

# Значение коэффициента вариации (CV) как критерия выбора аналитической системы для иммунохимических исследований

В. Е. Колупаев

ФГАУ «Институт Медицинских Материалов» Минпромторга РФ, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** В современных условиях российские медицинские лаборатории часто попадают в ситуации, когда возникает необходимость замены аналитической системы, что может быть связано как с физическим износом оборудования и необходимостью улучшения характеристик аналитического процесса, так и с дефектурой медицинских изделий [1]. Проблемы с соблюдением графика поставок или своевременного технического обслуживания, недостаток финансов приводят к ситуации, когда приходится выбирать нового поставщика оборудования и реагентов. Как правило основным критерием сравнения в этом случае оказывается себестоимость анализа. Для представленных производителем аналитических характеристик исследований (правильность, точность, прецизионность) определить связь с возможными проблемами для безопасности пациента – далеко не простая задача.

**Цель.** Цель настоящего исследования показать значение промежуточной прецизионности в формировании риска лабораторной ошибки, а также разработать практический подход в использовании прецизионности как критерия выбора аналитической системы с точки зрения безопасности пациента.

**Материалы и методы.** В качестве исходных данных использовались характеристики реальных аналитических систем, опубликованные их производителем в сопроводительной документации. Для расчета рисков была разработана математическая модель, позволяющая сопоставить промежуточную прецизионность тестов и ожидаемое количество недостоверных результатов в период от появления дефекта аналитической системы до момента его определения в процедуре внутрилабораторного контроля качества (ВЛК).

**Результаты.** Математическое моделирование дефектов в исследованных аналитических системах, вызывающие существенный сдвиг сигнала, показало возможность их детекции после возникновения только в 10–20% случаев в первом контрольном измерении. Это значит, что процедура ВЛК способно идентифицировать ошибку с опозданием на 1–2 недели после того, как возник дефект. В течение этого времени недостоверные результаты могут быть выданы. Ожидаемое количество недостоверных результатов для некоторых тестов (Т3 (свободный), Т4 (свободный), Тестостерон, 25-гидрокси витамин D) может достигать от 25 до 50% от всех выданных результатов.

**Заключение и вывод.** Применение математического моделирования в оценке функциональности аналитических систем позволило рассчитать риск лабораторной ошибки до их внедрения в лабораторную практику, например, на этапе планирования закупки. В качестве критерия оценки при этом были успешно использованы данные о воспроизводимости тестов, опубликованные производителем. Низкая прецизионность тестов может ставить под сомнение безопасность их использования для пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** прецизионность, случайная погрешность, коэффициент вариации, общая ошибка, внутрилабораторный контроль, недостоверный результат, риск, математическое моделирование.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор подтверждает, что конфликт интересов отсутствует.

## The significance of the coefficient of variation (CV) as a criterion for choosing an analytical system for immunochemical studies

V. E. Kolupaev

Institute Of Medical Materials, Moscow, Russia

## SUMMARY

**The relevance of the study.** In modern realities, Russian medical laboratories often get into a situation where there is a need to replace the analytical system due to a physical deterioration of the equipment or the analytical characteristics improvement, as well as medical devices out of stock [1]. Problems with delivery schedules and timely maintenance, or lack of finances lead to a situation to choose a new supplier of equipment and reagents. As a rule, the main comparison criterion is the cost of analysis in this case. It isn't easy to determine the relationship between the analytical characteristics (trueness, accuracy, precision) presented by the manufacturer and risk for patient safety.

**Objectives.** The purpose of the study is to show the importance of precision in the risk of laboratory error, and also to develop a practical approach to use imprecision as a criterion for choosing an analytical system from the point of view of patient safety.

**Materials and methods.** The manufacturer's characteristics of real analytical systems were used in the study. For the risks calculations, a mathematical model was developed that allows one to compare the tests imprecision and the expected number of unreal results in the period from the analytical system defect occurrence to the detection of it in the internal quality control (IQC) procedure.

**Results.** Mathematical modeling has shown that significant disfunction of the studied analytical systems, with a signal shift of 10%, can be detected in the first control point after defect occurrence in 10–20% of cases only. It means that the IQC procedure is able to identify an error with a delay of 1–2 weeks. During this time, unreliable results can be reported. The expected number of unreal results for some tests (FT3, FT4, Testosterone, 25-hydroxyvitamin D) can reach up to 50% of all reported results.

**Conclusions.** The mathematical modeling in the analytical systems functionality estimation made it possible to calculate the risk of a laboratory error before their implementation in laboratory practice at the procurement planning stage, for example. Test CV published by the Manufacturer were successfully used as an evaluation criterion. The high imprecision of the tests may compromise the patients' safety of their use.

**KEY WORDS:** precision, imprecision, coefficient of variation, total error, internal quality control, unreal result, risk, mathematical modeling.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

Когда лаборатория оказывается в состоянии выбора новой аналитической системы, она ориентируется, кроме цены, на пользовательские характеристики ана-

лизатора, такие как быстродействие, чувствительность детектора и другие. Проблема в том, что они практически никак не соотносятся с понятиями качества лабораторных

исследований, которое описывается другими терминами: «правильность», «точность» и «межсерийная воспроизводимость», или «промежуточная прецизионность» [2].

Рассуждая о правильности и прецизионности лабораторно-клинических измерений, недостаточно учитывать только характеристики анализатора, большую, если не основную роль в формировании качества играют реагенты и калибраторы. Под термином «аналитическая система» понимается совместное использование оборудования, реагентов и калибраторов для определения одного аналита. Этот термин мы будем использовать в дальнейшем.

