

**ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕДЕНИЮ ВЕРИФИКАЦИИ
МЕТОДОВ И ОЦЕНКИ ВЕЛИЧИН НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ
РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ В СООТВЕТСТВИИ
С ТРЕБОВАНИЯМИ ISO 15189:2012**

ВВЕДЕНИЕ

В Руководстве с практической точки зрения рассматриваются процессы проведения верификации аналитических методов, а также определения неопределенности измерения в соответствии с требованиями документа ISO 15189:2012 [1].

Согласно документу ISO 15189:2012, *верификация – это подтверждение путем представления объективных доказательств того, что специфические требования были выполнены*. С практической точки зрения, это означает, что медицинская лаборатория должна выполнить эксперименты, результаты которых должны подтвердить спецификации производителя по аналитической эффективности метода. Эти эксперименты включают:

- Эксперимент по верификации прецизионности (повторяемости и внутрилабораторной прецизионности).
- Эксперимент по верификации правильности.
- Эксперимент по верификации нижнего предела детекции (LoD)

Согласно документу ISO 15189:2012 (пункт 5.5.1.4) медицинская лаборатория должна оценить величины неопределённости всех используемых процедур измерения. С практической точки зрения, медицинская лаборатория должна выполнить эксперименты по оценке величин расширенной комбинированной неопределённости для всех используемых процедур измерения, а также использовать их для интерпретации результатов тестирования.

Данное руководство сфокусировано на практическом проведении этих экспериментов на основе соответствующих документов CLSI, с приложением рабочих инструментов, выполненных в виде мастер - файлов программного обеспечения Microsoft Excel 2007.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Верификация методов.

- 1.1 Прецизионность.
- 1.2 Эксперимент по верификации прецизионности.
- 1.3 Правильность.
- 1.4 Эксперимент по верификации правильности.
- 1.5 Предел Детекции и принцип его верификации.
- 1.6 Эксперимент по верификации Предела Детекции.

2. Оценка Величины Неопределённости Результатов Измерения.

- 2.1 Концепция Неопределённости Измерения.
- 2.2 Эксперимент по Оценке Неопределённости Измерения.

1. Верификация Методов.

Верификация – это подтверждение путем представления достоверных доказательств того, что специфические требования были выполнены (ISO 15189:2012). В данном контексте, специфические требования – это требования для методов, которые должны выполнить их производители, а достоверные доказательства – это доказательства, основанные на фактах, которые должна представить лаборатория для того, чтобы подтвердить выполнение производителем этих требований. Специфические требования – это требования к аналитической эффективности методов (прецизионность, правильность, точность и др.). Как правило, эти требования, а точнее результат их выполнения, производитель указывает в своих инструкциях к методам. Доказательства, основанные на фактах, лаборатория может получить на основании результатов специальных экспериментов. Следовательно, на практике, для выполнения верификации методов, лаборатория должна выполнить эксперименты по подтверждению спецификаций производителя по их аналитической эффективности.

1.1 Прецизионность (Precision).

Прецизионность – это близость результатов независимого тестирования, полученных в конкретных регламентированных условиях (ISO 3534-1)[2]. **Примечание:** Как правило, термин прецизионность, не выражается количественно, а количественно выражается как непрецизионность – в виде стандартного отклонения (SD) или коэффициента вариации (CV%) результатов, полученных в повторных измерениях (CLSI EP15-A3) [3].

В принципе, величина непрецизионности характеризует “среднюю” величину случайной ошибки отдельных результатов тестирования аналитов. В свою очередь, в зависимости от регламентированных условий, различают:

Повторяемость (результатов измерений) – степень близости результатов последовательных измерений одного и того же мезюранда (аналита), выполненных в одних и тех же условиях (VIM) [4]. Соответственно, регламентированные условия повторяемости, это условия, когда результаты получены при помощи того же самого метода, на идентичном материале в одной и той же лаборатории одним и тем же оператором с использованием одного и того же оборудования и за короткий интервал времени (ISO 3534-1). В русскоязычной научной литературе термину “повторяемость” соответствует термин “сходимость”.

