2+(5,32-5,32)^2+(5,22-5,32)^2]}\approx 0,11;$$

$$SD_4=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,39-5,26)^2+(5,21-5,26)^2+(5,17-5,26)^2]}\approx 0,12;$$

$$SD_5=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,16-5,27)^2+(5,41-5,27)^2+(5,25-5,27)^2]}\approx 0,13.$$

Далі провели розрахунок стандартного відхилення для 2-го рівня КМ:

$$SD_1=\sqrt{\frac{1}{3}[(15,71-15,29)^2+(15,16-15,29)^2+(15,01-15,29)^2]}\approx 0,37;$$

$$SD_2=\sqrt{\frac{1}{3}[(15,43-15,04)^2+(14,29-15,04)^2+(15,39-15,04)^2]}\approx 0,65;$$

$$SD_3=\sqrt{\frac{1}{3}[(15,24-14,95)^2+(14,38-14,95)^2+(15,22-14,95)^2]}\approx 0,49;$$

$$SD_4=\sqrt{\frac{1}{3}[(14,99-14,82)^2+(15,01-14,82)^2+(14,47-14,82)^2]}\approx 0,31;$$

$$SD_5=\sqrt{\frac{1}{3}[(13,96-14,68)^2+(14,81-14,68)^2+(15,27-14,68)^2]}\approx 0,66.$$

Далі розраховували середнє значення стандартного відхилення та середнє значення для кожного рівня контрольного матеріалу в серії верифікаційних експериментів.

$$1 \text{ рівень КМ: } SD_{\text{сер}} = (0,11+0,11+0,11+0,12+0,13)/5 = 0,11$$

$$2 \text{ рівень КМ: } SD_{\text{сер}} = (0,37+0,65+0,49+0,31+0,66)/5 = 0,50$$

$$1 \text{ рівень КМ: } X_{\text{сер}} = 5,29 \text{ ммоль /л}$$

$$2 \text{ рівень КМ: } X_{\text{сер}} = 14,96 \text{ ммоль /л}$$

Після цього розраховували коефіцієнт варіації у серії верифікаційних експериментів для кожного рівня контрольного матеріалу, що відповідають діапазонам нормального та патологічного значень рівня глюкози.

$$1 \text{ рівень КМ: } CV_1 = (SD_{\text{сер}}/X_{\text{сер}}) * 100\% = (0,11 / 5,29) * 100 = 2,15$$

$$2 \text{ рівень КМ: } CV_2 = (SD_{\text{сер}}/X_{\text{сер}}) * 100\% = (0,50 / 14,96) * 100 = 3,31$$

Прийняли значення середнього рівня CV у якості проміжної прецизійності (R_w), яка дорівнює «стандартній невизначеності», u :

$$1 \text{ рівень КМ: } u_1 = CV_1 = 2,15$$

$$2 \text{ рівень КМ: } u_2 = CV_2 = 3,31$$

Далі обчислювали сумарну розширену невизначеність для кожного рівня контрольного матеріалу, що відповідають діапазонам нормального та патологічного значень рівня глюкози за результатами серії верифікаційних експериментів. Розширена невизначеність» (U) є результатом добутку «стандартної невизначеності» (CV) та коефіцієнта покриття. Для 95,4% ймовірності при розрахунку розширеної невизначеності коефіцієнт покриття дорівнює $k = 2$.

$$1 \text{ рівень КМ: } U1 = k \times u_c1 = 2 * 2,15 = 4,30$$

$$2 \text{ рівень КМ: } U2 = k \times u_c2 = 2 * 3,31 = 6,62$$

де k – коефіцієнт охоплення, який для рівня довіри близько 95% дорівнює 2.

Коефіцієнти варіації для двох рівнів КМ відрізняються та існує нижня та верхня межа клінічно значущих рівнів концентрацій глюкози при дослідженні крові ми використовували більше одного значення невизначеності вимірювання для нормального та патологічного рівнів контрольного матеріалу.

Розраховані значення точності при проведенні верифікаційних досліджень, що виконанні із дня у день (три паралельних дослідження впродовж 5 днів), показники внутрішньолабораторної прецизійності та отримане значення невизначеності вимірювання наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати розрахунку при дослідженні контрольного матеріалу 1-го рівня (область нормальних значень) та контрольного матеріалу 2-го рівня (область патологічних значень)

Показник	1 рівень КМ	1 рівень КМ
Прецизійність (точність) при виконанні між днями (із дня у день)		
Загальне середнє $X_{\text{сеп}} = (X_{\text{сеп}1} + X_{\text{сеп}2} + X_{\text{сеп}3} + X_{\text{сеп}4} + X_{\text{сеп}5})$	5,29	14,96
Прецизійність із дня у день, S_b	0,09	0,45
$CV_b = (S_b / X_{\text{сеп}}) * 100\%$	1,70%	3,01
Внутрішньолабораторна прецизійність		
Внутрішньолабораторна прецизійність S_i	0,11	0,50
$CV_i = (S_i / X_{\text{сеп}}) * 100\% = u_{\text{rel}}$	2,15%	3,31%
Невизначенність вимірювання		
$U_{\text{rel}} = u_{\text{rel}} * 2$	4,30%	6,62%

Прийнятність результату перевірили шляхом порівняння із значенням загальної помилки (total error, TE (6,96%)) CRM – сертифікованого

референтного матеріалу або даними щодо прийнятного значення загальної помилки, що представлена на сайті Wetgard [38].

Розрахунок НВ за даними сертифікованого референтного матеріалу проводили наступним чином.

Спочатку вибрали сертифікований референтний матеріал (CRM) із цільовим значенням для глюкози, що було визначено із застосуванням референтного методу. Цільове значення для глюкози зазначено в паспорті виробника і склало 5,46 ммоль/л. Потім провели дослідження CRM впродовж 5 днів у двох паралелях.

Таблиця 3.4 - Вихідні дані експерименту при дослідженні сертифікованого референтного матеріалу впродовж 5 днів у двох паралелях відповідно до протоколу CLSI EP15-A2 для оцінки правильності

Аналіт	Глюкоза	
Референтний Матеріал (CRM)	DiaSys	
Рівень (CRM)	1	
Цільове значення (CRM)	5,46	ммоль/л
Дата дослідження	Паралелі	Результати
16.10.2023	Повтор 1	5,46
	Повтор 2	4,78
17.10.2023	Повтор 1	5,49
	Повтор 2	5,34
18.10.2023	Повтор 1	5,54
	Повтор 2	5,81
19.10.2023	Повтор 1	5,01
	Повтор 2	4,98
20.10.2023	Повтор 1	5,89
	Повтор 2	5,65

На наступному етапі розраховували середнє значення, що було отримано при вимірюванні концентрації глюкози при дослідженні рівня сертифікованого референтного матеріалу у кожній серії досліджень (кожного дня):

$$x_{\text{сер1}}=(5,46+4,78)/2=5,12;$$

$$x_{\text{сер2}}=(5,49+5,34)/2=5,42;$$

$$x_{\text{сер3}}=(5,54+5,81)/2=5,68;$$

$$x_{\text{сер4}}=(5,01+4,98)/2=4,995;$$

$$x_{\text{сер5}}=(5,89+5,65)/2=5,77.$$

Далі розраховували стандартне відхилення для сертифікованого референтного по кожному дню при проведенні верифікаційних експериментів.

$$SD_1=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,46-5,12)^2+(4,78-5,12)^2]}\approx 0,48;$$

$$SD_2=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,49-5,42)^2+(5,34-5,42)^2]}\approx 0,11;$$

$$SD_3=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,54-5,68)^2+(5,81-5,68)^2]}\approx 0,19;$$

$$SD_4=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,01-4,995)^2+(4,98-4,995)^2]}\approx 0,02;$$

$$SD_5=\sqrt{\frac{1}{3}[(5,89-5,77)^2+(5,65-5,77)^2]}\approx 0,17.$$

Потім розраховували середнє значення стандартного відхилення та середнє значення для сертифікованого референтного по кожному дню при проведенні верифікаційних експериментів

$$\text{CRM: } SD_{\text{сер}}=(0,48+0,11+0,19+0,02+0,17)/5=0,19$$

$$\text{CRM: } X_{\text{сер}} = (5,12 + 5,42 + 5,68 + 4,995 + 5,77) / 5 = 5,40 \text{ ммоль /л}$$

Далі розраховували коефіцієнт варіації у серії верифікаційних експериментів для кожного рівня контрольного матеріалу, що відповідають діапазонам нормального та патологічного значень рівня глюкози.

$$\text{CRM: } CV_1 = (SD_{\text{сер}} / X_{\text{сер}}) * 100\% = (0,19 / 5,40) * 100 = 3,59$$

На наступному кроці розраховували абсолютний і відносний зсув (Bias, В) по відношенню до цільового значення сертифікованого референтного матеріалу

$$\text{Цільове значення від виробника, } X_{\text{ref}} = 5,46 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Bias}_{\text{абс}} = [(X_{\text{сер}} - X_{\text{ref}})] = [5,40 - 5,46] = -0,06$$

$$\text{Bias}_{\text{відн.}} = ((X_{\text{сер}} - X_{\text{ref}}) / X_{\text{ref}}) * 100\% = ((5,40 - 5,46) / 5,46) * 100 = -1,19$$

Потім розраховували невизначеність вимірювань, включаючи Bias при використанні сертифікованого референтного матеріалу, CRM

$$U_{\text{rel}} = u_{\text{rel}} * 2 \sqrt{\text{Bias}_{\text{відн.}}^2 + u_{\text{rel}}^2} = 5,88\%$$

Таблиця 3.5 – Оцінка невизначеності вимірювань, включаючи Bias при використанні сертифікованого референтного матеріалу, CRM

Показник	Значення
1. Правильність	
Цільове значення від виробника, X _{ref}	5,46
Bias _{абс} = ((X _{сер} - X _{ref}) / X _{ref})	0,06
Bias _{відн.} = ((X _{сер} - X _{ref}) / X _{ref}) * 100%	1,19%
2. Невизначеність вимірювання	
U _{rel} = u _{rel} * 2 √ Bias _{відн.} ² + u _{rel} ²	5,88%

Бажана специфікація TE(%) при вимірюванні концентрації глюкози за даними «Вимог до якості. Специфікації бази даних про бажану біологічну варіацію» становить 6,96% (Ricos C. Et al. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation), а отримане значення розширеної невизначеності 5,88% не виходить за ці межі.

