

Концепция неопределенности в лабораторной медицине

В.Н. Проценко ХМАПО

Почему вопрос о неопределенности измерений?

- Мы неуклонно приближаемся к аккредитации лабораторий.
- Все нормативные документы по аккредитации лабораторий обязывают находить и знать неопределенности результатов проводимых измерений

ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО КОМПЕТЕНТНОСТІ ВИПРОБУВАЛЬНИХ ТА КАЛІБРУВАЛЬНИХ ЛАБОРАТОРІЙ

- 5.4.1 Загальні положення
- Лабораторія у своїй діяльності повинна використовувати методи і процедури, що відповідають галузі її діяльності. Вони охоплюють відбирання зразків, поводження з ними, транспортування, зберігання та готування зразків, що підлягають випробуванню та (або) калібруванню, і, якщо доречно, **оцінювання невизначеностей вимірювань**, а також статистичні методи аналізування даних випробовування та (або) калібрування.
- 5.4.6 **Оцінювання невизначеності вимірювання**
- 5.4.6.1 Калібрувальна лабораторія або випробовувальна лабораторія, що здійснює свої власні калібрування, повинна мати та застосовувати процедуру оцінювання невизначеності вимірювання для всього калібрування і типів калібрування.
- 5.4.6.2 **Випробовувальні лабораторії повинні мати і застосовувати процедури оцінювання невизначеності вимірювання...**

Аналогичные требования в ISO 15189:2007

- 5.6.2. **Лаборатория должна установить фактическую и возможную неопределенность результатов.** Должны быть приняты во внимание важные компоненты неопределенности. Источниками неопределенности могут быть: взятие проб, подготовка проб, отбор порций проб, калибраторы, стандартные образцы, используемое оборудование, условия окружающей среды, условия взятия пробы, смена оператора.
- 5.8.3. Результаты исследования должны быть представлены.....
- **информация о пределе обнаружения и неопределенности измерений должна быть предъявлена по запросу;**

Что же такое неопределенность измерений?

- 3.19. **Неопределенность измерения** (uncertainty of measurement): параметр результата измерения, характеризующий дисперсию (рассеяние значений) значений, которые могут быть обоснованно приписаны измеряемой величине

ISO 15189-2009

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

VIM .26

- Фактически это количественное описание качества результата измерения

Почему вопрос о неопределенности измерений?

- Дело в том, что результат измерений, у которого нет сведений о его неопределенности, фактически не имеет практической ценности — потому, что мы не можем ничего сказать (нам неизвестно) о тех границах, в которых на самом деле может находиться значение такого результата



- Задача нашего сообщения – дать общие представления о концепции (понятии) неопределенности измерений и применении ее в лабораторной медицине

С чем связано введение неопределенности измерений?

Начиная с начала 90-х годов мировое сообщество начала испытывать острую необходимость в представлении результатов измерений в одинаковой, достаточно простой форме, позволяющей легко оценивать и интерпретировать результаты.

В 1993 г. под эгидой семи международных организаций, в том числе МКМВ, МЭК, ИСО, МОЗМ, было издано «Руководство по выражению неопределенности измерений». Целями Руководства были:

- обеспечение полной информации о том, как составлять отчеты о неопределенности измерений;
- представление основы для международного сопоставления результатов измерений;
- предоставление универсального метода для выражения и оценивания неопределенности измерений, применимого ко всем видам измерений и всем типам данных, используемых при измерениях.

Мы привыкли к понятию «погрешность измерений»
- разницы между результатом и истинным значением
величины