Внутрилабораторная прецизионность (измерения) – прецизионность, полученная в определенных промежуточных условиях, а именно: за определённый интервал времени, определёнными операторами на одном и том же оборудовании, при этом калибровка и реагенты могут меняться (CLSI EP15-A3).

1.2 Эксперимент по верификации прецизионности.

Цель эксперимента – получить объективные доказательства того, что требования к производителю по прецизионности (повторяемости, внутрилабораторной прецизионности) выполнены. Иными словами, специалистам лаборатории нужно доказать, что спецификации производителя по повторяемости и внутрилабораторной прецизионности, указанные в его инструкциях, будут воспроизводиться в данной лаборатории. Методология эксперимента по верификации прецизионности описана в документе CLSI EP15-A3. Её задача заключается в количественном сравнении скорректированных величин спецификаций производителя по повторяемости и внутрилабораторной прецизионности (в виде верификационных значений) с величиной внутрилабораторной прецизионности, полученной в лаборатории. Если величины верификационных значений будут выше величин внутрилабораторной прецизионности, тогда спецификации производителя будут достоверно доказаны. В противном случае, спецификации производителя доказаны не будут.

- Пошаговое выполнение протокола эксперимента:
 - За день до начала эксперимента подготовить 15 аликвот контрольного материала (КМ) двух уровней (15 аликвот 1 уровня и 15 аликвот 2 уровня) и поместить их в морозильную камеру (от -20 до -25°C).
 - Ежедневно в течение последующих 5 дней выполнить одну аналитическую серию, включающую 3 измерения 2-х уровней КМ, используя для этого по 3 аликвоты каждого уровня КМ, поставив их в разные места рэка для образцов, или разные рэки для образцов.
 - В процессе выполнения протокола эксперимента выполнять и Внутрилабораторный Контроль Качества (ВКК).
 - Если на основании результатов ВКК или технических неполадок оборудования результаты аналитической серии будут отклонены, то тогда необходимо удалить и данные эксперимента, а потом, устранив неполадки, выполнить дополнительную аналитическую серию измерений.
 - В процессе выполнения протокола эксперимента, калибровку оборудования (аналитической системы) следует выполнять в соответствии с рекомендациями производителя.

- Документация полученных данных и выполнение статистических расчётов:
 - Полученные данные необходимо вносить в соответствующий журнал, а также вносить в прилагаемый к руководству мастер-файл Excel (Рис.1)

CLSI EP15-A2 Прецизионность						
Аналит	Альбумин					
Оператор						
Ввести Дату Выполнения Аналитической Серии	1					
	3					
количество дней	5					
Дата Исследования	Повтор 1	Повтор 2	Повтор 3	Среднее Серии	SD Серии	Дисперсия
16.10.2015	140	140	139	139,7	0,6	0,3
17.10.2015	139	139	138	138,7	0,6	0,3
18.10.2015				139,3	0,6	0,3
19.10.2015				140,3	2,3	5,3
20.10.2015	142	139	141	140,7	1,5	2,3

Рис.1 Введение данных в мастер – файл Excel.

- Все статистические расчеты в файле выполняются автоматически.
- Спецификации производителя следует взять из его инструкции к реагентам (Рис.2).

Воспроизводимость	Среднее	SD	CV
	г/л (мкмоль/л, г/дл)	г/л (мкмоль/л, г/дл)	%
Precinorm U		0.3 (5, 0.03)	1.1
Precipath U		0.3 (5, 0.03)	1.1
Сыворотка крови человека 1	51.3 (780, 5.13)	0.4 (6, 0.04)	0.7
Сыворотка крови человека 2	42.4 (644, 4.24)	0.5 (8, 0.05)	1.2
Внутрилабораторная воспроизводимость	Среднее	SD	CV
	г/л (мкмоль/л, г/дл)	г/л (мкмоль/л, г/дл)	%
Precinorm U		0.5 (8, 0.05)	1.5
Precipath U	32.0 (480, 3.2)	0.5 (8, 0.05)	1.5
Сыворотка крови человека 3	51.3 (780, 5.13)	0.5 (8, 0.05)	0.9
Сыворотка крови человека 4	42.2 (641, 4.22)	0.4 (6, 0.04)	1.0

Рис.2 Пример локализации спецификаций по повторяемости и внутрилабораторной прецизионности (ВП) в инструкции производителя.