За даними внутрішньолабораторного контролю якості розрахунок НВ проводили наступним чином.

Проводили оцінку невизначеності за нисхідним підходом. Лабораторія використовувала метод, що пройшов верифікацію в межах лабораторії, яка його застосовує і отримані дані щодо внутрішньолабораторної відтворюваності (проміжної прецизійності), використовуючи модель вимірювань, на основі якої ґрунтується нисхідний підхід. Оцінку невизначеності вимірювань здійснювали за даними довгострокового внутрішньолабораторного контролю якості.

Вихідними даними є:

- контрольний матеріал – рівень 1;
- число серій, що використані – 1;
- частота ВЛКЯ – 2 рази на день;
- період проведення контролю – 8 травня – 6 грудня;
- число даних, N – 445 значень.

Здійснювали розрахунок коефіцієнта варіації CV метода лабораторних досліджень, що базується на даних довготривалого ВЛКЯ із використанням двох рівнів контрольного матеріалу впродовж 3-6 місяців. Для забезпечення сталих результатів довготривалого ВЛКЯ використовували реагенти та КМ однієї серії (одного лоту).

Потім розраховували середнє значення коефіцієнта варіації CV для лабораторного показника – концентрація глюкози крові, що досліджувалась в лабораторії на автоматичному біохімічному аналізаторі Mindray BS 240. Програмне забезпечення автоматичного біохімічного аналізатора дозволяло

здійснювати автоматичний розрахунок середнього значення контрольного матеріалу, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації.

Результати розрахунку арифметичного середнього, стандартного відхилення, коефіцієнта варіації представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Оцінка невизначеності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості із використанням однієї серії контрольного матеріалу впродовж 6 місяців

Показник	Значення
Арифметичне середнє, $\bar{x}_{\text{ВЛКЯ}}$	5,48 ммоль/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	0,19 ммоль/л
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100\%$	3,47%

Прийняли значення середнього рівня CV внутрішньолабораторного контролю якості у якості проміжної прецизійності (R_w), яка дорівнює «стандартній невизначеності», u:

$$u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}} = 3,47\%.$$

На наступному кроці розраховували розширену відносної невизначеності вимірювань:

$$U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}} = 3,47 * 2 = 6,93\% \approx 7\%.$$

де k – коефіцієнт охоплення, який для рівня довіри близько 95% дорівнює 2.

За даними довготривалого внутрішньолабораторного контролю якості розрахунок НК здійснювали наступним чином. Розглянули варіант застосування запропонованого алгоритма для оцінки невизначеності

вимірювання концентрації гемоглобіну за даними внутрішньолабораторного контролю якості із використанням семи серій контрольного матеріалу.

Вихідними даними є:

- контрольний матеріал – рівень 3;
- число серій, що використані – 7;
- частота ВЛКЯ – 1 раз на день;
- період проведення контролю – 10 січня – 30 червня;
- число даних, N – 129 значень.

Результати попередніх розрахунків наведені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Результати попередніх розрахунків із застосуванням програмного засобу SPSS.

Серія	1	2	3	4	5	6	7
кількість досліджень в серії, N	19	26	21	25	9	17	12
\bar{x} , г/л	155	149	150	152	148	153	152
SD, г/л	1,46	2,0	0,98	1,35	0,71	1,71	1,31
CV%	0,94	1,34	0,66	0,89	0,48	1,12	0,86

Далі розрахували комбінований коефіцієнт варіації із використанням коефіцієнтів варіації всіх серій:

$$CV_{ВКЛЯ} = u_{rel} = \sqrt{\frac{Cv_1^2 + Cv_2^2 + \dots + Cv_n^2}{n}} =$$

$$= \sqrt{\frac{1}{7} \cdot (0,94^2 + 1,34^2 + 0,66^2 + 0,89^2 + 0,48^2 + 1,12^2 + 0,86^2)} = 0,94.$$

Прийняли значення середнього рівня CV внутрішньолабораторного контролю якості у якості проміжної прецизійності (R_w), яка дорівнює «стандартній невизначеності», u :

$$u_{rel} = CV_{ВЛКЯ} = 0,94\%$$

Потім розраховували розширену відносної невизначеності вимірювань

$$U_{rel} = 2 * u_{rel} = 0,94 * 2 = 1,88\% \approx 2\%$$

де k – коефіцієнт охоплення, який для рівня довіри близько 95% дорівнює 2.

Наведемо, також, приклад представлення результатів дослідження концентрація глюкози крові в результаті розрахунку невизначеності вимірювань при визначенні лабораторного показника за даними внутрішньолабораторного контролю якості із використанням контрольного матеріалу двох рівнів (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Результат оцінки невизначеності вимірювань за даними внутрішньолабораторного контролю якості

Контрольний матеріал	Період дослідження 03.08.23 -27.10.2023	Середнє значення (ммоль/л)	SD (μ_c)	SD (U) ($U = 2 \times \mu_c$)*
рівень 1	n=91	5,2	0,12	0,24 = 0,2
рівень 2	n=91	24,7	0,73	1,46= 1,5

Примітка до табл. 3.8: *($2 \times \mu_c$) – комбінована стандартна невизначеність дорівнює розширеній невизначеності вимірювання (U)

Розширену невизначеність вимірювання, U для першого рівня контрольного матеріалу розраховували для довірчого інтервалу 95%, що

прийнятий при виконанні лабораторних досліджень та використовували фактор охоплення 2.

Таким чином, розширена невизначеність вимірювання, U для першого рівня КМ, що знаходився в області нормальних значень (рівень 1), $X_1 \pm 0,2$ ммоль/л (95,5%); для другого рівня КМ, що знаходився в області патологічних значень (рівень 2) $X_2 \pm 1,5$ ммоль/л (95,5%). Результати пацієнта, що отримано в лабораторії надавали у цифровому значенні із одним знаком після коми, таким чином розширену невизначеність вимірювання (U) представляли таким самим чином, із одним знаком після коми.

Результат пацієнта, в межах що близькі до нормальних значень, який було отримано в медичній лабораторії, представляли із використанням розширеної невизначеності, розрахованої для першого рівня КМ і результат дослідження подавали у наступному вигляді: $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($\sim 95\%$). У цьому випадку лабораторія із вірогідністю $\sim 95\%$ була впевнена в тому, що дійсне значення знаходилось в діапазоні 5,7- 6,1 ммоль / л.

Для результату пацієнта, в межах що близькі до патологічних значень, який було отримано в медичній лабораторії, використовували розширену невизначеність, що отримана для другого рівня КМ: $25,6 \pm 1,5$ ммоль/л ($\sim 95\%$). У цьому випадку лабораторія із вірогідністю $\sim 95\%$ була впевнена в тому, що дійсне значення знаходилось в діапазоні 24,1-27,1ммоль/л.

Таким чином, використовуючі результати вимірювання лабораторних показників в лабораторії, данні верифікаційних досліджень лабораторії, результати внутрішньолабораторного контролю якості та значення сертифікованого референтного матеріалу, було представлено розрахунки невизначеності вимірювань із застосуванням запропанованого алгоритму. Представлений алгоритм розрахунку невизначеності вимірювань дозволяє отримати числове вираження НВ і є способом покращення якості та порівнянності результати вимірювань між лабораторіями. Об'єктивні критерії для визначення аналітичних специфікацій продуктивності базуються на трьох моделях: на впливі аналітичних показників на клінічні результати;

на складових біологічної варіації показника, що визначається; на сучасному рівні вимірювань (визначається як найвищий рівень аналітичних показників, технічно досяжний). Технічні характеристики щодо величини невизначеності вимірювання загальних біохімічних показників відповідають Міланським моделям, Федеріка Брага та Мауро Пантегіні, CCLM 2021; 59(8):1362-1368 [39].

4 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОЦІНКУ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ДІАГРАМИ ІСІКАВИ

З метою підвищення якості виконання вимірювань та оцінки невизначеності лабораторних досліджень проведемо аналіз причинно-наслідкових зв'язків з використанням діаграми Ісікави. Діаграму причинно-наслідкових зв'язків у вигляді «риб'ячої кістки» запропонував експерт з управління якістю К.Ісікава для аналізу факторів, які впливають на виробничий процес. В подальшому діаграму почали використовувати у інших галузях. Метод Ісікави дозволяє виявити причинно-наслідкові зв'язки, які можуть призводити до порушення загального процесу, розглянути його складові; знайти рішення при виявленні невідповідностей.

Пошук причин виникнення невідповідностей, які можуть призводити до видачі хибних результатів лабораторних досліджень, порушення ритмічності процесу виконання аналізів та інших порушень процесу отримання достовірного результату заданим вимогам базувався на використанні діаграми Ісікави. З метою підвищення якості виконання лабораторних досліджень та зниження кількості хибних результатів: було відокремлено причини від наслідків, що надавало можливість показати причини небажаної події та допомагало побачити проблему вцілому.

Причинно-наслідкова діаграма Ісікави є графічним інструментом, що дозволяє наочно та систематизовано аналізувати взаємозв'язки наслідків та причин, які породжують ці наслідки або впливають на них. Цінність цього методу сприяє структуризації та відокремленню різних категорій потенційних причин, ідентифікації найбільш ймовірної кореневої причини досліджуваного процесу.

Системний підхід до визначення фактичних причин виникнення проблеми із використанням діаграми Ісікави є інструментом, що дозволяє виявити первинні причини проблеми, відобразити та вивчити їх для

подальшого ефективного вирішення, тобто є ключем до пошуку при виявленні невідповідностей, які можуть виникати в будь-якому процесі. Діаграма причинно-наслідкових зв'язків у вигляді «риб'ячої кістки» дозволяє виявити ключові взаємозв'язки між різними факторами і точніше зрозуміти процес, що досліджується. Зазначений підхід сприяє визначення головних факторів, що мають найбільший вплив на розвиток проблеми, що розглядають, а також попередити або усунути дію несприятливих факторів.

Серед безлічі потенційних причин, що породжують проблеми (наслідок), лише дві-три є найбільш значущими.