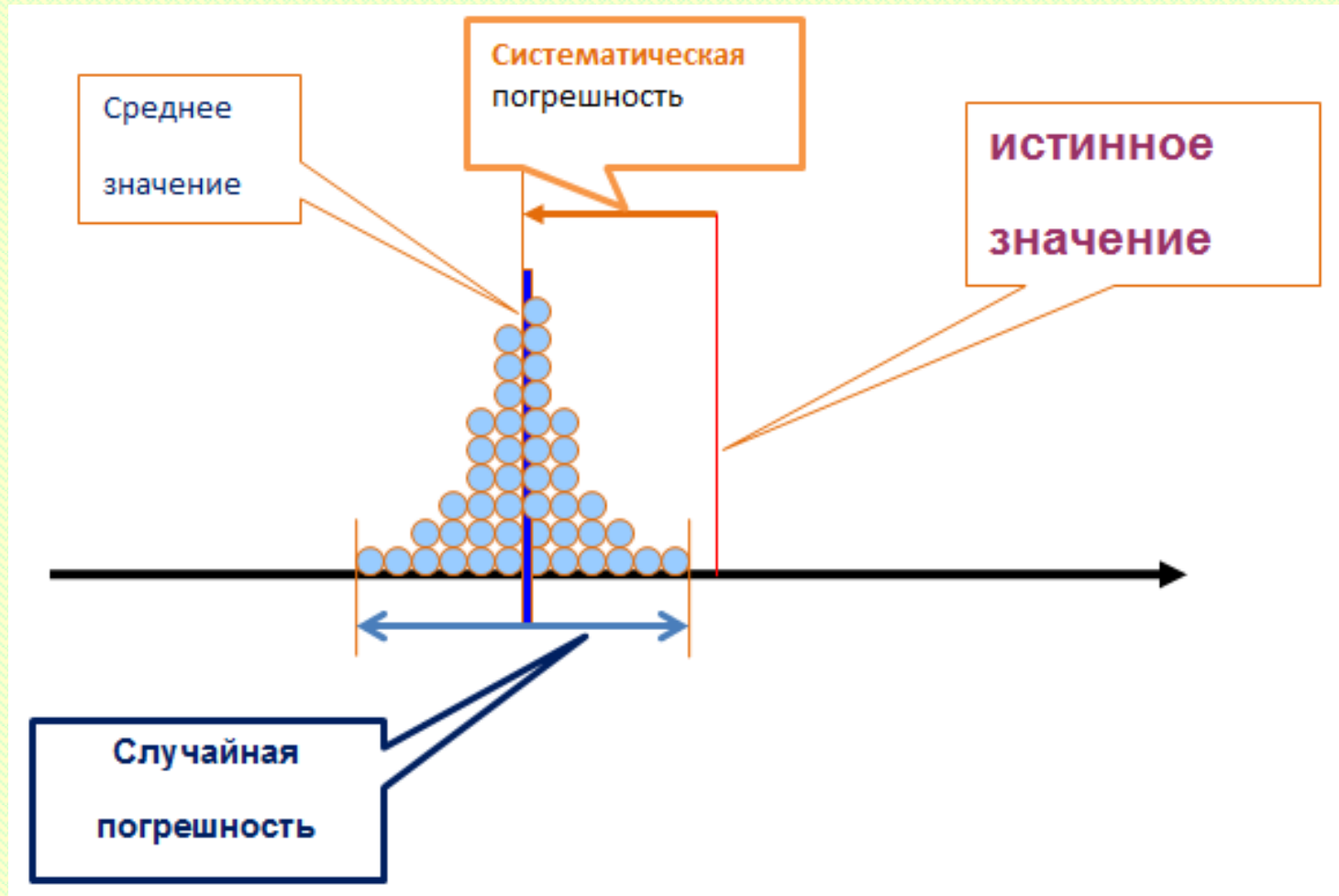
- Δ (погрешность) = X измеренное — X истинное

Предполагается, что существует одно-единственное истинное значение величины

- Поэтому мы используем характеристики случайных и систематических погрешностей или с использованием достаточно сложных приемов мы приписываем полученному результату композицию из характеристик систематических и случайных погрешностей, полученных при предварительном изучении данной методики измерений.