Согласно официальному переводу Международного словаря метрологических терминов [2] понятия «правильность» и «прецизионность» измерений объединяются понятием «точность измерений», которое описывает качество измерений в целом. Количественно точность измерений характеризуется величиной интервала неопределенности измерений (НИ) [3]. Иными словами, неопределенность измерений является производной двух величин – случайной погрешности и систематической погрешности.

В лабораторной практике для большинства аналитов существует такой критерий качества как предел допустимой общей ошибки (ТЕа), который рассчитывается из групповой и индивидуальной биологической вариабельности [4]. Очевидно, если НИ превышает ТЕа, появляется вероятность недостоверного результата.

Согласно основному международному стандарту ISO 15189:2022 «Медицинские лаборатории. Требования к качеству и компетенции» [5] «...лаборатория должна иметь процедуру проверки того, что она может надлежащим образом выполнять исследования до внедрения их в практику, убедившись, что необходимое качество, установленное производителем или для метода, может быть достигнуто... технические характеристики метода исследования... должны соответствовать предполагаемому использованию результатов исследования». На практике это означает, что перед тем, как начинать выполнение процедуры верификации аналитической системы, Пользователь должен оценить ее рабочие характеристики, представленные Производителем, на предмет их соответствия требованиям к качеству измерения. Как минимум необходимо сопоставить общую допустимую ошибку (ТЕа), допустимое стандартное отклонение (или коэффициент вариации, CV%) и допустимое смещение (В%) с соответствующими характеристиками аналитической системы [6].

Международный стандарт ISO 15189: 2022 также вводит термин «стандартная неопределенность измерения»: «3.19 неопределенность измерений, НИ – неотрицательный параметр, характеризующий разброс значений величины, приписываемых измеряемой величине ... параметром может быть, например, стандартное отклонение (SD), называемое стандартной НИ (или кратное ему заданное значение)...». Как правило, стандартная НИ =  $\pm 2CV$ . Подразумевается следующее, если случайный компонент НИ выходит за пределы ТЕа, то вероятность появления недостоверных результатов ненулевая.

Алгоритм, позволяющий рассчитать вероятность появления недостоверных результатов при выходе случайной погрешности за пределы ТЕа, впервые был опубликован J. Yundt-Pacheco и С.А. Parvin [7, 8]. Расчет основывался

на использовании математических моделей аналитического процесса с фиксированной прецизионностью и описывал зависимость ожидаемого количества недостоверных результатов от величины сдвига, связанного с дефектом аналитической системы. Целью этих работ был выбор оптимальной тактики внутрилабораторного контроля качества (ВЛК). Аналогичный алгоритм использовался в настоящей статье при количественной оценке риска лабораторной ошибки для реально существующих аналитических систем в условиях возможной дисфункции и стандартной процедуры ВЛК, принятой в российских лабораториях [9].

Производитель оценивает прецизионность путем многократного измерения одного и того же образца, например, в соответствии со стандартом ГОСТ Р 70413–2022/ISO/TS 20914:2019 [10]. Аналогичную процедуру, например, делает лаборатория при выполнении установочной серии в рамках ВЛК [9]. Результатом такой оценки получается нормальное распределение значений величины, полученных в данной аналитической системе [6–10], и характеризуется коэффициентом вариации (CV), который должен быть опубликован в документации производителя как численный показатель повторяемости, если исследование проводилось в течение одного дня, или промежуточной прецизионности, если исследование проводилось несколько дней и сопровождалось включением/выключением прибора.

Получившиеся нормальное распределение одновременно отражает набор вероятностей получить то или иное значение при однократном измерении образца. Если анализировать клинический образец в какой-либо аналитической системе, то, отложив в обе стороны по два стандартных отклонения, мы учтем 95% всех возможных значений, которые мы могли бы получить, если бы исследовали этот образец многократно. Это и будет интервал стандартной НИ для данной аналитической системы, его также можно в относительных величинах, в этом случае ширина интервала НИ будет исчисляться в%. Если пределы ТЕа гораздо шире, чем интервал НИ, недостоверных результатов не ожидается.

Представим себе, что по причине какого-либо внутреннего или внешнего изменения в аналитической системе произошел сдвиг сигнала на некоторое кол-во% от начального положения. В результате произойдет сдвиг не только полученных результатов, но и интервалов неопределенности, связанных с ними (рис. 1). Заметно, что нормальное распределение в этом случае может частично выйти из области, ограниченной пределами ТЕа (рис. 1, заштрихованная область). Подсчет числа значений, оказавшихся в этой области, покажет вероятность недостоверных результатов в условиях заданной величины дефекта аналитической системы. Очевидно, что эта вероятность будет зависеть от CV%, положения границ ТЕа и заданной величины дефекта.

Для подсчета количества недостоверных результатов в описанной ситуации можно создать модель аналитического процесса, используя набор случайных чисел, подчиняющийся закону нормального распределения с CV%, который будет соответствовать прецизионности выбранной аналитической системы. Границы  $\pm ТЕа$  фиксируются в% относительно среднего значения представленного распределения. Чтобы эмулировать дефект аналитической системы необходимо сдвинуть все числа полученного набора на величину дефекта. Подсчет