Для їх пошуку здійснюються:

- збір та систематизація всіх причин, які прямо або опосередковано впливають на досліджувану проблему;
- групування цих причин за смисловими та причинно-наслідковими блоками;
- ранжування їх усередині кожного блоку;
- аналіз загального процесу, який відображено у графічному вигляді.

Причинно-наслідкова діаграма дозволяє у простій та доступній формі систематизувати все потенційні причини розглянутих проблем, виділити найсуттєвіші і провести порівневий пошук першопричини.

Алгоритм побудови діаграми Ісікави включає наступні етапи:

- 1) визначити проблему, яка підлягає вирішенню;
- 2) досліджувану проблему записати і помістити у «бокс» , що буде являти собою «голову риби», до якої долучити основну горизонтальну стрілку, яка є «хребтом» риби;
- 3) головні причини приєднати до «хребта» стрілками у вигляді «великих кісток хребта» під кутом до «хребта»;
- 4) розташувати причини другого порядку, що впливають на головні причини («великі кістки»), як «середні кістки». Розташувати причини третього порядку, які впливають на вторинні причини, у вигляді «дрібних

кісток», якщо на діаграмі наведені не всі причини, одну стрілку залишити порожньою;

5) причини ранжувати за значимістю. Виділити особливо важливі, які імовірно мають найбільший вплив на показник якості процесу дослідження;

б) на діаграму нанести всю необхідну інформацію: назву, найменування етапу, процесу чи групи процесів, імена учасників процесу, та інше.

При побудові діаграми Ісікави головні причини, що впливають на проблему, визначають відповідно до правила «шість М», яке свідчить, що в загальному випадку існує шість можливих причин тих або інших результатів процесу: матеріал (material), обладнання (machine), вимір (measurement), технологія (method), люди (man), менеджмент (management). Звичайно, можуть бути й інші фактори, які впливають за загальний процес і більш точно можуть охарактеризувати причини невідповідностей.

Основне завдання полягає в тому, щоб задіяти від трьох до шести основних факторів, що охоплюють усі можливі процеси. За підсумками побудови діаграми Ісікави глибина такого дерева досягає чотирьох чи п'яти рівнів. Глибина рівнів дозволяє візуально оцінити картину всіх можливих основних причин певної проблеми. Якщо складно визначитися з назвами головних гілок, можна використовувати стандартні заголовки.

У нашому випадку діаграма Ісікави аналізу джерел невизначеності вимірювання буде мати наступний вигляд (додаток Е).

Причина «Оператор / фахівець» - включає фактори, обумовлені достатньою кількістю та компетентністю персоналу, який приймає участь у виконанні досліджень. При оцінці персоналу необхідно враховувати його кваліфікацію, досвід у виконанні лабораторних досліджень, також важливим є фізичний стан фахівця при виконанні досліджень та інше. До роботи у вимірювальних, калібрувальних або медичних лабораторіях долучаються спеціалісти, які мають фахову освіту, спеціалізацію у галузі виконання робіт та уповноважені на виконання робіт у вимірювальних, калібрувальних або медичних лабораторіях. Дуже важливим фактором є навчання, постійне

удосконалення фахового розвитку та підвищення рівня кваліфікації. Кожен фахівець, який приймає участь у виконанні досліджень, несе персональну відповідальність за правильність виконання вимірювань та якість результату лабораторних досліджень. В залежності від фахового досвіду, стажу роботи та за умови підтвердження безперервного фахового досвіду, спеціаліст отримує відповідну категорію. Молоді співробітники, які тільки розпочинають роботу у лабораторії, проходять навчання на робочому місці під наглядом кваліфікованого фахівця. Навчання фахівця на робочому місці має на увазі подальшу оцінку набутих навичок, правильності виконання вимірювань, виникнення розбіжностей у результатах паралельних (дублюючих) досліджень та інше. Наприклад, одним із шляхів оцінки правильності виконання досліджень є порівняння результатів, що отримані одним або різними операторами при дослідженні одного й того самого зразка.

Здійснюється оцінка вміннь і навичок із побудови графіків калібрувальної залежності із використанням калібрувальних розчинів при визначені певного показника. Для кожного показника що визначається будується графік калібрувальної залежності, із застосуванням калібрувальних або стандартних зразків. Невизначеність, що отримана при роботі оператора, а також невизначеність калібратора або стандартного зразка, роблять свій внесок у величину стандартної невизначеності при виконанні досліджень.

Наступна причина «Метод / Методики» – поєднує методики виконання досліджень, умови навколишнього середовища, які впливають на якість при виконанні досліджень, а також всі інші фактори, що пов'язані із продуктивністю та точністю операцій загального процесу або окремих складових, що виконуються. Дуже важливими є вибір методу дослідження із врахуванням його специфічності, точності та відтворюваності. На даний час в лабораторіях здебільшого використовують комерційні набори реагентів, які валідовані виробниками та дозволені до використання у вимірювальних або медичних лабораторіях. Необхідно враховувати

лінійність методики вимірювань, нижній та верхній ліміти дослідження, умови проведення реакції та інше. Наприклад, для забезпечення певної температури реакції, необхідно передбачити наявність допоміжного обладнання у лабораторії, що надасть можливість підтримувати стабільну температуру реакції. Цей фактор також робить внесок у величину стандартної невизначеності вимірювання. З метою підтримання стабільної температури реакції можуть використовуватись твердотільні термостати, вимірювальні прилади з термостатованою кюветою та інше. Наступним фактором, що впливає на якість при виконанні вимірювань, є якість води, що використовується при проведенні досліджень, наприклад промивання кювети, приладу; приготування реагентів, розчинення ліофілізованих контрольних зразків та інше. Обов'язковою умовою при виконанні лабораторних досліджень є наявність дистильованої води; для деяких видів досліджень рекомендовано використовувати тільки деіонізовану воду, що підвищує якість досліджень.

Причина «Прилади / обладнання» включає всі фактори, які обумовлені обладнанням, машинами, пристроями, що використовуються при виконанні вимірювань, наприклад технічний стан інструменту, час введення в експлуатацію та час проведення регламентних робіт, заміна освітлювальних приладів, стан оптичної системи, метрологічне забезпечення, тощо. Прилади що використовуються для виконання вимірювань, мають вирішальне значення на результат дослідження та впливають на якість результатів дослідження. При виборі обладнання необхідно враховувати тип системи, що використовується для визначення того чи іншого показника. Наприклад, для визначення біохімічних показників можуть використовуватись фотометри, спектрофотометри, біохімічні аналізатори та інше. Для визначення гематологічних показників можуть використовуватись гематологічні аналізатори, які дозволяють визначати від 18 до 30 показників або мікроскопічне облачення (мікроскопи). Для визначення гормонів можуть використовуватись імуноферментні, імунохемілюмінісцентні,

імунофлуорометричні аналізатори та інше. При виборі приладу необхідно враховувати його метрологічні характеристики, клас точності та інше. На даний час все частіше в централізованих лабораторіях використовують автоматичні аналізатори. Вони дозволяють знизити вплив оператора на кінцевий результат дослідження і взагалі, на невизначеність вимірювань. Розрізняють автоматичні аналізатори закритого та відкритого типу. Аналізатори закритого типу є системами в яких використовуються реагенти того самого виробника, що й обладнання; система реагент-обладнання валідуються виробником, що забезпечує якість виконання досліджень. Закриті системи як правило мають меншу складову при розрахунку стандартної невизначеності.

Відповідність технічного стану обладнання метрологічним характеристикам, придатності до застосування і правильності експлуатації засобів вимірювальної техніки (ЗВТ) регулюється Законом України від 05 червня 2014 року № 1314-VII «Про метрологію та метрологічну діяльність». Згідно Закону періодична повірка ЗВТ здійснюється протягом періоду експлуатації через встановлений проміжок часу, який вважається міжповірочним інтервалом. Сферою законодавчо регульованої метрології є види діяльності, що забезпечують єдність вимірювань та простежуваності, Державне регулювання стосовно вимірювань, одиниць вимірювання та ЗВТ, що визначені цим Законом.

ЗВТ, що перебувають в експлуатації, підлягають періодичній повірці та повірці після ремонту. Міжповірочні інтервали встановлюються Центральним органом Виконавчої влади з питань метрології. Повірка засобів вимірювальної техніки - сукупність операцій, що включає перевірку та маркування та/або видачу документа про повірку ЗВТ, які є підтвердженням, що зазначений прилад відповідає встановленим вимогам. Калібрування ЗВТ є сукупністю операцій, які підтверджують за заданих умов: встановлення співвідношення між значеннями величини, що забезпечуються еталонами з невизначеностями вимірювань, які їм притаманні, та відповідними

показаннями з пов'язаними з ними невизначеностями вимірювань на першому етапі; використання цієї інформації для встановлення співвідношення та отримання результату вимірювання на другому етапі.

При виборі обладнання необхідно враховувати відповідність приладів Технічному регламенту України відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 13 січня 2016 р. № 94 «Про затвердження Технічного регламенту законодавчо регульованих засобів вимірювальної техніки». Технічний регламент законодавчо регульованих ЗВТ встановлює вимоги, яким мають відповідати прилади, що призначені для застосування у сфері законодавчо регульованої метрології. При виборі обладнання яке є на ринку України та/або вводиться в експлуатацію для виконання завдань, пов'язаних з вимірюваннями, перевіряють наявність документу про відповідність Технічному регламенту України.

Дуже важливо враховувати температуру та вологість оточуючого середовища та інші умови які є вимогою виробника, тому що зазначені фактори впливають на якість виконання досліджень, умови проходження реакції, стабільність реагентів, тощо. Вибір місця для розміщення обладнання є критичним, наприклад, потрапляння прямих сонячних променів негативно впливає на стан обладнання та умови проведення досліджень.

Користувач зобов'язаний забезпечити обслуговування обладнання із періодичністю, що зазначена виробником, а також у разі отримання не стабільних результатів дослідження (за даними ВЛКЯ, якщо виключені інші фактори, які можуть призводити до систематичної помилки), або виходу обладнання з ладу.

Причина «Зразки / Матеріали» включає всі фактори, які пов'язані із зразками, що досліджуються в лабораторії, а також калібрувальними (стандартними) розчинами та контрольними матеріалами, які використовуються при виконанні лабораторних робіт. В процесі виконання робіт у випробувальних лабораторіях можуть визначати властивості матеріалу, наприклад, теплопровідність, в'язкість або твердість матеріалу.