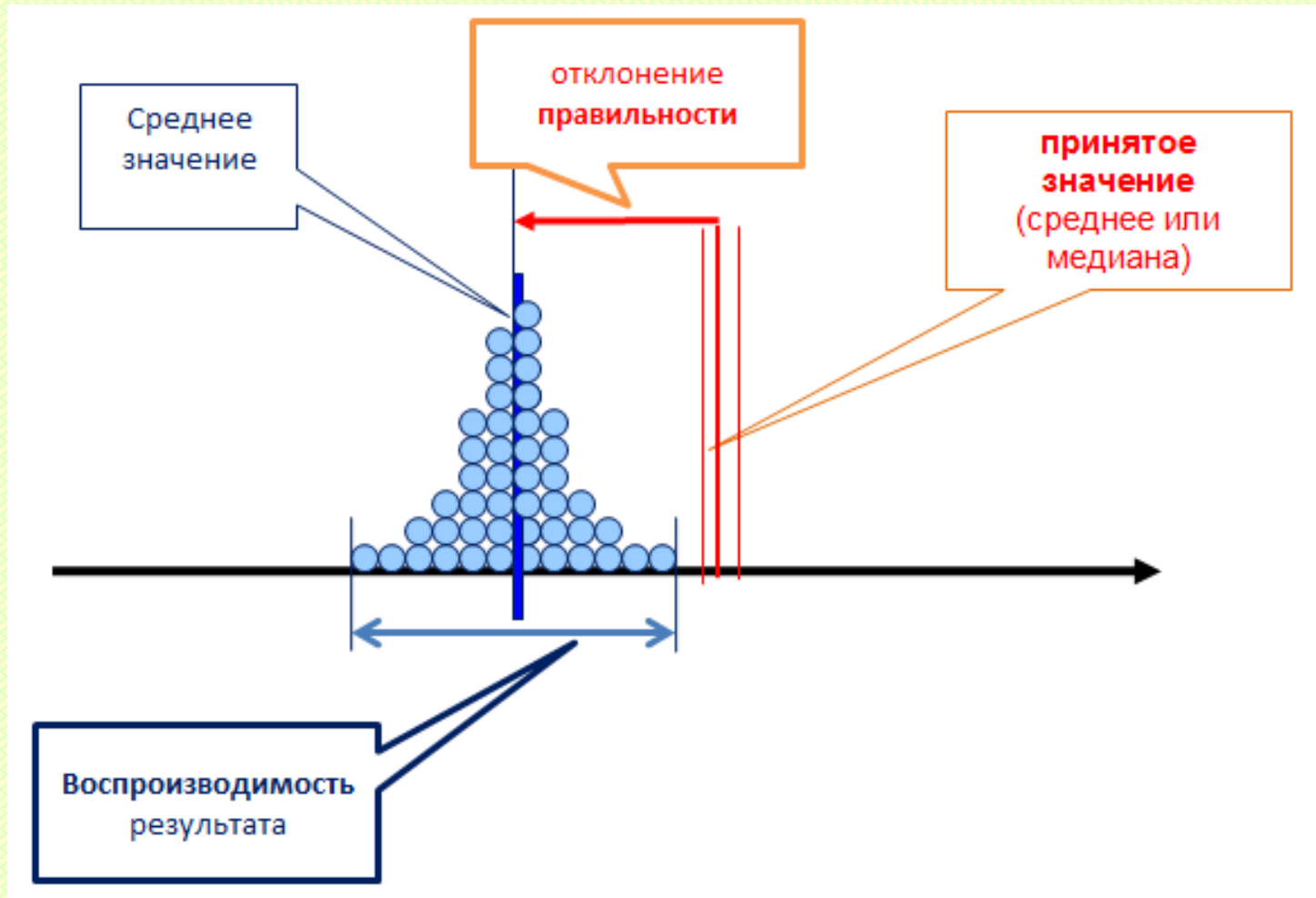
Однако истинного значения величины мы не знаем!

Истинное значение, систематические и случайные погрешности



- В концепции неопределенности измерений предполагается, что **может быть ряд реализаций истинного значения величины**. Мы должны найти зону, в которой с известной степенью доверия может находиться искомое значение величины.
- И результат выражаем как $X \pm k \cdot u_{c(x)}$, где X – среднее или медиана полученных значений, k - коэффициент охвата, зависящий от степени доверия (2 при $P= 0,95$)*, а $u_{c(x)}$ - суммарная стандартная неопределенность
- *Вероятность здесь характеризует меру доверия, а не частоту события.