- Для Интерпретации результатов эксперимента в соответствующую ячейку мастер-файла Excel необходимо ввести данные спецификаций производителя по повторяемости и внутрилабораторной прецизионности (ВП) в виде SD, взятые из инструкции к реагентам (Рис.3).

Расчеты и Интерпретация				
Внутрилабораторное SD		Верификационное Значение (Повт.)	Верификационное Значение (Вн.Лаб.Прец.)	
Общее Среднее	139,7	Sc(Повторяемость)	2,0	Sc(Вн.Лаб.Прец.)
Внести спецификацию производителя по повторяемости в виде SD				11,14
SD межСерийное	0,80	B3(Повторяемость)	2,86	B3(Вн.Лаб.Прец.)
Дисперсия MC(Vb)	0,63	Вер.Повторяемости	Да	Вер.Вн.Лаб.Прецизион.
				13,69
				1,5
				Да

Рис.3 Место введения в мастер-файл спецификаций по повторяемости и внутрилабораторной прецизионности производителя и интерпретация результатов эксперимента.

- Все расчёты и интерпретация результатов эксперимента выполняется в файле автоматически (Рис.3).
- Если верификация не состоится, лаборатория должна обратиться за консультациями к производителю аналитической системы.

1.3 Правильность (Trueness).

Правильность (измерений) – степень близости между средним значением, полученным на основании результатов большой серии измерений и истинным значением (VIM).

Величина правильности определяет величину систематической ошибки, как правило, в виде аналитического смещения. Здесь важно понимать, что правильность можно определить и верифицировать только с использованием "прослеживаемых" к "истинному значению" референтных материалов. В соответствии с рекомендациями документа CLSI EP15-A3 источником этих референтных материалов (PM) могут быть:

- Сертифицированные референтные материалы (CRM)
- Референтные взятые из программ профицитного тестирования.
- Материалы производителя метода, предназначенные для выполнения верификации правильности или проведения контроля качества.
- Материалы, используемые в программах Внешней Оценки Качества.
- Материалы сторонних производителей, которым были ассигнованы значения различными процедурами измерения в нескольких лабораториях.
- Стандартные материалы, подготовленные до известных концентраций.

1.4 Эксперимент по верификации правильности.

Методология эксперимента по верификации прецизионности описана в документе CLSI EP15-A3. Ее основа – эксперимент на открытие. Цель эксперимента – получить объективные доказательства отсутствия статистически достоверного аналитического смещения между ассигнованным значением РМ и его средним значением, полученным в лаборатории. Иными словами, лаборатории нужно показать, что величина ассигнованного значения РМ находится в доверительном интервале для его среднего значения, полученного в лаборатории. Если РМ обеспечен величиной неопределённости его ассигнованного значения, то тогда следует определить верификационный доверительный интервал для среднего и при интерпретации верификации правильности ориентироваться на него. Для расчета доверительных интервалов среднего используется t-статистика.