Якість та стабільність зразків що досліджуються, мають дуже важливе значення у забезпеченні якісного результату дослідження. Зразки мають бути зібрані із дотриманням вимог, які забезпечать стабільність зразків. Наприклад, збір біологічного матеріалу у певний час, використання певного типу контейнеру в який зібрано зразок, час транспортування у лабораторію від моменту забору матеріалу та інше. Необхідно враховувати стабільність показника що визначається, наприклад, при тривалому зберіганні зразка крові рівень глюкози знижується; відмічається зниження концентрації білірубину знижується при зберіганні зразка крові при попаданні прямих сонячних промінів. Щодо використання калібровочних (стандартних) зразків та контрольних матеріалів, дуже важливо звертати увагу на умови приготування робочих розчинів та контрольних зразків; термін придатності первинних зразків та зразків після розчинення. Після приготування робочих розчинів калібрувальних та контрольних зразків рекомендовано їх аліквотувати, маркувати та розміщувати при температурі $t = -20\text{ C}^\circ$ для більш тривалого зберігання. Дозволяється одноразове розморожування аліквот, що забезпечує стабільність калібровочних розчинів та контрольних матеріалів. При заміні лоту реагентів, перевіряють значення результатів дослідження контрольних матеріалів, та за необхідності, здійснюють перекалібрування для подальшого визначення певного показника.

При використанні калібрувального розчину рекомендовано використовувати калібратор із простежуваністю до первинного рефересного матеріалу. Метрологічна простежуваність є властивістю результату вимірювання, за допомогою якого він може бути пов'язаний з рефересним матеріалом через документований безперервний ланцюг калібраторів, кожен з яких вносить вклад у невизначенність вимірювання (рис. 4.1).

У ланцюгу від первинного рефересного матеріалу (PRM) до первинних і вторинних калібраторів найвищого рівня в ієрархії невизначенність вимірювання (НВ) є найнижчою по відношенню до PRM.



Рис. 4.1. Метрологічна простежуваність від робочого калібратора до одиниць СІ та первинного референсного матеріалу

Калібратори нижнього рівня виготовляються відповідно до PRM. Майстер-калібратор нижнього рівня в ієрархії використовується виробниками для виробництва робочого калібратора. В медичних лабораторіях за виконання досліджень використовуються «робочі калібратори», що розташовані у основи піраміди, зображеної на рисунку.

Причина «Вимірювання» включає всі чинники, які можуть впливати на правельність, прецизійність результатів вимірювань та дозволяють запобігти видачі користувачам недостовірних результатів вимірювань. При виконанні вимірювань необхідно провести всі процедури щодо підготовки приладу та перевірки його робочого стану: включення приладу та прогрів лампи, за необхідності, виконання процедури тестування приладу, щоденної промивки, перевірка правильності виконання досліджень при проведенні внутрішньолабораторного контролю якості шляхом дослідження зразків контрольного матеріалу, прийняття рішення про придатність приладу для виконання подальших досліджень. При використанні реагентів, контрольних та калібрувальних зразків необхідно враховувати строк придатності

реагентів, а також їх стабільність після відкриття. Для забезпечення стабільних результатів вимірювань здійснюється щоденний контроль температури та вологості у приміщенні. Похибки, пов'язані із калібруванням, пов'язані, в тому числі із невизначенністю робочих калібраторів, що використовуються у випробувальних та медичних лабораторіях. На стабільність реагентів, калібраторів та контрольних матеріалів впливають всі фактори, що визначають вплив зовнішнього середовища на виконання дій, наприклад, температура, освітленість, вологість тощо.

«Причина «Менеджмент» поєднує процедури, фактори, ризики та дії, які об'єднані у систему менеджменту якості. Відповідно до міжнародних стандартів серії ISO - 15189:2022 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності» та ISO/IEC 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» в медичних, калібрувальних та випробувальних лабораторіях має бути впроваджена система менеджменту якості при виконанні вимірювань. Система менеджменту якості включає створення документообігу, стандартних операційних процедур (СОП) для кожного методу, що використовується у лабораторії, документованих процедур (ДП) для кожного пункту ISO. Документи мають бути доведені до відома персоналу під особистий підпис із зазначенням про те, що фахівцю зрозумілий зміст документу та фахівець зобов'язується виконувати вимоги документів. Система менеджменту якості базується на ризик-орієнтованому підході. Мають враховуватися ризики, які можуть призвести до виходу процесу з-під контролю і, як наслідок, надання недостовірних результатів лабораторних досліджень користувачу. Система менеджменту якості має на увазі постійний контроль процесів, та їх поліпшення у разі виявлення невідповідностей. Обов'язковою вимогою документів ISO є проведення внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ) із побудовою контрольних карт. Застосуванням правил Весгарда дозволяє проводити постійний моніторинг щодо відсутності помилок у процесі виконання досліджень.

Застосування контрольних правил базується на ймовірності отримання певних результатів за умови, що аналітичні характеристики методики не змінювались. Правила можуть застосовуватись між контролями (тобто в одній серії, якщо вимірюється більше одного контрольного зразка) та між серіями (з урахуванням результатів попередніх серій). Для позначення висновків щодо прийнятності/неприйнятності серії використовуються терміни «серія (метод) під контролем» або «серія (метод) поза контролем». При визнанні ситуації поза контролем необхідно виявити причину цього, усунути її (із записом про коригувальні дії, які були проведенні), й лише потім провести повторне тестування контрольних зразків.

При проведенні оцінки контрольних карт без застосування спеціалізованого програмного забезпечення (ПЗ) рекомендується використовувати контрольне правило 1_2s як попереджувальне і призначене для ініціювання аналізу карти за іншими правилами. При використанні спеціалізованого ПЗ правило 1_2s не застосовується. Найбільш використовувані правила наведені в додатку Ж.

Якщо діє правило-попередження, необхідно перевірити значення контролів за іншими правилами. Якщо діє одне з правил відкидання - серія вважається «поза контролем», а результати - неприйнятними:

- необхідно зупинити дослідження із використанням цього методу;
- потрібно виявити і виправити помилки.

Після проведення коригуючих дій необхідно повторити дослідження контролів та проб пацієнтів.

Однією із основних вимог забезпечення якості досліджень є також участь у програмах зовнішньої оцінки якості (ЗОЯ). За програмою ЗОЯ лабораторія отримує від провайдера програми ЗОЯ «сліпі зразки», виконує їх у спосіб як і рутинні зразки, результати дослідження надсилає провайдеру. Після проведення оцінки результатів ЗОЯ провайдером, лабораторія отримує звіт із зазначенням статистичних результатів щодо якості виконання вимірювань.

При аналізі діаграми Ісікави виявляють та фіксують всі фактори, що впливають на результат вимірювання, навіть ті, які здаються незначними, оскільки основною метою діаграми є виявлення та пошук найбільш оптимального та правильного шляху та ефективного способу вирішення проблеми.

Причинно-наслідкова діаграма є графічним зображенням загального процесу, що допомагає ідентифікувати і наочно подати причини конкретних подій, явищ, проблем чи результатів. Причинно-наслідкова діаграма розроблена для наочного уявлення співвідношення між всіма можливими причинами та результатами і наслідками, що впливають на них.

Таким чином, застосування методу Ісікави до процесу оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень дозволяє провести його структурування, враховуючи характер основних факторів. Отримані результати також можуть бути використані при системному аналізі всього процесу зовнішньої та внутрішньої оцінки якості лабораторних досліджень в якості аналітичного інструменту для відбору найбільш значущих факторів, зосередившись на яких, можна більш ефективно вирішувати поставлені завдання.

ВИСНОВКИ

1. Звіт про невизначеність вимірювання є необхідним при оцінюванні придатності вимірюваної величини для прийняти рішення щодо його якості; отримання точних і правильних рутинних вимірювань.

2. Розроблено алгоритм оцінки невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень, що базується на методах математичної статистики, дозволяє знизити зумовлені невизначеністю ризику, їх вплив на лабораторно-діагностичні дослідження, провести комплексні корегувальні дії, які спрямовані на поліпшення аналітичної якості цих досліджень.

3. Проведені експериментальні дослідження показали, що невизначеність вимірювань є одним із основних факторів, що є свідченням стандартизованих лабораторних результатів лабораторно-діагностичних досліджень.

4. Дослідження факторів, які впливають на оцінку невизначеності лабораторно-діагностичних досліджень із використанням діаграми Ісікави дозволить впровадити розвинуту систему планування якості лабораторних досліджень.

5. Впровадження результатів роботи дозволить уніфікувати роботу медичних лабораторій, що буде корисним при акредитації медичних лабораторій за стандартом ISO 15189 «Медичні лабораторії – Вимоги до якості та компетентності», в процесі клінічної інтерпретації результатів лабораторних досліджень користувачами лабораторної інформації, лікарями, а також в роботі медичних страхових компаній при оцінці сумісності результатів лабораторних досліджень, при уніфікації підходів оцінки якості лабораторного обладнання та методів дослідження.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. UNIMED, 2023. *Лабораторна діагностика (медичні аналізи)*. [online] (Останнє оновлення Січень 2023) Доступно: <https://unimed.zp.ua/ua/laboratornaya-diagnostika-meditsinskie-analizi/> [Дата звернення 19 жовтня 2023].
2. Основи клініко-лабораторної діагностики захворювань внутрішніх органів : навч.-метод. Посібник / Н. С. Михайловська, О. О. Лісова. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2017. – 293 с.
3. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (ВНЗ I—III р. а.) – 2-е вид., переробл. I допов. / Т. І. Бойко.– Київ : Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352 с.
4. КвертіМЕД. Україна, 2023. *Фотометр «МБА-540»*. [online] (Останнє оновлення Березень 2023) Доступно: <https://kmed.com.ua/биохимический-анализатор-мба-540/> [Дата звернення 22 жовтня 2023].
5. Thermo Fisher Scientific Inc., 2023. *Thermofisher product*. [online] (Останнє оновлення жовтень 2023) Доступно: <https://www.thermofisher.com/ua/en/home.html> [Дата звернення 22 жовтня 2023].
6. Echolight S.p.a, 2021. *EchoStation*. [online] (Останнє оновлення грудень 2022) Доступно: <https://www.echolightmedical.com> [Дата звернення 25 жовтня 2023].
7. Becton, Dickinson and Company, 2023. *BD PhoenixSpec™ nephelometer*. [online] (Останнє оновлення травень 2023) Доступно: <https://www.bd.com/en-ca/products-and-solutions/products/product-families/bd-phoenixspec-nephelometer> [Дата звернення 25 жовтня 2023].
8. Xylem Analytics Germany Sales GmbH & Co. KG, 2023. *Portable turbidity meter Turb® 430 IR – WTW*. [online] (Останнє оновлення жовтень 2023) Доступно: <https://www.xylemanalytics.com/en/general-product/id->

[1393/portable-turbidity-meter-turb%C2%AE-430-ir---wtw](#) [Дата звернення 26 жовтня 2023].