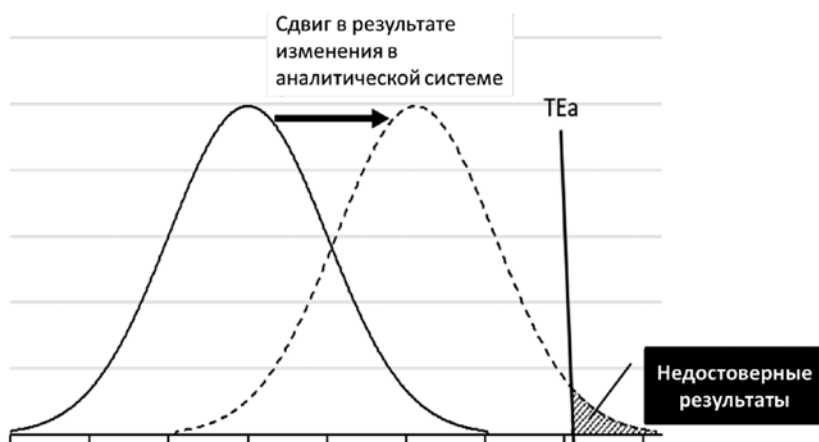


Рисунок 1. Увеличение вероятности недостоверных результатов при дефекте аналитической системы, если величина ее НИ сравнима с пределами TEa. Пояснения в тексте. Условные обозначения: Сплошной линией на рисунке показано распределение вероятностей значений, получаемых при исследовании образца. Пунктирная линия – изменение распределения вероятности вследствие дефекта аналитической системы. TEa – граница допустимой общей ошибки. Штрихованная область – вероятность недостоверного результата. По шкале абсцисс погрешность результата, кратная CV%.

значений из этого ряда, которые вышли за пределы TEa, даст число недостоверных результатов, а отношение числа недостоверных результатов к общему количеству случайных компонентов набора будет соответствовать вероятности их появления.

Существование дисфункции аналитической системы в данной модели ничем не ограничено по времени. На практике дефект является объектом для выявления в процедуре ВЛК, что позволяет своевременно остановить выдачу недостоверных результатов и скорректировать работу системы. Большие дефекты, сравнимые по величине с НИ, выявляются быстро во время первой или второй постановки контрольных материалов (КМ). Вероятность определения меньших дефектов будет зависеть не только от размера сдвигов, связанных с ними, но и от CV аналитической системы [8].

Эту вероятность можно вычислить, учитывая, что прецизионность определяет положение допустимых пределов в контрольной карте ВЛК [9], а также НИ контрольных материалов. Создав математическую модель процесса измерения КМ, можно эмулировать дефект заданной величины и подсчитать количество контрольных точек, в которых набор критериев качества не будет выполняться (что соответствует определению ошибки в ВЛК). Для этого необходим набор случайных чисел, аналогичный описанному выше, подчиняющийся закону нормального распределения с CV, соответствующим выбранной аналитической системе. Строится стандартная контрольная карта и задаются критерии качества в виде набора правил Вестгарда [9]. Все значения сдвигаются на заданную величину дефекта и часть точек перестают соответствовать выбранным критериям, то есть будут эмулировать выявление ошибки в ВЛК. Расчет отношения числа этих точек к общему количеству случайных компонентов набора будет соответствовать вероятности выявления дефекта заданной величины для данной аналитической системы. Таким образом, модель продемонстрирует сколько аналитических серий в условиях дефекта будет выполнено, а результаты выданы, пока неисправность не будет обнаружена. Если задать объем аналитической серии, можно рассчитать общее число образцов, которые анализировались в условиях дефекта. Предыдущая модель позволила вычислить вероятность появления недостоверных результатов в данной аналитической системе в условиях дефекта определенной величины. Ожидаемое количество недостоверных результатов, которое может быть выдано лечащему врачу в период от возникновения дефекта до его момента выявления, будет равно общему числу образцов, исследованных в этот период, умноженному на значение вероятности недостоверных образцов для заданной величины дефекта. Этот показатель, рассчитанный на основе значений промежуточной прецизионности от Производителя можно использовать как количественную оценку риска лабораторной ошибки и, следовательно, как критерий выбора аналитической системы в соответствии с целями качества в лаборатории.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали аналитические системы для определения аналитов ТТГ, Т4 (свободный), Т3 (свободный), анти-ТПО, кортизол, эстрадиол, ФСГ, тестостерон, 25-гидроксивитамин D, витамин B<sub>12</sub>, фолат, СА125, инсулин, РЭА, ЛГ, С-пептид, ПСА (общий), СА19–9, СА15–3 на анализаторах Mindray CL (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Шэньчжэнь, Китай). Данные для расчета рисков для пациентов при использовании этих тест-систем взяты непосредственно из документов Производителя. Для каждого аналита в качестве источника значений для общей допустимой ошибки (TEa), а также допустимых пределов случайной и систематической погрешности использовались данные, опубликованные в работе Ricos C, Alvarez V, Cava F et al. [6]. С целью определения аналитических систем, для которых критическими являются переходные состояния дисфункции сравнивали опубликованные Производителем данные повторяемости и промежуточной прецизионности.

Для оценки вероятности появления недостоверных результатов во время нормального функционирования аналитической системы в контролируемом состоянии использовался метод сигмаметрии [11]. Сигмаметрия,  $\sigma = (TEa - Bias)/CV$ , рассчитывалась как отношение допустимой общей ошибки [4], скорректированной на смещение относительно международных эталонных образцов, к коэффициенту вариации, опубликованному Производителем в документах для аналитической системы.

Для расчета ожидаемого числа недостоверных результатов при заданной величине дефекта был использован количественный показатель промежуточной прецизионности CV%, полученный в результате технических испытаний, представленном Производителем.