К понятию неопределенности измерений



Примеры записи:

Результаты выражаются как $X \pm k \cdot u_{c(x)} =$

$X \pm U_p$, где U_p – расширенная
неопределенность результата, равная $2 \cdot u_{c(x)}$

Для конкретной лаборатории:

- Концентрация общего белка в сыворотке крови (73 ± 4) г/л, т.е. находится между 69 и 77 г/л
- Концентрация холестерина в сыворотке крови $(6,2 \pm 0,6)$ ммоль/л, т.е. находится между 5,6 и 6,8 ммоль/л
- Концентрация глюкозы в сыворотке крови $(7,0 \pm 0,7)$ ммоль/л, т.е. находится между 6,3 и 7,7 ммоль/л

Нахождение неопределенности результата

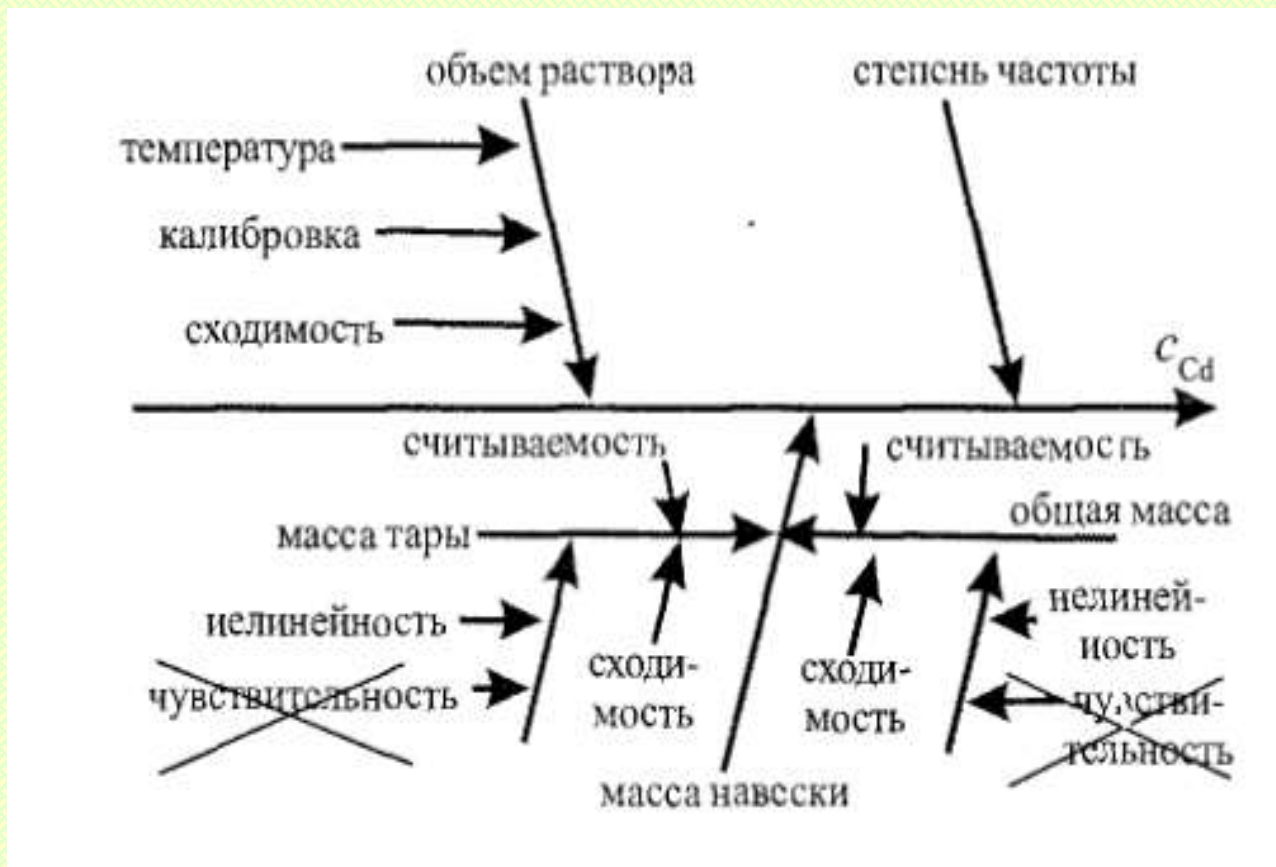
- - **оценка по типу А** – метод оценивания неопределенности *путем статистического анализа рядов наблюдений*;
- - **оценка по типу В** – метод оценивания *иным способом, чем статистический анализ рядов*