9. DeNovix, 2023. *Compare Quantification Solutions with DeNovix*. [online] (Останнє оновлення квітень 2023) Доступно: <https://www.denovix.com/ds-11-series-model-comparison/> [Дата звернення 26 жовтня 2023].

10. Elico. Elico Ltd., 2023. *Flame Photometer with Auto ignition CL 378*. [online] (Останнє оновлення жовтень 2023) Доступно: <https://www.elico.co/cl-378> [Дата звернення 26 жовтня 2023].

11. Hygiena LLC, 2023. *Luminometer System SURE Pluse*. [online] (Останнє оновлення жовтень 2023) Доступно: <https://www.hygiena.com/hygiene-monitoring/atp-cleaning-verification/accessories/hygiena-ensure-touch-charging-dock> [Дата звернення 25 жовтня 2023].

12. Лабораторне обладнання та прилади. ТОВ «СПЕКТРО ЛАБ», 2022. *Атомно-абсорбційний спектрофотометр АА-1800С на 6 ламп*. [online] (Останнє оновлення жовтень 2022) Доступно: <https://spectrolab.com.ua/ua/p1876577030-atomno-absorbtsionnyj-spektrofotometr.html> [Дата звернення 25 жовтня 2023].

13. Біохімічні аналізатори. Інтернет-магазин медичної техніки Медшоп, 2023. *Аналізатор біохімічний напівавтоматичний, фотометр Microlab 300*. [online] (Останнє оновлення лютий 2023) Доступно: <https://medshop.com.ua/laboratorna-diagnostika/biohimichni-analizatori/analizator-biohimicheskij-poluavtomaticheskij-fotometr-microlab-300.html> [Дата звернення 02 листопада 2023].

14. Компанія «Алмедіка», 2023. *Класифікація біохімічних аналізаторів для лабораторії*. [online] (Останнє оновлення серпень 2023) Доступно: <https://almedika.com.ua/a356488-klassifikatsiya-biohimicheskikh-analizatorov.html> [Дата звернення 02 листопада 2023].

15. Сучасні рішення для фармлабораторій. ТОВ «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ», 2023. *Mindray. Mindray BS-240*. [online] (Останнє оновлення травень 2023) Доступно: <https://hlr.ua/ua/brendy/mindray-63> [Дата звернення 03 листопада 2023].

16. Лабораторна аналітична техніка: навч. Посіб. Для студ. Спеціальності 163 «Біомедична інженерія» та 152 «Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка», спеціалізації «Клінічна інженерія» / М.Ф. Богомолів, С.І. Вовянко, В.В. Шликов; КПП 87он. Ігоря Сікорського. – Київ: КПП 87он. Ігоря Сікорського, 2018. – 124 с.

17. ДСТУ ISO 9001:2008. *Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2005, IDT)*. Київ: Держспоживстандарт України.

18. ДСТУ ISO 9000:2015. *Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів*. Київ: Держспоживстандарт України.

19. International Organization for Standardization (ISO), 2012. ISO 15189:2012. *Medical laboratories – requirements for quality and competence*. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization.

20. ДСТУ ISO/IEC 17025:2019. *Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій*. Київ: Держспоживстандарт України.

21. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. First ed. JCGM 100:2008. Available at: <http://www.iso.org/sites/JCGM/GUM/JCGM100/C045315e.html/C045315e.html?csnumber=50461> [Дата звернення 06 листопада 2023].

22. JCGM 100 (ISO / IEC Guide 98-3), 1998. *Оцінка даних вимірювань. Керівництво по вираженню невизначеності вимірювань*. Київ: Держспоживстандарт України.

23. JCGM 101 (ISO / IEC Guide 98-3-1), 1998. *Оцінка даних вимірювань. Додаток 1 до «Керівництва по вираженню невизначеності вимірювань»* –

Поширення розподілів з використанням методу Монте-Карло. Київ: Держспоживстандарт України.

24. JCGM 102 (ISO / IEC Guide 98-3-2), 1998. *Оцінка даних вимірювань. Додаток 2 до «Керівництва по вираженню невизначеності у 88онцентрація» – Моделі з будь-якою кількістю вихідних величин.* Київ: Держспоживстандарт України.

25. JCGM 104 (ISO / IEC Guide 98-1), 1998. *Оцінка даних вимірювань. Вступ до «Керівництва по вираженню невизначеності в вимірі».* Київ: Держспоживстандарт України.

26. JCGM 106 (ISO / IEC Guide 98-4), 1998. *Оцінка даних вимірювань. Роль невизначеності вимірювань в оцінці відповідності.* Київ: Держспоживстандарт України.

27. S L R Ellison and A Williams (Eds). Eurachem/CITAC guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third edition, (2012) ISBN 978-0-948926-30-3. Available from www.eurachem.org. [Дата звернення 06 листопада 2023].

28. ДСТУ ISO Guide 30:2021 (ISO 30, ISO GUIDE 30:2015), 2021. *Референтні матеріали. Вибрані терміни та визначення (Reference materials – Selected terms and definitions).* Київ: Держспоживстандарт України.

29. Nordtest TR537; Ed.4 Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories (2017:11). Available from www.nordicinnovation.net [Дата звернення 02 листопада 2023].

30. Kallner A. Uncertainty in measurement – Introduction and examples from laboratory medicine. eJIFCC 13:1301200103. Available from <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/1301200103.pdf>. [Дата звернення 02 листопада 2023].

31. Technical Report No. 1/2007; Measurement uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation (2007). Available from www.eurolab.org [Дата звернення 30 жовтня 2023].

32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine – Approved Guideline. CLSI document C51-A. – Wayne, USA: CLSI, 2012.

33. Назаренко, Л. А., 2010. Невизначеність результатів вимірювання в фотометрії. *Міжнародний науково-технічний журнал «Світлотехніка та Електроенергетика»*, 2, с. 27-37.

34. The Royal College of Pathologists of Australasia. Uncertainty of measurement. Guideline No 2/2004. Available for <https://hercwules.files.wordpress.com/2013/07/rcpa-uncertainty.pdf>. [Дата звернення 30 жовтня 2023].

35. Постанова Кабінету Міністрів України від 16.12.2015 № 1062 Про затвердження Технічного регламенту щодо неавтоматичних зважувальних приладів.

36. Постанова Кабінету Міністрів України від 26.02.2016 № 163 Про затвердження Технічного регламенту засобів вимірювальної техніки.

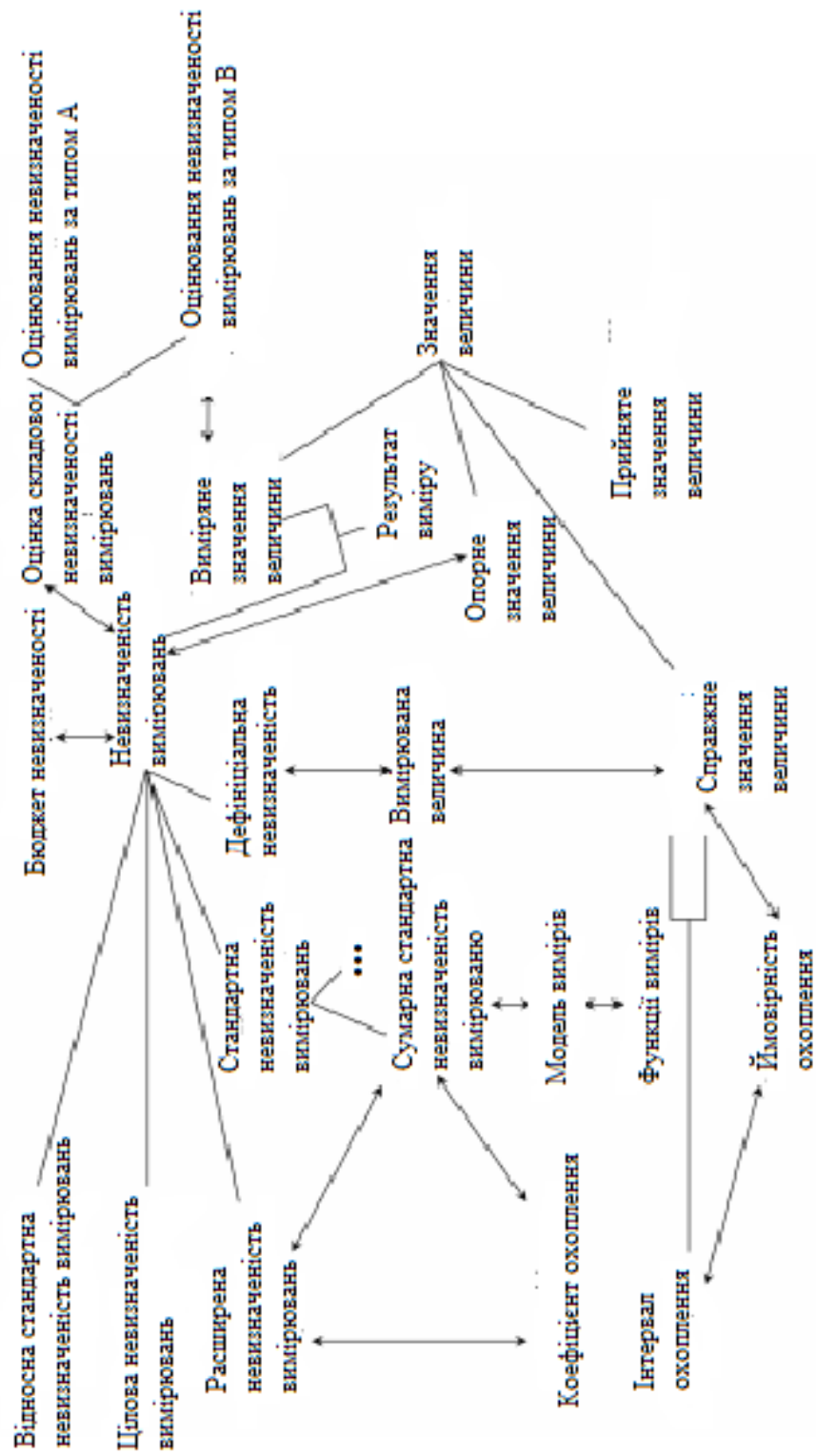
37. Постанова Кабінету Міністрів України від 13.01.2016 № 94 Про затвердження Технічного регламенту законодавчо регульованих засобів вимірювальної техніки.