Алгоритм использовал две математические модели, основанные на методе Монте-Карло, эмулирующие аналитический процесс в виде ряда чисел, выбранных случайным образом из нормального распределения с параметрами CV% и B% из Инструкции по применению аналитических систем. Первая модель позволяла оценить вероятность

недостовверных результатов относительно TEa [4] в диапазоне дефектов различной величины (4–24%) при фиксированном CV% промежуточной прецизионности. Для оценки правильности положения нормального распределения относительно пределов  $\pm$ TEa вносили поправку на систематическую погрешность (B%). Для оценки зависимости количества недостоверных результатов от величины дефекта среднее нормального распределения сдвигалось в диапазон от 4% до 24% с шагом 4%. Для каждого шага случайным образом выбирали 1000 значений из нормального распределения и подсчитывали количество точек вне интервала  $\pm$ TEa. Для каждого шага выбор случайных точек и подсчет повторялись 20 раз и рассчитывался средний% нереальных результатов от общего числа результатов за 20 итераций (всего 20000 точек).

Вторая модель использовалась для того, чтобы оценить вероятность выявления этих дефектов в первой контрольной постановке, эмулируя ВЛК для двух уровней концентрации КМ. Были рассчитаны два нормальных распределения с CV промежуточной прецизионности для образцов с концентрацией аналита уровня 1 и уровня 2 (оба значения из документов Производителя). Случайные значения из нормальных распределений сформировали две карты, аналогичные контрольным картам Леви-Дженнинга [9]. Затем среднее нормального распределения сдвигалось в диапазоне от 4% до 24% с шагом 4% для эмуляции дефекта. Для каждого шага случайным образом выбиралось 1000 значений из нормального распределения и учитывались точки, где выполнялись правила

Вестгарда 1–3s, 2–2s (для одного и двух уровней) и R4. Для каждого шага выбор случайных точек и подсчет повторялись 20 раз и рассчитывался средний% обнаруженных ошибок. Количество событий контроля качества от возникновения дефекта до обнаружения дефекта (то есть точки, в которой сработало одно из перечисленных правил) было обратно пропорционально вероятности обнаружения дефекта.

Указанные модели были рассчитаны для каждой из исследованных аналитических систем.

### Результаты и их обсуждение

Данные Производителя о смещении (B%) и промежуточной прецизионности (CV%), а также значения общей допустимой ошибки (TEa), допустимых пределов систематической и случайной погрешности представлены в *таблице 1*.

Расчет сигматрии показал, что представленные производителем характеристики аналитических систем соответствуют результатам сигматрии < 5 для большинства случаев, за исключением теста ПСА (общий) (сигма = 6,51). Сигматрия характеристик аналитических систем для определения анти-ТПО, инсулина и ЛГ находится в диапазоне 3–4, для остальных тестов сигматрия демонстрирует критические значения (< 3). Для большинства тестов (Т4 (свободный), Т3 (свободный), кортизол, ФСГ, тестостерон, РЭА, СА15–3) заявленное Производителем значение прецизионности превышает допустимый предел, для тестов Т4 (свободный), Т3 (свободный) смещение также выходит за пределы допусти-

Таблица 1

Аналиты	Смещение, B%		Прецизионность, CV%		Допустимая общая ошибка, TEa%	Допустимый предел смещения, %	Допустимый предел случайной погрешности, %	Результат сигматрии
	Level 1	Level 2	Level 1	Level 2				
ТГ	Эталон. образец ВОЗ	7,11	8,14	7,61	23,7	7,8	9,7	<b>2,04</b>
Т4, свободный	<b>3,45</b>	0,34	<b>9,07</b>	<b>7,29</b>	8	3,3	2,9	<b>0,84</b>
Т3, свободный	2,39	<b>3,83</b>	<b>8,54</b>	<b>7,47</b>	9,22	3,53	3,45	<b>0,63</b>
Анти-ТПО	0,4	3,92	8,77	6,82	39,07			4,01
Кортизол	3,99	2,21	<b>8,36</b>	<b>8,25</b>	22,8	10,26	7,6	<b>2,25</b>
Эстрадиол	0,52	1,39	8,55	8,4	26,86	8,3	11,25	<b>2,98</b>
ФСГ	Эталон. образец ВОЗ	2,09	<b>6,92</b>	<b>6,48</b>	21,19	12,12	5,5	<b>2,76</b>
Тестостерон	3,26	2,3	<b>9,06</b>	<b>7,03</b>	13,61	5,98	4,63	<b>1,14</b>
25-гидроксивитамин D	0,52	1,88	8,8	7,92	12,4			<b>1,20</b>
Витамин В12	3,43	3,61	9,47	9,02	30			<b>2,79</b>
Фолат	2,03	2,84	9,37	9,73	39	19,2	12	3,72
СА125			8,21	8,8	35,4	15	12,4	Значение TEa отсутствует
Инсулин	4,05	3,74	7,31	7,36	32,9	15,5	10,6	3,96
РЭА	Эталон. образец ВОЗ	3,06	<b>8,03</b>	<b>7,23</b>	24,7	14,3	6,4	<b>2,69</b>
ЛГ	Эталон. образец ВОЗ	1,13	8,2	7	27,92	8,94	11,5	3,27
С-пептид	1,14	0,12	8,15	7,51	20,8	7,1	8,3	<b>2,41</b>
ПСА, общий	Эталон. образец ВОЗ	0,06	5,15	4,87	33,6	18,7	9,1	6,51
СА19–9			7,69	7,3	46,03	32,87	7,98	Значение TEa отсутствует
СА15–3			<b>8,37</b>	<b>7,16</b>	20,08	15,08	3,01	Значение TEa отсутствует

Примечание. Данные Производителя о смещении (B%) и промежуточной прецизионности (CV%), общей допустимой ошибке (TEa), а также значения допустимых пределов систематической и случайной погрешности. Расчеты сигматрии. Данные Производителя, которые не соответствуют допустимым пределам, выделены жирным шрифтом. Жирным шрифтом и курсивом выделены значения сигматрии метрики менее 3 (расчет сигматрии выполнялся согласно рекомендации [11], использовались наихудшие значения CV% и B%).