- Пошаговое выполнение протокола эксперимента:
 - За день до начала эксперимента подготовить 10 аликвот РМ двух уровней (10 аликвот 1 уровня и 10 аликвот 2 уровня) и поместить их в морозильную камеру (от -20 до -25°C).
 - Ежедневно в течение последующих 5 дней выполнить одну аналитическую серию, включающую 2 измерения 2-х уровней РМ, используя для этого по 2 аликвоты каждого уровня РМ, поставив их в разные места рэка для образцов, или разные рэки для образцов.
 - В процессе выполнения протокола эксперимента выполнять и Внутрилабораторный Контроль Качества (ВКК).
 - Если на основании результатов ВКК или технических неполадок оборудования результаты аналитической серии будут отклонены, то тогда необходимо удалить и данные эксперимента, а потом, устранив неполадки, выполнить дополнительную аналитическую серию измерений.
 - В процессе выполнения протокола эксперимента, калибровку оборудования (аналитической системы) следует выполнять в соответствии с рекомендациями производителя.
- Документация полученных данных и выполнение статистических расчётов:
 - Полученные данные необходимо вносить в соответствующий журнал, а также вносить в прилагаемый к руководству мастер-файл Excel (Рис.4).
 - Все расчеты в файле выполняются автоматически.
 - Ассигнованное значение производителя для РМ следует взять из его инструкции к РМ.

CLSI EP15-A2 Правильность		
Дата Исследования		
Оператор		
Аналит	Альбумин	
Референтный Материал (PM)		
Уровень PM		1
Ассигнованное значение PM	40,0	g/l
Дата Исследования	Повторы	Результаты
19.10.2015	Повтор 1	
	Повтор 2	36,0
21.10.2015	Повтор 1	47,0
	Повтор 2	43,0
23.10.2015	Повтор 1	36,0
	Повтор 2	44,0
25.10.2015	Повтор 1	43,0
	Повтор 2	35,0
27.10.2015	Повтор 1	38,0
	Повтор 2	43,0

Внести Даты Исследований

Ввести Дату Исследования

Ввести ФИО специалиста выполнявшего исследования

Ввести название исследуемого Аналита

Ввести Уровень PM на котором выполнялось исследование

Ввести единицы измерения исследуемого аналита

Ввести Приписанное Значение Референтного Материала

Рис.4 Место введения данных в мастер-файл по верификации правильности.

- Для интерпретации результатов эксперимента в соответствующую ячейку мастер-файла Excel необходимо ввести величину ассигнованного значения PM (Рис.5).
- Интерпретация результатов эксперимента выполняется в файле автоматически (Рис.5).

Расчеты и Интерпретация	
n	10
Mean	40,3
SD	4,2
Станд. Ошибка Среднего	1,3
t - Критическое(p=0,01)	3,3
ВерГрДовИнтервала	44,6
НижГрДовИнтервала	36,0
Sa Референтного Материала	0,15
Комб. Ст. Неопр. PM	1,33
ВерВерГраница	44,6
НижВерГраница	36,0
Вер. Правильности	Да
Вер. Правильности (SaPM)	Да

Ввести величину Стандартной Неопределенности (SU(SD)) приписанной к ассигнованному значению PM.

Результат Верификации правильности основанный на ДИ среднего.

Результат Верификации правильности основанный на верификационном ДИ.

Рис. 5 Место введения в мастер-файл величины неопределённости ассигнованного значения PM и интерпретация результатов эксперимента.

- Если верификация не состоится, лаборатория должна обратиться за консультациями к производителю аналитической системы.

1.5 Предел Детекции (Limit of Detection (LoD)) и принцип его верификации.

Предел Детекции (LoD) – Наименьшее количество аналита пробы, которое можно определить с (определенной) вероятностью, хотя, возможно не в количественном формате в виде точного значения (CLSI EP-17A) [5].

Количественно, LoD оценивают как сумму величин Предела Бланка (Limit of Blank (LoB)) и стандартного отклонения пробы с наименьшей концентрацией аналита умноженной на 1.645 ($1.645\sigma_S$).

$$\text{LoD} = \text{LoB} + 1.645\sigma_S$$

Принципиально, верификация Предела Детекции основана на подсчете количества результатов исследования концентрации аналита (равной или близкой к величине LoD) превышающих величину спецификации производителя по LoB. Если же производитель не дает спецификаций по LoB, то её должна определить сама лаборатория.