38. Quality requirements. Westgard QC, 2019. *Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation*. [online] (Останнє оновлення лютий 2022) Доступно: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> [Дата звернення 10 грудня 2023].

39. Sten Westgard APS for MU: The New Era of allowable measurement uncertainty (MUA? AMU? AU?) CCLM 2021; 59(8):1362-1368 (Останнє оновлення липень 2021) Доступно: <https://www.westgard.com/mu-performance-specifications.htm>.

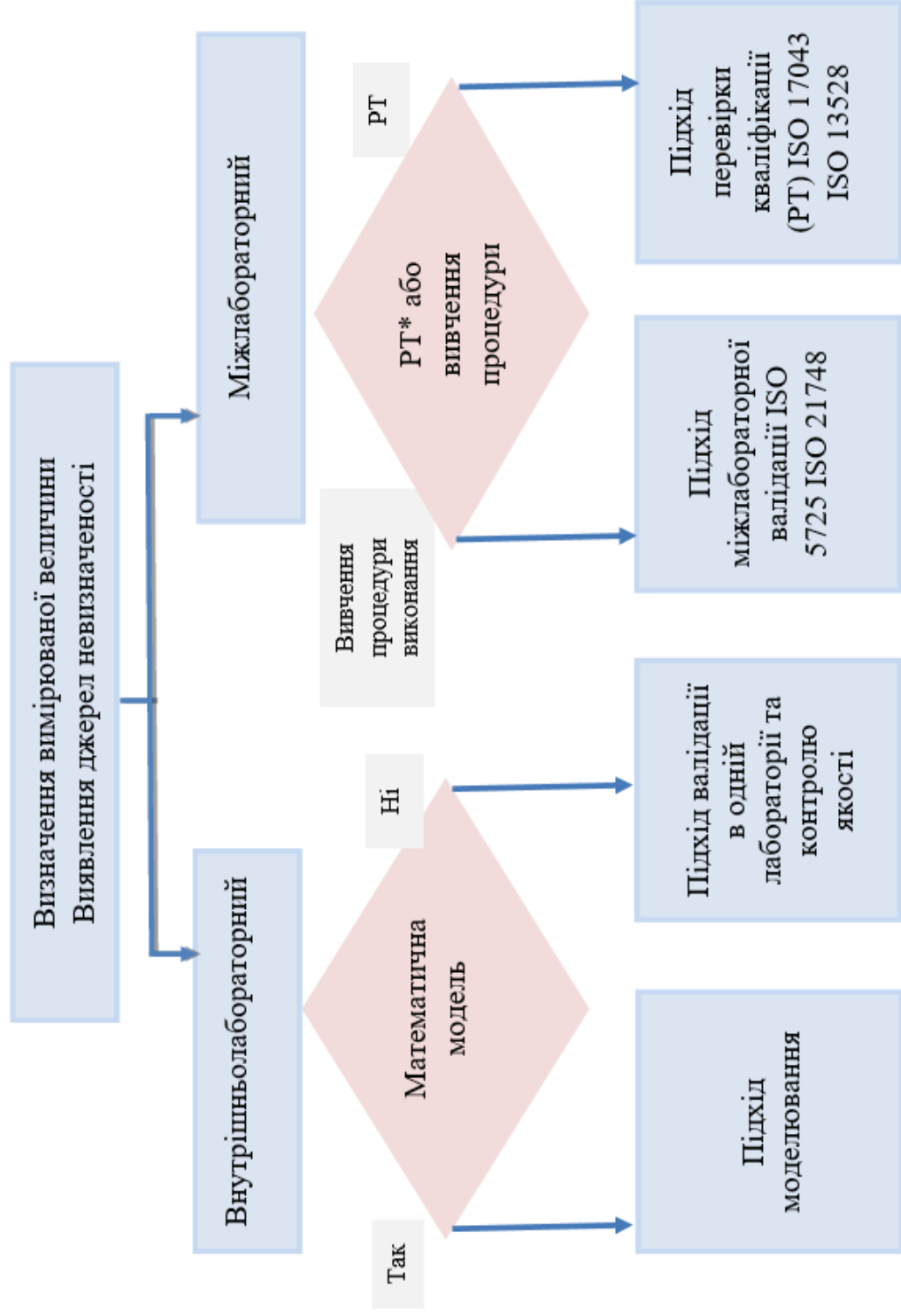
ДОДАТОК А

Схема понять, пов'язаних із невизначеністю вимірювань



ДОДАТОК Б

Графічна структура розрахунку невизначеності



Примітка: *PT – перевірка кваліфікації (професійне тестування)

ДОДАТОК В

Схема алгоритму оцінки невизначеності при виконанні досліджень

ДОДАТОК Г

Таблиця Г.1 – Розрахунок розширеної невизначеності для основних лабораторних показників, що досліджувались в лабораторії.

Місяць	Лабораторний показник, що досліджувався											
	TP	ALT	AST	a- Amy	t-Bil	D-bil	Urea	Crea	Clu	СК	СК- МВ	CRP
Травень	2,53	3,48	2,95	2,97	6,79	3,45	6,73	4,01	1,96	3,15	5,22	3,7
Червень	2,88	2,53	4,54	3,23	7,34	3,71	6,81	2,83	2,41	4,01	4,75	1,4
Липень	3,45	2,29	5,06	2,69	7,12	3,16	6,91	3,12	3,14	3,92	5,12	2,43
Серпень	2,69	3,32	2,68	3,51	6,85	2,34	6,83	3,59	2,98	2,17	6,07	3,58
Вересень	2,48	2,1	2,04	2,12	7,06	2,09	7,00	3,91	3,18	3,24	4,15	2,91
Жовтень	1,18	3,78	1,74	3,34	7,22	2,17	6,52	3,42	2,71	3,33	5,31	3,62
Середній CV = R _w , = u	2,38	2,92	2,85	2,98	7,06	2,82	2,59	3,48	2,73	3,30	5,10	2,94
U = 2*u	4,75	5,83	5,7	5,95	14,1	5,64	5,19	6,96	5,46	6,61	10,2	5,88

*Для показників, що досліджувались, зазначено щомісячний та середній коефіцієнт варіації, а також розширена невизначеність вимірювань у відсотках (%).

Лабораторні показники, що досліджувались:

- TP концентрація загального білку
 ALT активність аланінамінотрансферази
 AST активність аспартатамінотрансферази
 a-Amy активність а-амілази
 t-Bil концентрація загального білірубину
 D-bil концентрація прямого білірубину
 Urea концентрація сечовини
 Crea концентрація креатиніну
 Clu концентрація глюкози
 СК активність креатинкінази
 СК-МВ активність МВ-ізоферменту креатинкінази
 CRP концентрація С-реактивного білка

ДОДАТОК Д

Приклади оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості

Таблиця Д.1. – Оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості без зміни лоту контролю за 6 місяців на прикладі визначення концентрації білка

Контрольний матеріал в області нормальних значень	Рівень 1
Число серій КМ, що використані	1
Частота внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ)	1 на день
Період	6.05.2023 – 2.11.2023
Число даних, N	142
Арифметичне середнє, \bar{x}	51,62 г/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	1,22
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100$	2,38%
Відносна стандартна невизначенність вимірювання $u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}}$	2,38%
Розширена відносна невизначенність вимірювання $U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}}$	4,76%

Таблиця Д.2 – Оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості без зміни лоту контролю за 6 місяців на прикладі визначення концентрації білка

Контрольний матеріал в області патологічних значень	Рівень 2
Число серій КМ, що використані	1
Частота внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ)	1 на день
Період	6.05.2023 – 2.11.2023
Число даних, N	139
Арифметичне середнє, \bar{x}	79,76 г/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	1,52
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100$	1,89 %
Відносна стандартна невизначенність вимірювання $u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}}$	1,89 %
Розширена відносна невизначенність вимірювання $U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}}$	3,78 %

Таблиця Д.3 – Оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості без зміни лоту контролю за 6 місяців на прикладі визначення активності аспартатамінотрансферази

Контрольний матеріал в області нормальних значень	Рівень 1
Число серій КМ, що використані	1
Частота внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ)	1 на день
Період	6.05.2023 – 2.11.2023
Число даних, N	149
Арифметичне середнє, \bar{x}	50,15 Од/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	1,44
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100$	2,85%
Відносна стандартна невизначенність вимірювання $u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}}$	2,85%
Розширена відносна невизначенність вимірювання $U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}}$	5,7%

Таблиця Д.4 – Оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості без зміни лоту контролю за 6 місяців на прикладі визначення активності аспартатамінотрансферази

Контрольний матеріал в області патологічних значень	Рівень 2
Число серій КМ, що використані	1
Частота внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ)	1 на день
Період	6.05.2023 – 2.11.2023
Число даних, N	129
Арифметичне середнє, \bar{x}	197,55 Од/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	3,89
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100$	1,97 %
Відносна стандартна невизначенність вимірювання $u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}}$	1,97 %
Розширена відносна невизначенність вимірювання $U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}}$	3,94 %

Таблиця Д.5 – Оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості без зміни лоту контролю за 6 місяців на прикладі визначення концентрації сечовини крові