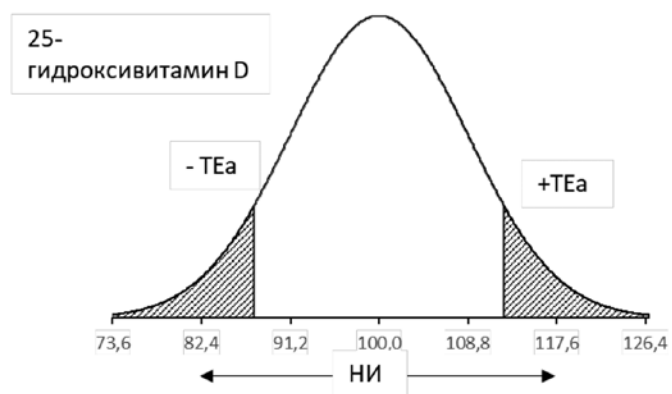
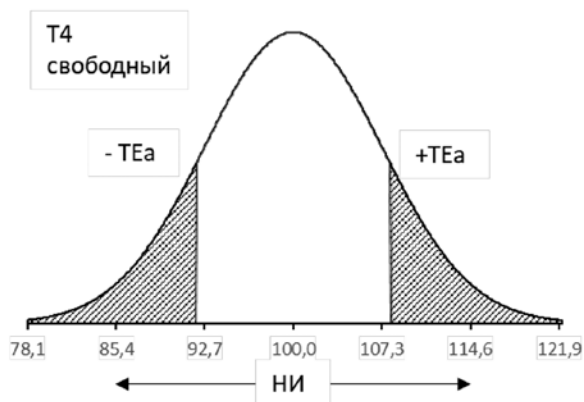
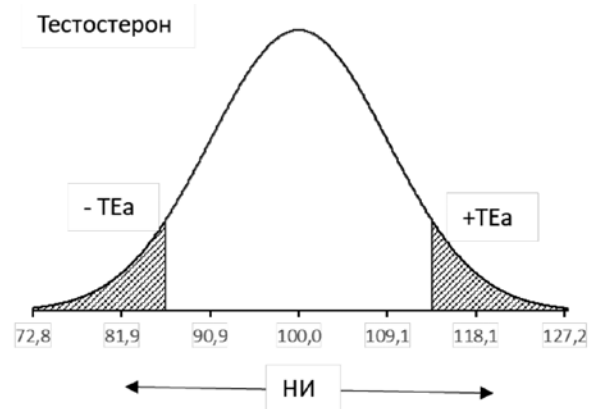
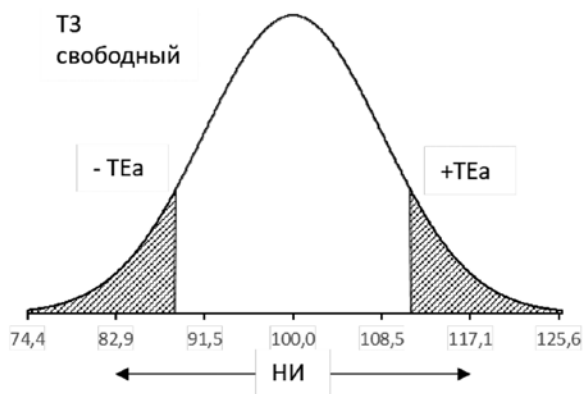


Рисунок 2. Области вероятности появления недостоверных результата для аналитических систем, у которых интервал стандартного НИ выходит за допустимые пределы общей ошибки  $\pm TEa$  (на рисунке показана заштрихованной), при нормальном работе в отсутствие внешних и внутренних дефектов. По оси X – значения коэффициента вариации CV, выраженные в%. За 100% принимается среднее значение нормального распределения.