Количественно, LoB оценивают как сумму среднего значения бланка (μ_B) и его стандартного отклонения, умноженного на 1,645 ($1.645 \sigma_B$).

$$\text{LoB} = \mu_B + 1.645 \sigma_B$$

1.6 Эксперимент по верификации Предела Детекции.

Цель эксперимента – получить объективные доказательства того, что требования к производителю по LoD выполнены. То есть, специалистам лаборатории необходимо доказать, что спецификация производителя по LoD, указанная в его инструкции к реагенту, будут воспроизводиться в данной лаборатории. Методология эксперимента по верификации прецизионности описана в документе CLSI EP17-A. Доказательная часть его основана на получении пропорции результатов исследования концентрации аналита (близкой или равной величине LoD, заявленной производителем) выше величины LoB, соответствующей 95% доверительному интервалу. Если полученная пропорция результатов с концентрацией аналита выше величины LoB будет соответствовать 95% доверительному интервалу, то тогда спецификация производителя по LoD будет доказанной. Если же полученная пропорция результатов с концентрацией аналита выше величины LoB не будет соответствовать 95% доверительному интервалу, то тогда спецификация производителя по LoD доказанной не будет. В соответствии с документом CLSI EP-7A, в случае измерения 20 проб с экспериментальной концентрацией аналита близкой или равной LoD, минимальная пропорция результатов выше величины LoB, формирующая 95% доверительный интервал равна 17. Иными словами, для доказательства спецификации производителя по LoD, допускается, что 3 результата из 20 могут быть ниже величины LoB (Рис.6).

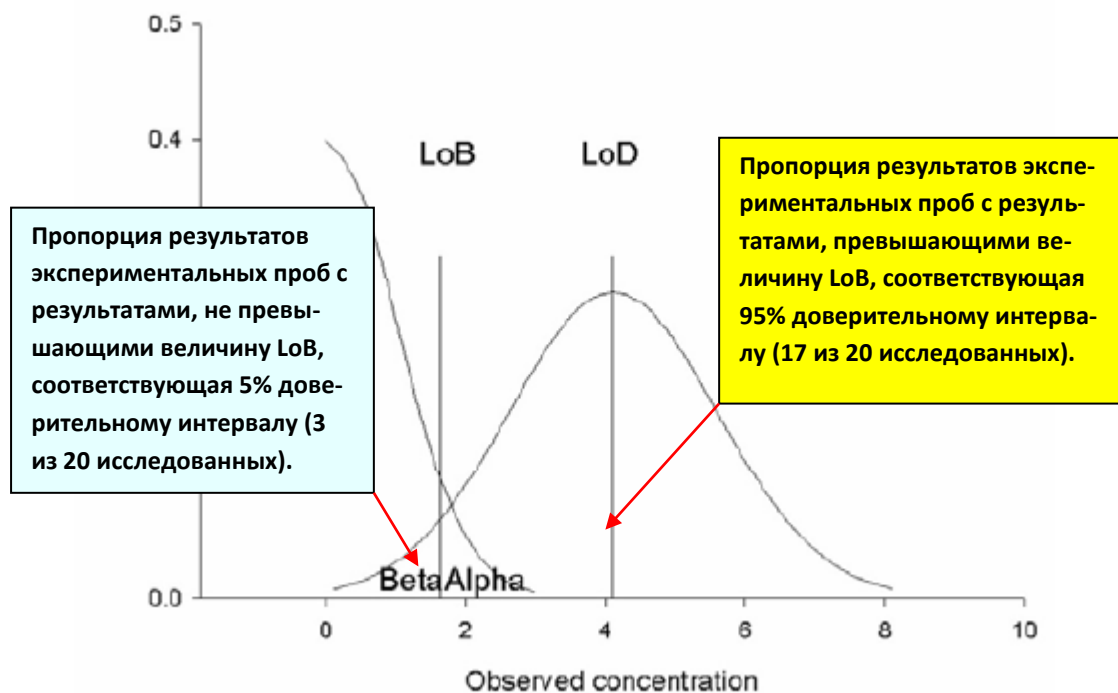


Рис. 6 Доказательная база эксперимента по верификации величины LoD. При измерении экспериментальных образцов с концентрацией близкой или равной спецификации производителя по LoD, пропорция измеренных образцов, соответствующая 95%-ному доверительному интервалу ($100-\beta$) должна превышать величину LoB. В случае 20 экспериментальных образцов, эта пропорция составляет 17.