- **Оценка по типу В** (подход «снизу вверх») требует тщательного анализа методики выполнения измерений и анализа всех факторов, которые вносят вклад в неопределенность результата с учетом характера распределения составляющих (нормальное, равномерное, треугольное, трапециевидное и т. д.)
- Суммарная неопределенность находится как квадратный корень из сумм квадратов составляющих
- $u_c = \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + \dots + u_n^2}$

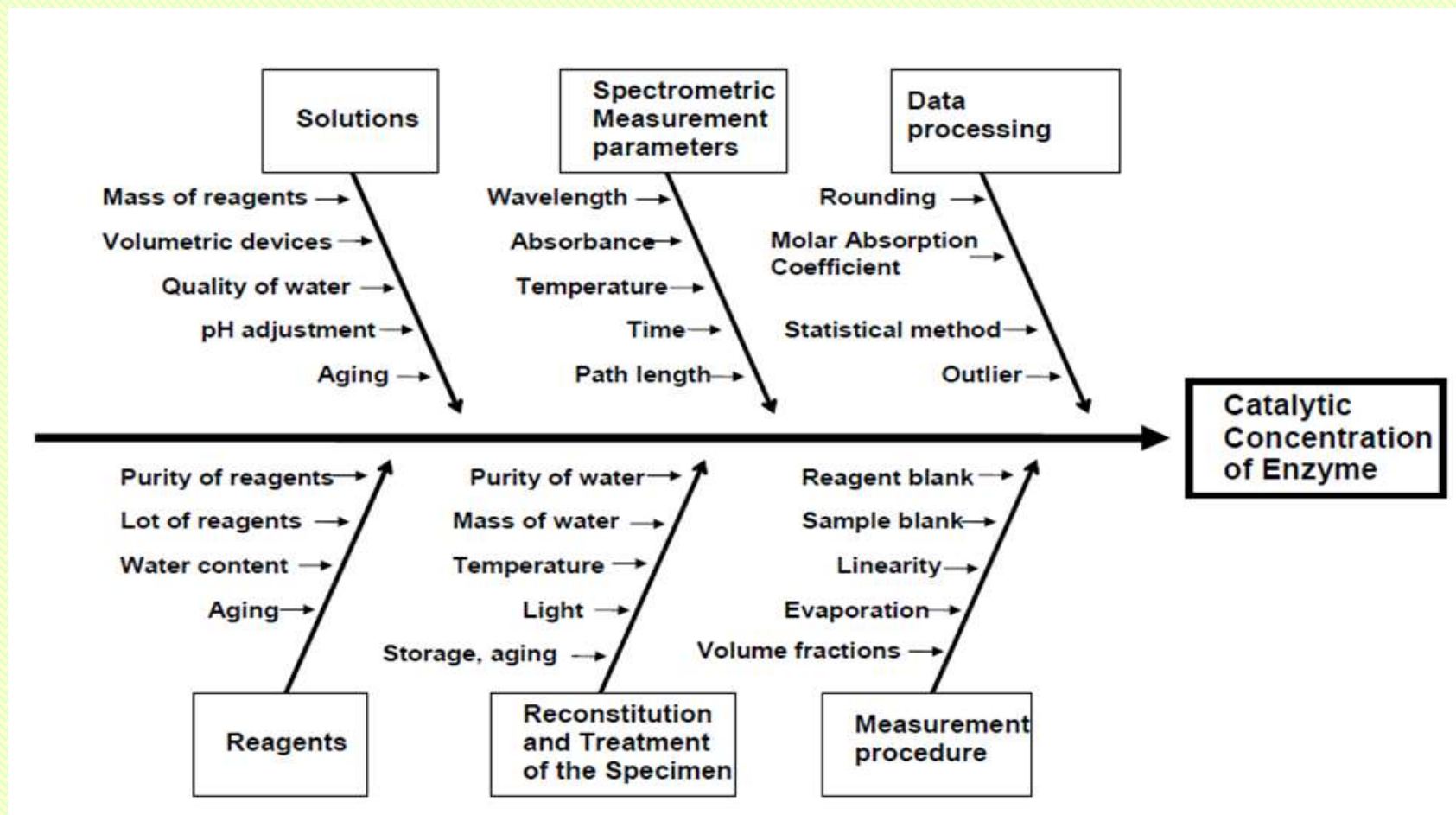
Общий ход расчета неопределенности по типу В