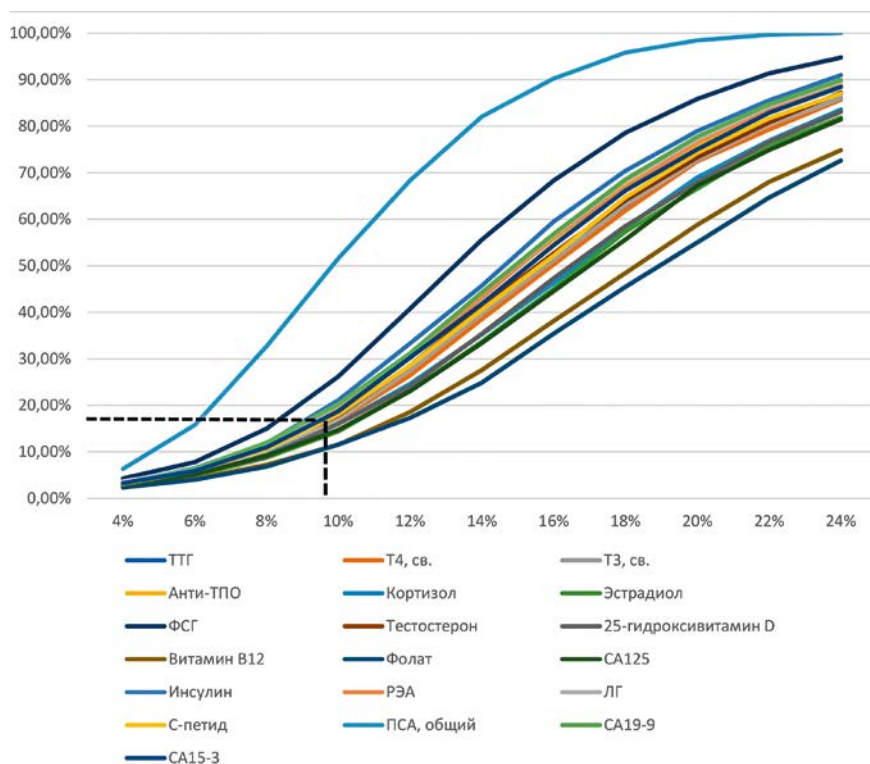


Рисунок 3. Зависимость вероятности определения дефекта в процедуре ВЛК от его величины для различных аналитических систем. Величина дефекта по оси X в процентах. 100% – среднее значение распределения погрешности измерений. Ось Y – вероятность определения ошибки как доля от общего количества итераций модели (20000–100%). Пунктирными линиями показано соответствие вероятности выявления ошибки 10–20% величине дефекта в 10% (больше 1CV).

мых значений. Необходимо обратить внимание на аналитические системы с наименьшим результатом сигмаметрии: Т4 (свободный), Т3 (свободный), тестостерон, 25-гидроксивитамин D (сигмаметрия 0,94; 0,63; 1,14; 1,20 соответственно). Указанные аналитические системы являются наиболее критичными с точки зрения оценки риска для пациентов, поскольку стандартная неопределенность измерений ( $НИ = \pm 2CV$ ) для них больше, чем  $TEa$  (рис. 2). Недостоверные результаты в этом случае будут появляться даже в том случае, когда аналитические системы функционируют в отсутствие внешних воздействий и внутренних дефектов.

Расчеты ожидаемого количества недостоверных результатов показали, что практически для всех изученных аналитических систем, за исключением ПСА (общий) и ФСГ, критичным является позднее выявление дефекта в процедуре ВЛК (рис. 3). Низкая промежуточная прецизионность тестов (заявленный CV 7–9%) формирует широкие допустимые пределы контрольных значений. Математическое моделирование показало, что существенные дефекты

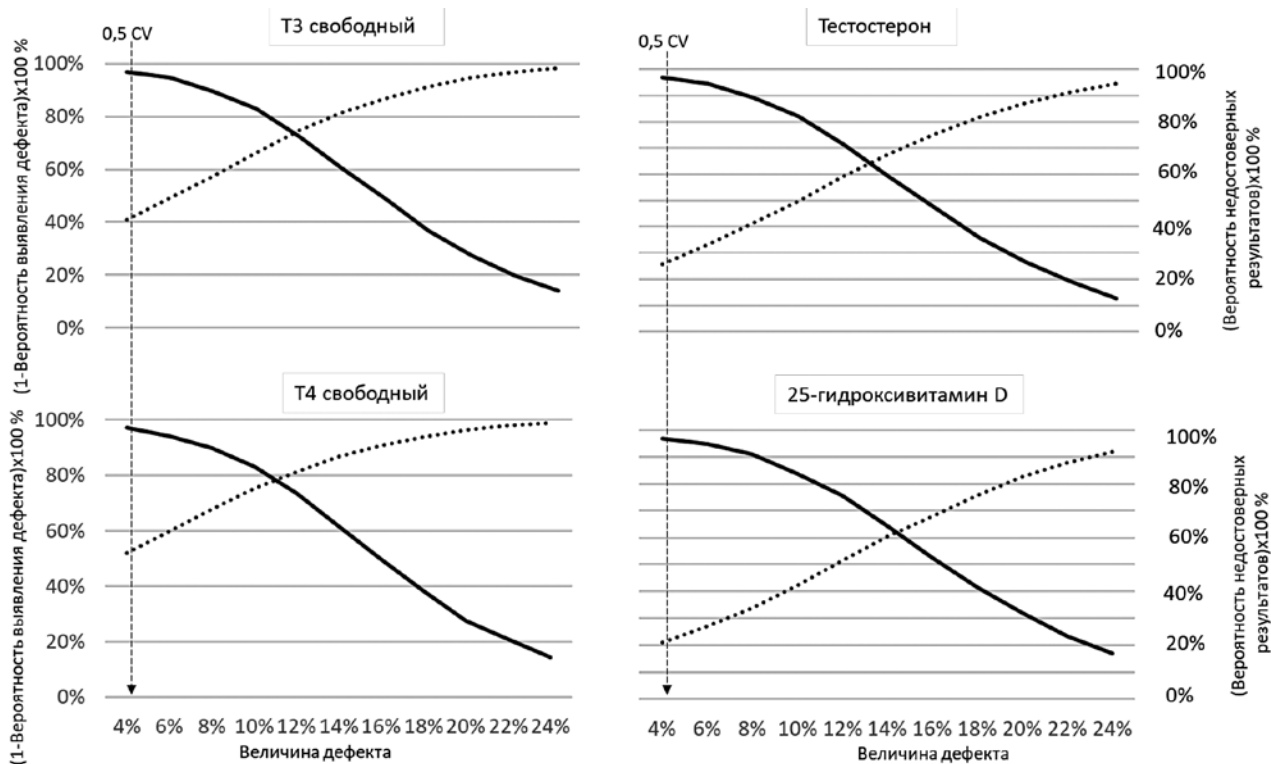


Рисунок 4. Способность к выявлению небольшого дефекта (0,5CV), а также его влияние на вероятность появления недостоверных результатов для аналитических систем с низкой прецизионностью.