- Пошаговое выполнение протокола эксперимента:
 - За день до начала эксперимента, подготовить:
 - ✓ 4 аликвоты бланка реагента (вода); поместить их в холодильник. Температурный режим 2-8 C°.
 - ✓ 4 аликвоты проб аналита с концентрацией близкой или равной заявленной производителем LoD; поместить их в морозильник. Температурный режим минус 20-25 C°.
 - Ежедневно в течение последующих 4 дней выполнить :
 - ✓ Одну аналитическую серию, включающую 5 измерения бланка реагента.
 - ✓ Одну аналитическую серию, включающую 5 измерения концентрации аналита, близкой или равной LoD.
- В процессе выполнения протокола эксперимента выполнять и Внутрिलाбораторный Контроль Качества (ВКК).
- Если на основании результатов ВКК или технических неполадок оборудования результаты аналитической серии будут отклонены, то тогда необходимо удалить и данные эксперимента, а потом, устранив неполадки, выполнить дополнительную аналитическую серию измерений.
- В процессе выполнения протокола эксперимента, калибровку оборудования (аналитической системы) следует выполнять в соответствии с рекомендациями производителя.

- Документация полученных данных и выполнение статистических расчётов:
 - Полученные данные необходимо вносить в соответствующий журнал, а также вносить в прилагаемый к руководству мастер-файл Excel (Рис.7).

CLSI EP-17A Определение LoB и Верификация LoD			
Определение Предела Бланка LoB		Верификация Предела Детекции LoD	
Оператор		Оператор	
Аналит	Альбумин	Аналит	Альбумин
Материал	Бланк	Материал	Стандарт 2
Дата Исследования	Повторы	Результаты	Повторы
19.10.2015	Повтор 1	0,1	Повтор 1
	Повтор 2	0,7	Повтор 2
	Повтор 3	0,2	Повтор 3
	Повтор 4	0,5	Повтор 4
	Повтор 5	0,1	Повтор 5
20.10.2015	Повтор 1	0,2	Повтор 1
	Повтор 2	0,2	Повтор 2
	Повтор 3	0,2	Повтор 3
	Повтор 4	0,0	Повтор 4
	Повтор 5	0,4	Повтор 5
21.10.2015	Повтор 1	0,3	Повтор 1
	Повтор 2	0,2	Повтор 2
	Повтор 3	0,2	Повтор 3
	Повтор 4	0,2	Повтор 4
	Повтор 5	0,2	Повтор 5
22.10.2015	Повтор 1	0,2	Повтор 1
	Повтор 2	0,2	Повтор 2
	Повтор 3	0,5	Повтор 3
	Повтор 4	0,2	Повтор 4
	Повтор 5	0,2	Повтор 5
Расчеты и Интерпретация			
n	20	n	20
Mean	0,3	LoD SpClaim	2,0
SD	0,2	Результат	17,0
LoB	0,5	Верификация	Да

Ввести ФИО специалиста выполнявшего исследования

Ввести название исследуемого Аналита

Интерпретация результата Эксперимента.

Ввести Значение Предела Детекции Теста из Инструкции Производителя.

Рис. 7 Место введения в мастер-файл величины неопределённости ассигнованного значения РМ и интерпретация результатов эксперимента.

- Спецификацию производителя по LoD следует взять из его инструкции к реагентам (Рис.8).

Нижние пределы измерения

Нижний предел обнаружения теста
5 Е/л (0.084 мккат/л)

Спецификация производителя по LoD.

Нижний предел обнаружения представляет собой наименьший измеряемый уровень аналита, который можно отличить от нуля. Он рассчитывается как значение, превышающее на три стандартных отклонения самое низкое из значений образца, не содержащего аналита (нулевой образец 1 + 3 SD, воспроизводимость, n = 21).