- 1 Четкое определение измеряемой величины (межуранда).
- 2 Выявление источников неопределенности (анализ «причина – следствие» - «рыбий хвост»).
- 3 Оценивание основных составляющих, преобразование их в стандартные неопределенности – стандартные отклонения или коэффициенты вариации составляющих - u_i , Cv_i
- 4 Вычисление суммарной стандартной неопределенности , u_c
- 5 Вычисление расширенной неопределенности, U

Уже при приготовлении градуировочного раствора мы сталкиваемся с достаточно большим числом составляющих неопределенности






Анализ источников неопределенности измерения каталитической концентрации ферментов. (референтная измерительная лаборатория).



Оценивание неопределенности по типу В используется, в основном, для характеристики эталонов (сертифицированных референтных материалов, стандартных образцов, калибраторов) и контрольных материалов.

Пример. Расширенная комбинированная неопределенность референтных материалов концентрации компонентов и каталитической активности ферментов..

<p>Deutscher Kalibrierdienst (DKD) Accreditation Body represented in</p> <p>Deutscher Akkreditierungsrat</p>  <p>Accreditation</p> <p>The Accreditation Body of Deutscher Kalibrierdienst (DKD) hereby accredits Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. Referenzinstitut für Bioanalytik Kaliberlaboratorium III Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover</p> <p>according to DIN EN ISO/IEC 17025: 2005 for calibrations in the field / fields: chemical quantities</p> <p>Part of the certificate is: Annex 03 (1 page), 2007-05-25</p> <p>DAR registration number: DKD-K-20602 DKD accredited since: 2004-11-26</p> <p>Braunschweig, 2007-05-25</p>   <p>Dr.-Ing. Wolfgang Bensch Head of DKD Accreditation Body</p>	<p>Best measurement capability = Combined expanded MU (coverage probability of 95%)</p> <table><tr><td>Glucose</td><td>1,0 %</td></tr><tr><td>ALT</td><td>2,2 %</td></tr><tr><td>AST</td><td>2,2 %</td></tr><tr><td>α-Amylase</td><td>2,7 %</td></tr><tr><td>CK</td><td>2,4 %</td></tr><tr><td>γ-GT</td><td>2,2 %</td></tr><tr><td>LDH</td><td>2,2 %</td></tr></table>	Glucose	1,0 %	ALT	2,2 %	AST	2,2 %	α-Amylase	2,7 %	CK	2,4 %	γ-GT	2,2 %	LDH	2,2 %
Glucose	1,0 %														
ALT	2,2 %														
AST	2,2 %														
α-Amylase	2,7 %														
CK	2,4 %														
γ-GT	2,2 %														
LDH	2,2 %														

Стандартная неопределенность по типу А

(подход «сверху вниз») - оценивается по результатам многократных измерений, причем, исходными данными для ее вычисления являются их результаты , x_1 , $x_2, x_3 \dots x_n$.