Сплошная линия – зависимость вероятности НЕ обнаружить дефект в 1-й контрольной постановке от величины дефекта. По левой оси Y вероятность НЕ обнаружить дефект в 1-й контрольной постановке в процентах от общего количества контрольных точек (20000 на каждую величину дефекта) от величины обнаружения. Пунктирная линия – зависимость вероятности недостоверных результатов от величины дефекта. По правой оси Y вероятность недостоверных результатов в процентах от общего количества результатов (20000 на каждое значение величины дефекта). По оси X величина дефекта в%.

аналитической системы, вызывающие сдвиг сигнала на 10% могут быть обнаружены в первом после их возникновения контрольном измерении только в 10–20% случаев. Это значит, что процедура ВЛК может идентифицировать ошибку с опозданием на 1–2 недели после того, как в аналитической системе произошли изменения. В течение этого времени недостоверные результаты могут быть выданы.

Количество недостоверных результатов в аналитической системе с момента появления дефекта зависит от ширины интервала ТЕа. Самый узкий диапазон ТЕа имеют аналиты Т3 (свободный), Т4 (свободный), Тестостерон, 25-гидроксивитамин D, ТТГ, кортизол, С-пептид, СА15–3.

Если узкий диапазон требований к ТЕа сочетается с невысокой прецизионностью аналитической системы, ситуация становится критической с точки зрения рисков выдачи ошибочных результатов. Это наблюдается в случае тестов на Т3 (свободный), Т4 (свободный), Тестостерон, 25-гидроксивитамин D. Для перечисленных аналитических систем даже небольшой дефект, обеспечивающий сдвиг на величину менее 0,5 CV (четверть интервала НИ соответствует CV повторяемости (табл. 1)) увеличит вероятность появления недостоверных результатов до 60%. Иными словами, проблема использования указанных тестов заключается в том, что под влиянием небольших изменений в аналитической системе от четверти до половины выдаваемых результатов являются недостоверными. Выявить эти изменения в стандартной процедуре ВЛК практически невозможно (рис. 4).

Как было показано выше (рис. 3) существенный дефект, вызывающий сдвиг сигнала на 10% обнаруживается на контрольных картах ВЛК аналитических системах

ТТГ, Кортизол, С-пептид, СА15–3 с задержкой в 1 неделю. Расчеты показали, что за этот срок указанные тесты выдают 11,3–23,3% от общего количества образцов, исследованных за эту неделю (табл. 2).

Если объем аналитической серии в день составляет 1000 клинических образцов, то в перечисленных аналитических системах за неделю работы будет получено соответственно 550–1150 сомнительных результатов, которые до выявления дефекта в ВЛК будут выданы лечащему врачу.

Согласно выполненным расчетам, все, участвовавшие в исследовании аналитические системы можно разделить на четыре группы по величине риска лабораторной ошибки.

В первую группу вошли только две аналитические системы ПСА (общий) и ФСГ. Оба аналита определялись с приемлемой погрешностью, поэтому существенные дефекты ошибки (сдвиг 10% в аналитическом процессе) выявлялись с небольшой задержкой во второй или третьей контрольной постановке. Широкие пределы ТЕа позволяют утверждать малой вероятностью (менее 5%) недостоверных результатов даже при наличии дефектов такой величины. Использование этих тестов можно считать безопасным для пациентов.

Во вторую группу вошли аналитические системы для выявления Анти-ТПО, Эстрадиола, Витамина В12, Фолиевой кислоты, СА125, Инсулина, РЭА, ЛГ, СА19–9. Они характеризовались низкой прецизионностью, что проявлялось в позднем обнаружении дефектов в процедуре ВЛК. При наличии широкого интервала ТЕа для перечисленных аналитов задержка на 1–2 недели не влияла на вероятность недостоверных результатов. Однако, связанная с низкой прецизионностью большая не-

**Задержка определения дефекта в ВЛК тестов ТТГ, Кортизол, С-пептид, СА15-3 и вероятность появления недостоверных результатов за этот период в% от общего количества результатов**

Аналиты	Наихушее значение CV,%	Критическая величина дефекта,%	Эффективность ВЛК		Вероятность недостоверных результатов,%
			Вероятность выявления дефекта в 1-й постановке КМ,%	Задержка выявления дефекта, дни	
ТТГ	8,14	10%	18,03	6	23,3
Кортизол	8,36	10%	16,3	6	15,58
С-пептид	8,15	10%	18,06	5	12,02
СА15-3	8,37	10%	18,75	5	11,34

определенность измерений этих тестов, может значительно влиять на лабораторный диагноз, поставленный на основе результатов в области принятия медицинского решения.

Аналитические системы для определения ТТГ, Кортизола, С-пептида, СА15-3 можно объединить в третью группу. Эти тесты имели такой же CV, как и аналитические системы второй группы (7–8%); однако в период от возникновения дефекта до срабатывания критериев качества в процедуре ВЛК демонстрировали значительно большую вероятность появления недостоверных результатов (11,3–23,3%), что безусловно может влиять на безопасность пациентов.

Тесты, которые мы относили к четвертой группе с наивысшим риском для безопасности пациента (Т3 (свободный), Т4 (свободный), Тестостерон, 25-гидроксивитамин D) отличались от перечисленных выше тем, что имели случайную погрешность измерения, сравнимую со значением TEa. Малейший дефект тестирования в этих аналитических системах приводил к получению до 50% недостоверных результатов. Даже когда система функционировала нормально, остаточный риск недостоверных результатов составлял 20–30%. Учитывая, что критические величины дефектов сравнимы с CV повторяемости для этих аналитических систем, то есть не могут быть выявлены ВЛК, половина всех результатов могут быть недостоверными в течение продолжительного времени. Последнее ставит под сомнение безопасность их использования.