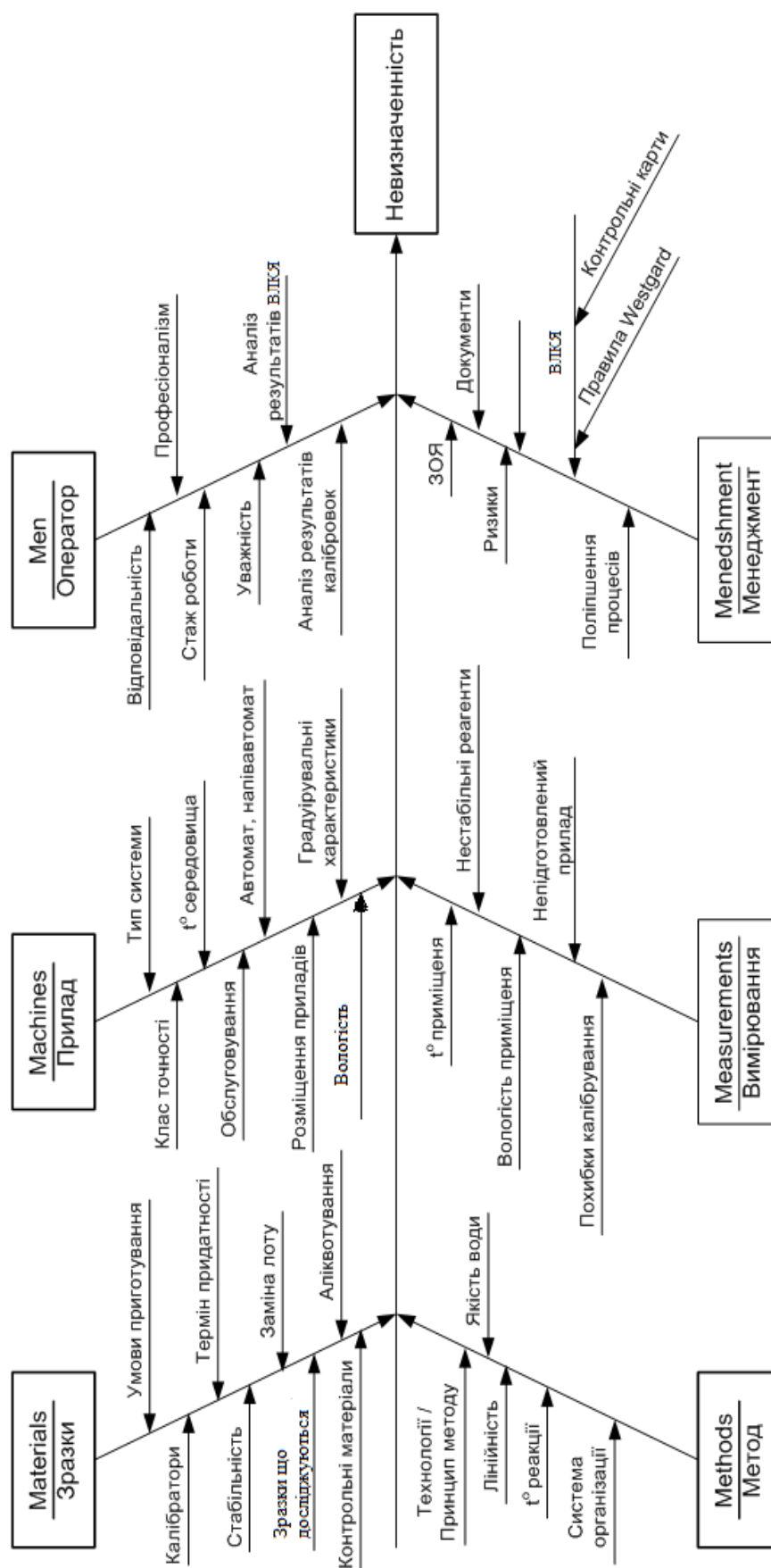
Контрольний матеріал в області нормальних значень	Рівень 1
Число серій КМ, що використані	1
Частота внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ)	1 на день
Період	6.05.2023 – 2.11.2023
Число даних, N	157
Арифметичне середнє, \bar{x}	6,79 ммоль/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	0,18
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100$	2,59%
Відносна стандартна невизначенність вимірювання $u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}}$	2,59%
Розширена відносна невизначенність вимірювання $U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}}$	5,19%

Таблиця Д.6. – Оцінка невизначенності вимірювання за даними внутрішньо-лабораторного контролю якості без зміни лоту контролю за 6 місяців на прикладі визначення прикладі визначення концентрації сечовини крові

Контрольний матеріал в області патологічних значень	Рівень 2
Число серій КМ, що використані	1
Частота внутрішньолабораторного контролю якості (ВЛКЯ)	1 на день
Період	6.05.2023 – 2.11.2023
Число даних, N	119
Арифметичне середнє, \bar{x}	17,6 ммоль/л
Стандартне відхилення, $SD_{\text{ВЛКЯ}} = \sqrt{\frac{2(x-\bar{x})^2}{n-1}}$	0,79
Коефіцієнт варіації, $CV_{\text{ВЛКЯ}} = SD_{\text{ВЛКЯ}}/\bar{x} * 100$	4,45 %
Відносна стандартна невизначенність вимірювання $u_{\text{rel}} = CV_{\text{ВЛКЯ}}$	4,45 %
Розширена відносна невизначенність вимірювання $U_{\text{rel}} = 2 * u_{\text{rel}}$	8,9 %

ДОДАТОК Е

Діаграма Ісікави аналізу джерел невизначеності вимірювання



ДОДАТОК Ж

Таблиця Ж.1. – Найбільш популярні контрольні правила

Правило	Пояснення
1 _{2s}	Якщо тільки один з двох контролів виявляється поза інтервалом $\pm 2SD$, але потрапляє в інтервал $\pm 3SD$, це вважається правилом – попередженням. Такий варіант дозволяє вважати серію прийнятною, але фахівці повинні бути подвійно уважні до появи можливих проблем.
1 _{3s}	Якщо значення одного з двох контролів лежить поза інтервалом $\pm 3SD$, серія вважається «поза контролем» і результати вважаються неприйнятними.
2 _{2s}	Якщо один з контролів виявляється поза інтервалом $\pm 2SD$, але потрапляє в інтервал $\pm 3SD$, слід уважно проаналізувати другий контроль. Якщо обидва контролі виходять за межі інтервалу $\pm 2SD$ і в однаковому напрямку, серія вважається непринятною і «поза контролем».
R _{4s}	Це правило діє в тих випадках, коли значення обох контролів знаходяться поза інтервалом $\pm 2SD$, при цьому значення одного контролю менше, ніж «середнє – 2SD», а значення другого контролю більше, ніж «середнє + 2SD». Інтервал між значеннями контролів становить в цьому випадку більше, ніж 4SD. Це свідчить про велику випадкову помилку, й серія вважається непринятною.
4 _{1s}	Для цього правила потрібні дані контролів попередніх серій. Це правило діє, коли значення контролю одного рівня в чотирьох послідовних серіях відрізняються від середнього більше, ніж на 1SD, і знаходяться по одну сторону від середнього (застосування підходу «між серіями»). Це правило також діє тоді, коли значення контролів обох рівнів в двох послідовних серіях знаходяться по одну сторону від середнього і відрізняються від середнього більше, ніж на 1SD (підхід «між контролями»).
10 \bar{x}	Для цього правила потрібні дані контролів попередніх серій. Якщо значення КМ одного рівня в десяти послідовних серіях розташовуються по одну сторону від середнього, це означає, що середнє значення «зрушено», і це свідчить про появу систематичної помилки (підхід «між серіями»). Підхід «між контролями» розглядає значення контролів обох рівнів в п'яти послідовних серіях, якщо вони знаходяться по одну сторону від середнього, правило вважається порушеним.

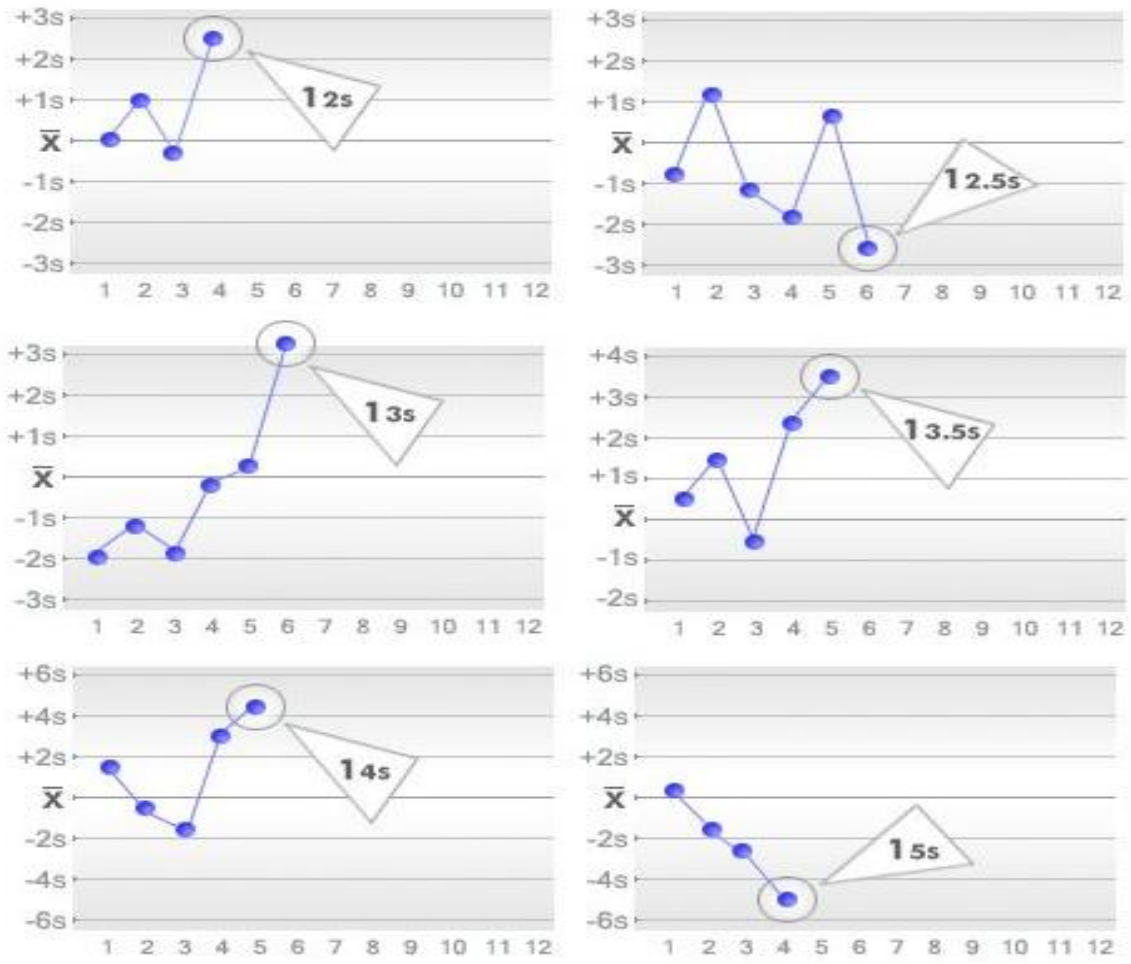


Рис. Ж.1. Контрольні правила $1kS$: одна точка за межами ліміту, де k – кількість стандартних відхилень ($1.2s$ – $1.5s$)