- Рассчитывается на основании валидации методики в лаборатории и проведения внутрилабораторного контроля качества.

Это применение тех же формул, которые мы используем при проведении внутрилабораторного контроля качества:

- Расчет стандартного отклонения

$$u_x = S = (\text{с.к.о.})$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x - \bar{x})^2}{n - 1}}.$$

- И относительного среднего квадратического отклонения – коэффициента вариации, C_v

Для среднего из n измерений стандартное отклонение среднего

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}.$$

-

Общий подход:

Суммарная неопределенность по типу А составляет для результата, полученного из одной параллельной как

$$u_{c(x)} = \sqrt{S_x^2 + u_b^2},$$

где u_b – стандартное отклонение правильности

Если отклонение правильности незначимо, или введена поправка, расширенная неопределенность результата составляет:

$$U = k \cdot u_{c(x)} = k \cdot S_x = 2S \quad \text{или} \quad U\% = k \cdot C_v = 2 C_v$$

Вопрос об отклонении правильности

- Отклонение правильности находим по отклонению среднего значения от принятого значения X_0
- $\text{Bias} = X_{\text{ср}} - X_0$ или $\% \text{ bias} = 100(X_{\text{ср}} - X_0) / X_0$
- **Стандартное отклонение правильности (Bias)**

$$u(B) = \sqrt{u(\bar{x})^2 + u(x_0)^2}$$

где $u_{\text{хср}}$ – стандартное отклонение среднего значения при проведении эксперимента по оценке правильности, $u_{\text{х0}}$ – стандартное отклонение принятого значения

В качестве принятого значения используются:

- 1) сертифицированный референтный материал CRM (стандартный образец, СО)
- 2) самостоятельно приготовленный референтный материал
- 3) данные внешней оценки качества – величина, принятая координатором внешней оценки качества (результаты участия в ряде раундов ВОК)

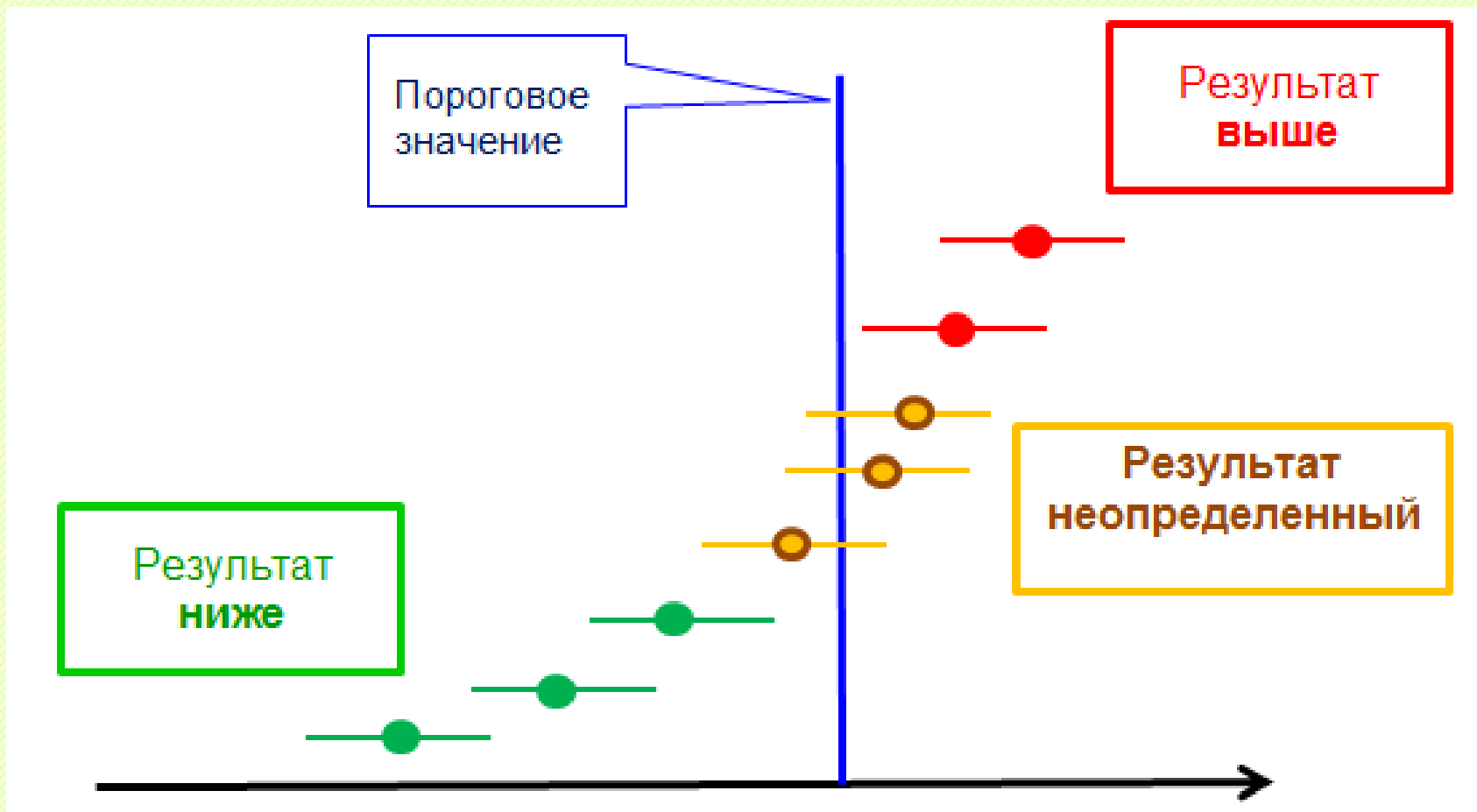
Варианты использования неопределенности отклонения правильности:

- 1 отклонение существенно не отличается от нуля и не учитывается.
- 2 Отклонение значимо и вводится поправка (лучший способ)
- 3 отклонение значимо, но не учитывается
- 4 отклонение значимо и вводится в расширенную неопределенность измерений как

$$U = k \cdot u_{cx} + |b|$$

**Неопределенность
принципиально важна при
сопоставлении результатов
клинических лабораторных
исследований !**

Использование неопределенности результата при сопоставлении с пороговым значением



Сопоставление результатов (результаты не коррелированы). Результаты не различаются, если

$$|x_1 - x_2| \leq k \cdot \sqrt{u_1^2 + u_2^2}$$

В простейшем случае:

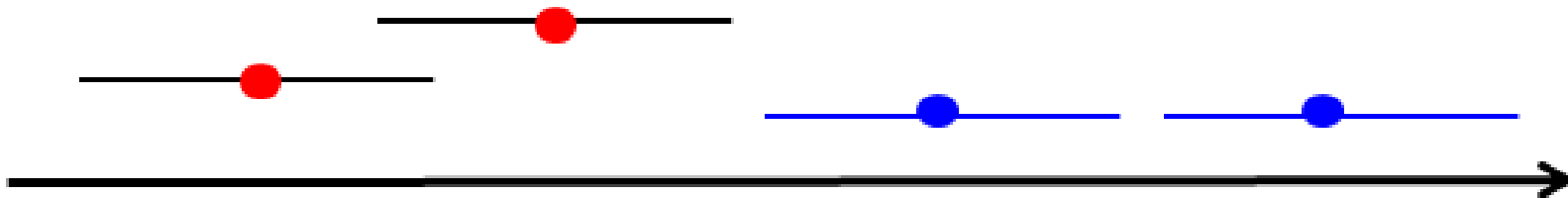
$$|x_1 - x_2| \leq k \sqrt{u_1^2 + u_2^2}, \quad |x_1 - x_2| \leq 2 \sqrt{S^2 + S^2} \text{ или } |x_1 - x_2| \leq 2 S \sqrt{2}$$

или

$$|x_1 - x_2| \leq 2,8 S \approx 3 S \text{ т.е. разница не более } 3S$$

Результаты не различаются

Результаты различаются



Благодарю за внимание!