Рис. 8 Пример локализации спецификации производителя по Нижнему Пределу Детекции (LoD) в его инструкции к реагентам.

- Все расчеты и интерпретация результатов эксперимента выполняются в файле автоматически (Рис.7).
- Если верификация не состоится, лаборатория должна обратиться за консультациями к производителю аналитической системы.

2. Оценка Величины Неопределённости Результатов Измерения.

Неопределенность измерения (Uncertainty of measurement (UM)): параметр, ассоциированный с результатом измерения, характеризующий дисперсию величин, которую можно было бы обоснованно приписывать к мезюранду; (VIM). Здесь, термин VIM “мезюранд” эквивалентен широко используемому в медицинских лабораториях термину “аналит”.

2.1 Концепция Неопределённости Измерения.

Концепция UM основана на характеристике вероятностной дисперсии (рассеяния) концентраций аналита вокруг его измеренной величины. Как и в случае правильности, для характеристики (оценки) этой вероятностной дисперсии используют прослеживаемые PM. Следовательно, концепция UM основана на определении вероятностного (с установленным уровнем достоверности) интервала значений концентраций аналита, где будет находиться результат прослеживаемого его измерения.

Согласно VIM и GUM [6] оценку упомянутого выше вероятностного интервала значений, то есть UM, можно определить по типу А, либо по типу В. Оценка UM по типу А (“движение сверху вниз”) основана на статистическом анализе результатов серии измерений, а оценка UM по типу В (“движение снизу вверх”) основана на информации, отличной от статистической оценки результатов серийных измерений. Как правило, Тип А оценки UM используют медицинские лаборатории, а Тип В - производители медицинского оборудования.

2.1 Эксперимент по Оценке Неопределённости Измерения.

Цель эксперимента – получить достоверную оценку UM результатов исследования концентрации аналитов по типу А. То есть, специалисты лаборатории на основании статистического анализа серии результатов исследования концентрации аналитов, должны определить все компоненты неопределённости этого измерения, а именно:

- Стандартную Неопределённость Измерения (SU)
- Комбинированную Стандартную Неопределённость Измерения (CSU)
- Расширенную Комбинированную Неопределённость Измерения (ECU)

Здесь, SU является основой для определения ECU, которую и приписывают к результату исследования аналита, после чего используют её для его интерпретации. Следует отметить, что при оценке CSU учитывают величину неопределённости аналитического смещения (Ubias). Таким образом, последовательность оценки ECU следующая:

- ✓ Неопределённость Среднего Значения (UMV) в виде его стандартной ошибки (SEM): $UMV = SEM = SD/n^{1/2}$;
- ✓ Неопределённость аналитического смещения (Ubias):
 $Ubias = (SD_{rm}^2 + UMV^2)^{1/2}$;
- ✓ Комбинированная Стандартная Неопределённость (CSU):
 $CSU = (Ubias^2 + SU^2)^{1/2}$;
- ✓ Расширенная Стандартная Неопределённость (ECU):
 $ECU = CSU \times 2$;

где SD – это стандартное отклонение РМ, полученное в лаборатории; n – количество измерений РМ, выполненное в лаборатории; SD_{rm} – стандартное отклонение, приписанное к РМ; SU – стандартная неопределённость измерения аналита, выраженная в виде стандартного отклонения (SD), взятого из месячного (не менее 20 точек) ВКК.