## Выводы

Прецизионность является важным показателем качества аналитической системы, так как в лабораторно-клинических исследованиях часто является основным компонентом неопределенности измерения. Поэтому эта характеристика теста с одной стороны определяет вероятность получения недостоверных результатов, с другой стороны, промежуточная прецизионность определяет способность процедуры ВЛК выявить дефект аналитической системы в ближайшее время после его возникновения. Оба перечисленных фактора формируют риск для безопасности пациентов. Этот риск можно оценить количественно как ожидаемое число недостоверных результатов, выданных лабораторией за период от возникновения дефекта до его обнаружения. Расчет

ожидаемого количества недостоверных результатов можно проводить с помощью математического моделирования, используя, например, значения коэффициента вариации, опубликованные в документах Производителя.

Таким образом, исследование показало, что применение математического моделирования в оценке функциональности аналитических систем позволяет оценить риск лабораторной ошибки до их внедрения в лабораторную практику, на этапе планирования закупки. Основным критерием оценки при этом могут являться данные о прецизионности тестов, опубликованные Производителем.

## Список литературы / References

1. Постановление Правительства РФ от 1 апреля 2022 г. № 552 "Об утверждении особенностей обращения, включая особенности государственной регистрации, медицинских изделий в случае их дефектуры или риска возникновения дефектуры в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера" доступно на сайте 06.03.2024 <https://base.garant.ru/403820386/>
2. Decree of the Government of the Russian Federation of April 1, 2022 No. 552 "On approval of the specifics of circulation, including specifics of state registration, of medical devices in the event of their defects or the risk of defects in connection with the introduction of restrictive measures of an economic nature in relation to the Russian Federation". Accessed in Russian 06.03.2024 on <https://base.garant.ru/403820386/>
3. PMG 29-2013 «Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения». Доступен 22.02.24 на сайте <https://www.nicexpert.ru/documents/rmg-29-2013.pdf>
4. RMG 29-2013 "State system for ensuring the uniformity of measurements. Metrology. Basic terms and definitions." Accessed in Russian 22.02.24 on <https://www.nicexpert.ru/documents/rmg-29-2013.pdf>
5. Theodorsson E., Magnusson B., Leito I. Bias in clinical chemistry. *Bioanalysis*, 2014, 6(21): 2855–2875. doi: 10.4155/bio.14.249
6. Ricós C., Alvarez V., Cava F et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491–500. Accessed 22/02/24 on <https://www.westgard.com/biobdatabase1.htm>
7. ISO 15189:2022 Медицинские лаборатории. Требования к качеству и компетентности. Доступен 06.03.24 на сайте <https://www.standards.ru/document/7092907.aspx>
8. ISO 15189:2022 Medical laboratories. Requirements for quality and competence. Accessed in Russian 06.03.24 on <https://www.standards.ru/document/7092907.aspx>
9. Carey R.N. What's New in CLSI EP15-A3: User Verification of Precision and Estimation of Bias: Approved Guideline – Third Edition, 2015. Accessed 22/02/24 on <https://www.westgard.com/cls-ep15a3.htm>
10. Yunqi-Pacheco J., Parvin C. A. Validating the Performance of QC Procedures. *Clin Lab Med* 2013, 33: 75–88 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2012.11.006>
11. Parvin C. A. Assessing the Impact of the Frequency of Quality Control Testing on the Quality of Reported Patient Results. *Clin Chem*, 2008, 54(12): 2049–2054 doi: 10.1373/clinchem.2008.113639
12. ГОСТ Р 53133.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов. Доступен 06.03.24 на сайте <https://docs.cntd.ru/document/1200072567>
13. GOST R 53133.2-2008. Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests. Part 2. Rules for conducting intra-laboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory research using control materials. Accessed in Russian 06.03.24 on <https://docs.cntd.ru/document/1200072567>
14. ГОСТ Р 70413-2022/ISO/TS 20914:2019 Лаборатории медицинские. Практическое руководство по оценке неопределенности измерений. Доступен на сайте 06.03.24 <https://meganom.ru/Data/790/79031.pdf>
15. GOST R 70413-2022/ISO/TS 20914:2019 Medical laboratories. Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty. Accessed in Russian 06.03.24 on <https://meganom.ru/Data/790/79031.pdf>
16. Westgard J.O. How to use sigma-metrics QC selection tool. In: *Assuring the right quality right*. Madison (WI): Westgard QC, Inc.; 2007: 125–46.

Статья поступила / Received 12.03.24  
Получена после рецензирования / Revised 15.03.24  
Принята в печать / Accepted 15.03.24

## Сведения об авторе

**Колупаев Всеволод Евгеньевич**, к.м.н., эксперт в области менеджмента качества и управления процессами. ORCID: 0000-0002-1037-196X

ФГАУ «Институт Медицинских Материалов» Минпромторга РФ, Москва

**Для переписки:** Колупаев Всеволод Евгеньевич. E-mail: vse71770@gmail.com

**Для цитирования:** Колупаев В.Е. Значение коэффициента вариации (CV) как критерия выбора аналитической системы для иммунохимических исследований. *Медицинский алфавит*. 2024; [4]: 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-28-34>

## About author

**Kolupaev Vsevolod E.**, PhD, expert in quality and process management. ORCID: 0000-0002-1037-196X

Institute Of Medical Materials, Moscow, Russia

**For correspondence:** Kolupaev Vsevolod E. E-mail: vse71770@gmail.com

**For citation:** Kolupaev V.E. The significance of the coefficient of variation (CV) as a criterion for choosing an analytical system for immunochemical studies. *Medical alphabet*. 2024; [4]: 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-28-34>