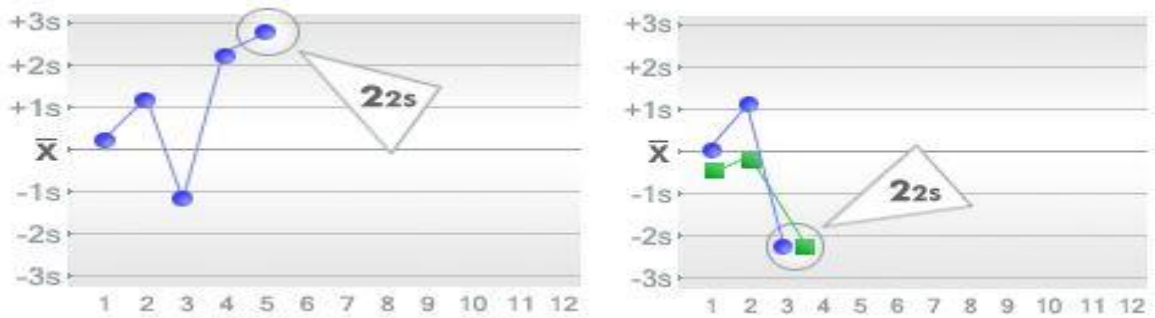


Рис. Ж.2. Контрольні правила 2_2s : праворуч між контролями (across material); або, ліворуч між серіями (across run)

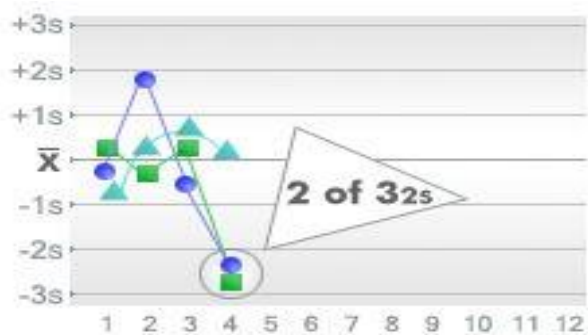


Рис. Ж.3. Контрольне правило 2 з 3σ два з трьох за межами 2σ

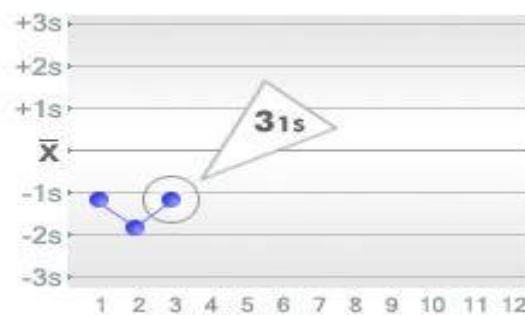
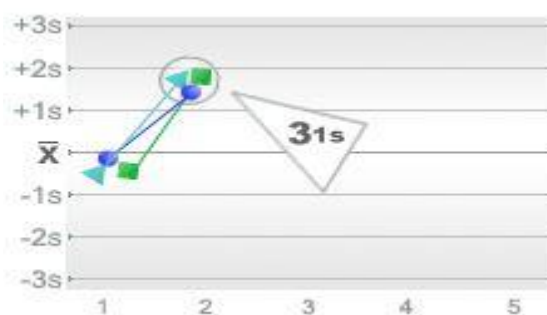


Рис. Ж.4. Контрольні правила 3σ ліворуч між контролями (across material), або, праворуч між серіями (across run)

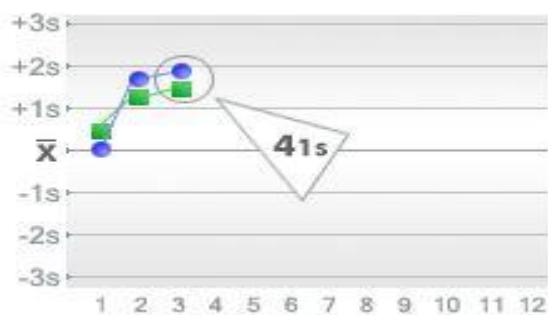


Рис. Ж.5. Контрольні правила 4σ ліворуч між контролями (across material), або, праворуч між серіями (across run)

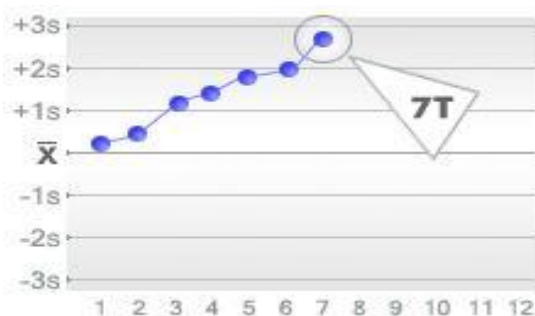


Рис. Ж.6. Контрольні правила 7σ —сім результатів утворюють тренд в одному напрямку

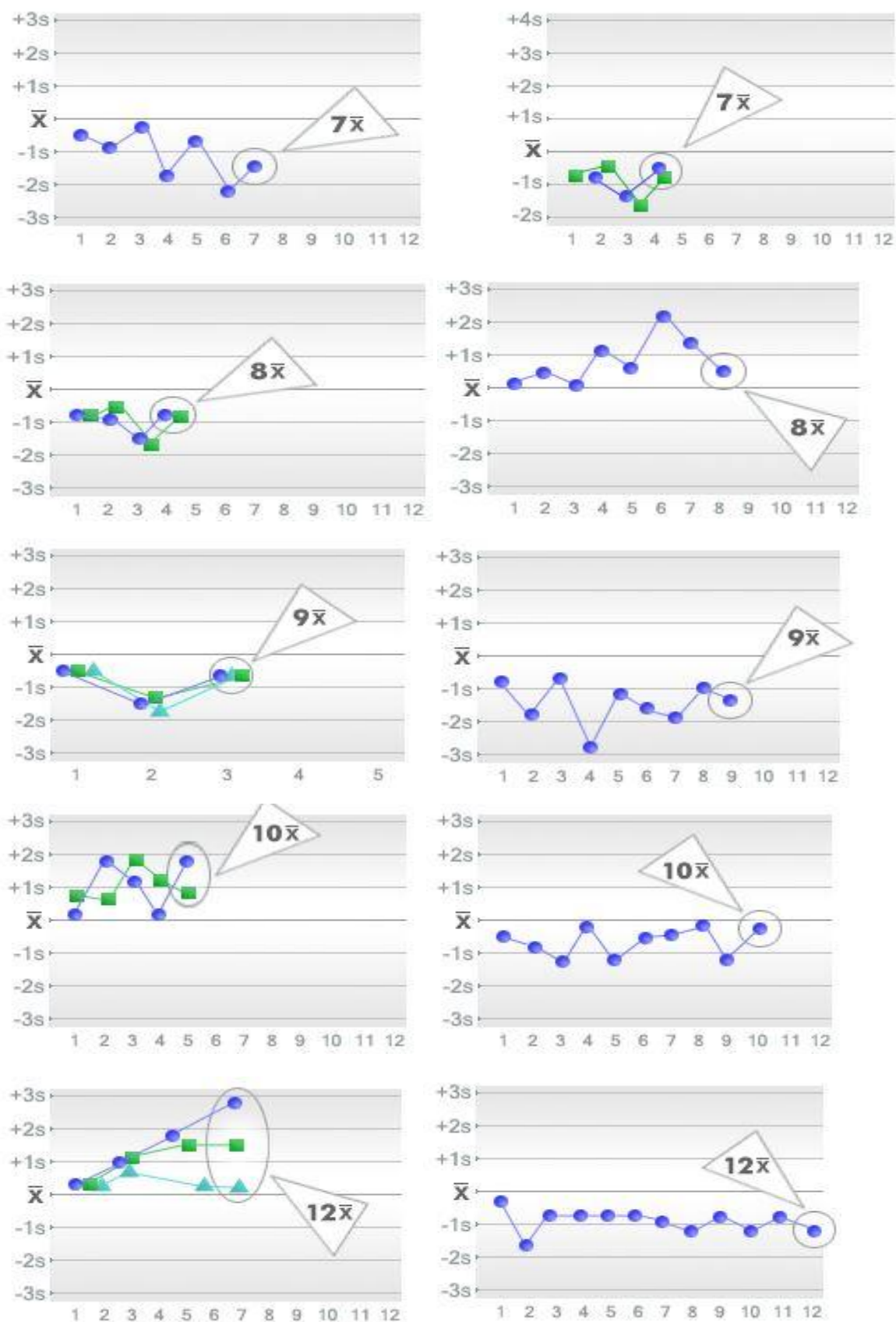


Рис. Ж. 7. Контрольні правила $N\bar{x}$ -bar – кілька результатів з однієї сторони від середнього

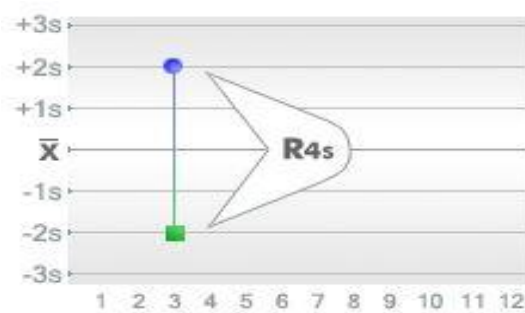


Рис. Ж. 8. Контрольне правило R_{4s} – відстань між двома результатами більше $4s$ (між контролями або між серіями)