- Пошаговое выполнение протокола эксперимента:
 - За день до начала эксперимента подготовить 10 аликвот РМ двух уровней (10 аликвот 1 уровня и 10 аликвот 2 уровня) и поместить их в морозильную камеру (от -20 до -25°C).
 - Ежедневно в течение последующих 5 дней выполнить одну аналитическую серию, включающую 2 измерения 2-х уровней РМ, используя для этого по 2 аликвоты каждого уровня РМ, поставив их в разные места река для образцов, или разные реки для образцов.
 - В процессе выполнения протокола эксперимента выполнять и Внутрилабораторный Контроль Качества (ВКК).
 - Если на основании результатов ВКК или технических неполадок оборудования результаты аналитической серии будут отклонены, то тогда необходимо удалить и данные эксперимента, а потом, устранив неполадки, выполнить дополнительную аналитическую серию измерений.
 - В процессе выполнения протокола эксперимента, калибровку оборудования (аналитической системы) следует выполнять в соответствии с рекомендациями производителя.
- Документация полученных данных и выполнение статистических расчётов:
 - Полученные данные необходимо вносить в соответствующий журнал, а также вносить в прилагаемый к руководству мастер-файл Excel (Рис.9).

Оценка Неопределённости Результатов Измерения (UM)		
Оператор		
Аналит	Альбумин	
Референтный Материал (PM)		
Ассигнованное значение PM	40,0	0,2
Дата Исследования	Повторы	Результаты
19.10.2015	Повтор 1	40,0
	Повтор 2	40,0
20.10.2015	Повтор 1	44,0
	Повтор 2	36,0
21.10.2015	Повтор 1	41,0
	Повтор 2	50,0
22.10.2015	Повтор 1	40,0
	Повтор 2	40,0
21.10.2015	Повтор 1	41,0
	Повтор 2	50,0

Ввести ФИО специалиста выполнявшего исследования

Ввести название исследуемого Аналита.

Ввести название и производителя Референтного Материала (Калибратора)

Ввести величину Стандартной Неопределенности (SU(SD)) приписанной к ассигнованному значению Референтного Материала.

Ввести Ассигнованное Значение Референтного Материала

Рис. 9 Место введения данных в мастер-файл по оценке величины Неопределённости Результатов Измерения (UM).

- Все расчеты в файле выполняются автоматически (Рис.10).

Расчеты	
n	10
Mean	42,2
SD	4,5
SD QM Level 1	1,0
SD QM Level 2	1,0
SD QM Level 3	1,0
Bias	-2,2
UMV (as StandardErrorMean)	1,4
Ubias	1,4
CSUmeas QM Level 1	1,8 g/l
CSUmeas QM Level 2	1,8 g/l
CSUmeas QM Level 3	1,8 g/l
ECUmeas QM Level 1	3,5 g/l
ECUmeas QM Level 2	3,5 g/l
ECUmeas QM Level 3	3,5 g/l
RMSD QM Level 1	3,7 g/l
RMSD QM Level 2	3,7 g/l
RMSD QM Level 3	3,7 g/l

Сюда Ввести Величину Промежуточного Стандартного Отклонения (SD) за последние 30 точек, взятого из ВКК для Контрольного Материала Первого Уровня.

Сюда Ввести Величину Промежуточного Стандартного Отклонения (SD) за последние 30 точек, взятого из ВКК для Контрольного Материала Второго Уровня.

Сюда Ввести Величину Промежуточного Стандартного Отклонения (SD) за последние 30 точек, взятого из ВКК для Контрольного Материала Третьего Уровня.

Расширенная Неопределённость (ECU) аналита для трех уровней Контрольного Материала (QM).

Рис. 10 Место введения в мастер-файл величин SU в виде SD контрольных материалов (SD QM) разных уровней, взятых из месячного ВКК (минимум 20 контрольных точек) и результаты определения Расширенной Неопределённости (ECU).

Литература.

1. ISO15189 Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence. 2003. International Organization for Standards, Geneva Switz. Thrid edition 2012-11-01.
2. ISO. *Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: Probability and General Statistical Terms*. ISO 3534-1. Geneva: International Organization for Standardization; 1993.
3. CLSI. EP15-A3. User Verification of Performance for Precision and Trueness. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
4. International Vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM). ISO, Geneva, 2004
5. CLSI. EP17-A Protocols for determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2004.
6. GUM. Guide to the expression of uncertainty in measurement. ISO, Geneva, 1995.