

# Особенности контроля качества в гематологии

—  
Специалист по продукции  
Гематология и Биохимия  
Окша Татьяна

# Содержание

- Контроль качества – нормативная база и общие определения
- Особенности и дополнительные инструменты для внутрилабораторного контроля качества
- Альтернативные формы внешней оценки качества – межлабораторные сличения
- Планирование и цели аналитического качества

# Нормативная база

Нормативные акты в области контроля качества КДЛ на аналитическом этапе (КК):

- Приказ МЗ РФ от 7.02.2000 г. № 45
- Приказ МЗ РФ от 26.05.2003 г. № 220 (ОСТ 91500.13.0001)
- ГОСТ Р 53133-2008 (части 1 и 2)
- ГОСТ Р ИСО 15189-2015

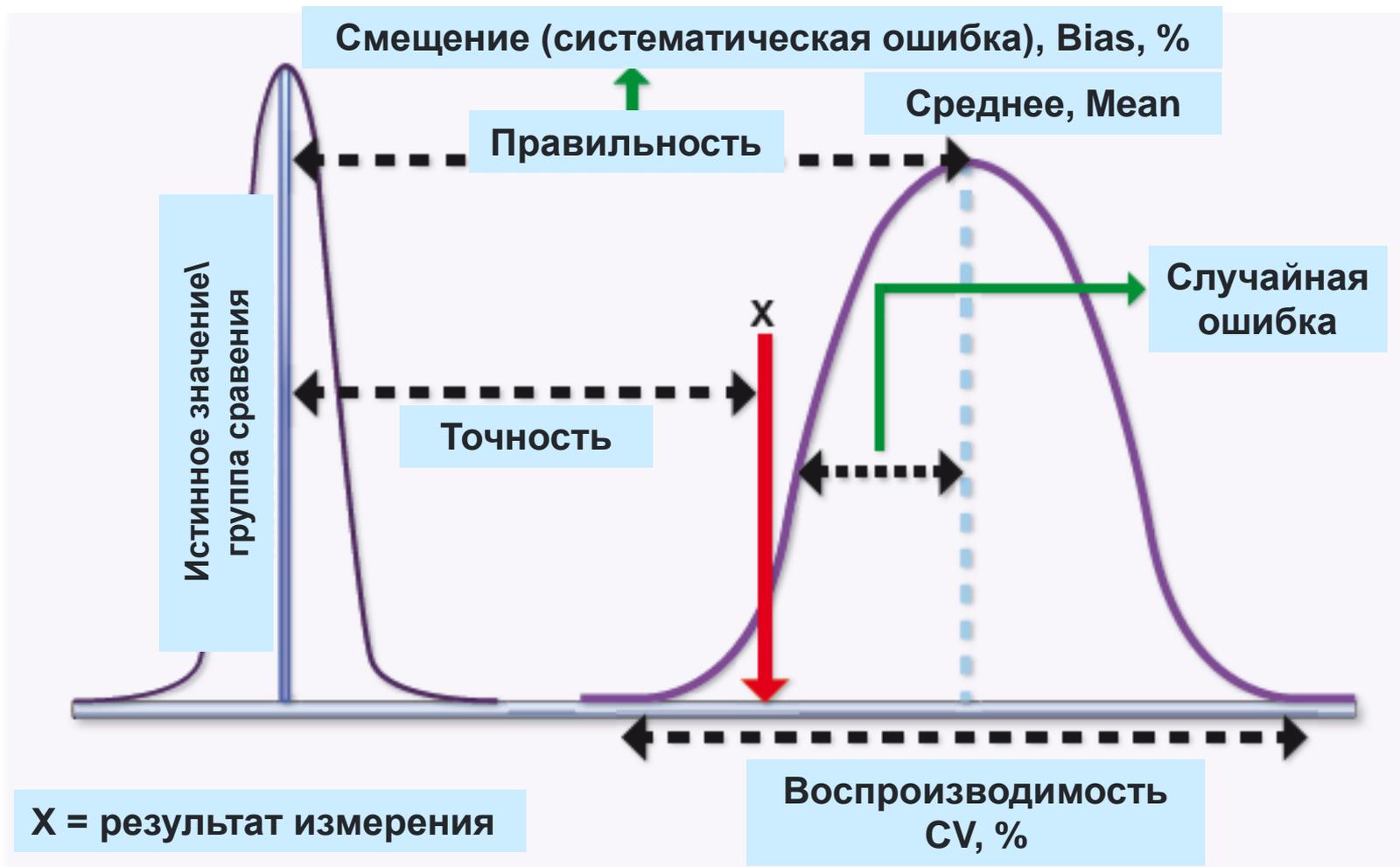
## Помимо этого - протоколы CLSI:

**CLSI C24 ED4:2016** — Статистический КК количественных методик;

**CLSI H26 A2:2010** — Валидация, верификация и КК гематологических анализаторов

**CLSI EP23 A:2011** — КК, основанный на оценке рисков...

# Статистическая форма контроля качества



# Специфика контроля в гематологии

## ***CLSI H26-A2:2010 Validation, Verification, and Quality Assurance of Automated Hematology Analyzers, 2nd Edition***

...Калибровка, ВЛК и ВОК в гематологии основаны на стабилизированных материалах...

Поэтому **настоятельно рекомендуется включать свежие образцы человеческой крови** в общую программу КК для обеспечения связи между данными КК и результатами пациентов...

***В КК гематологии НУЖНЫ образцы пациентов!***

# Работа с образцами пациентов – «правило трех»

- В долгосрочной практике – для оценки результатов отдельного пациента:

$$3^*(RBC) = Hb \text{ (например, } 5 \text{ млн} \cdot 3 = 150 \text{ г/л)}$$

$$3^*(Hb) = HCT \text{ (например, } 100 \text{ г/л} \cdot 3 = 30\%)$$

- ✓ Обычно разброс <3%.
- ✓ Если нет патологии RBC, расхождение в соотношениях может говорить об аналитических ошибках.

**Однако:** липемичные образцы могут давать ложный Hb из-за интерференции. Тогда  $HCT:Hb \ll 3$ ,  $Hb:RBC >3 \rightarrow$  обратить внимание на преаналитику!

# Контроль качества (КК) в гематологии

## *Статистический КК для гематологических анализаторов имеет особенности*

- Особенности КК в гематологии основаны на:
  - Стабильности технологий;
  - Низкой биологической вариабельности (БВ) некоторых гематологических параметров;
  - Больших объемах реагентов;
  - Короткого срока годности гематологических контрольных материалов (КМ).

Низкая БВ и стабильность технологии → КК, основанный на данных образцов пациентов, особенно для:

***эритроцитарных индексов: MCV, MCHC, MCH***

# Исследование EFLM по обновлению базы данных биологической вариации - 2018

Показатель	TEa, %
MCH	1.37
MCHC	1.27
MCV	1.6

***Вариабельность очень низка, это помогает использовать индексы в оценке работы аналитической системы***

[Within-subject and between-subject biological variation estimates of 21 hematological parameters in 30 healthy subjects.](#)

Clin Chem Lab Med. 2018 Apr 2.

# XВ - анализ – что это?

- X = Mean – среднее значение
- B = Bull (Brian S.Bull, разработчик метода)

***XВ-анализ – метод контроля качества, который позволяет отслеживать состояние аналитической системы.***

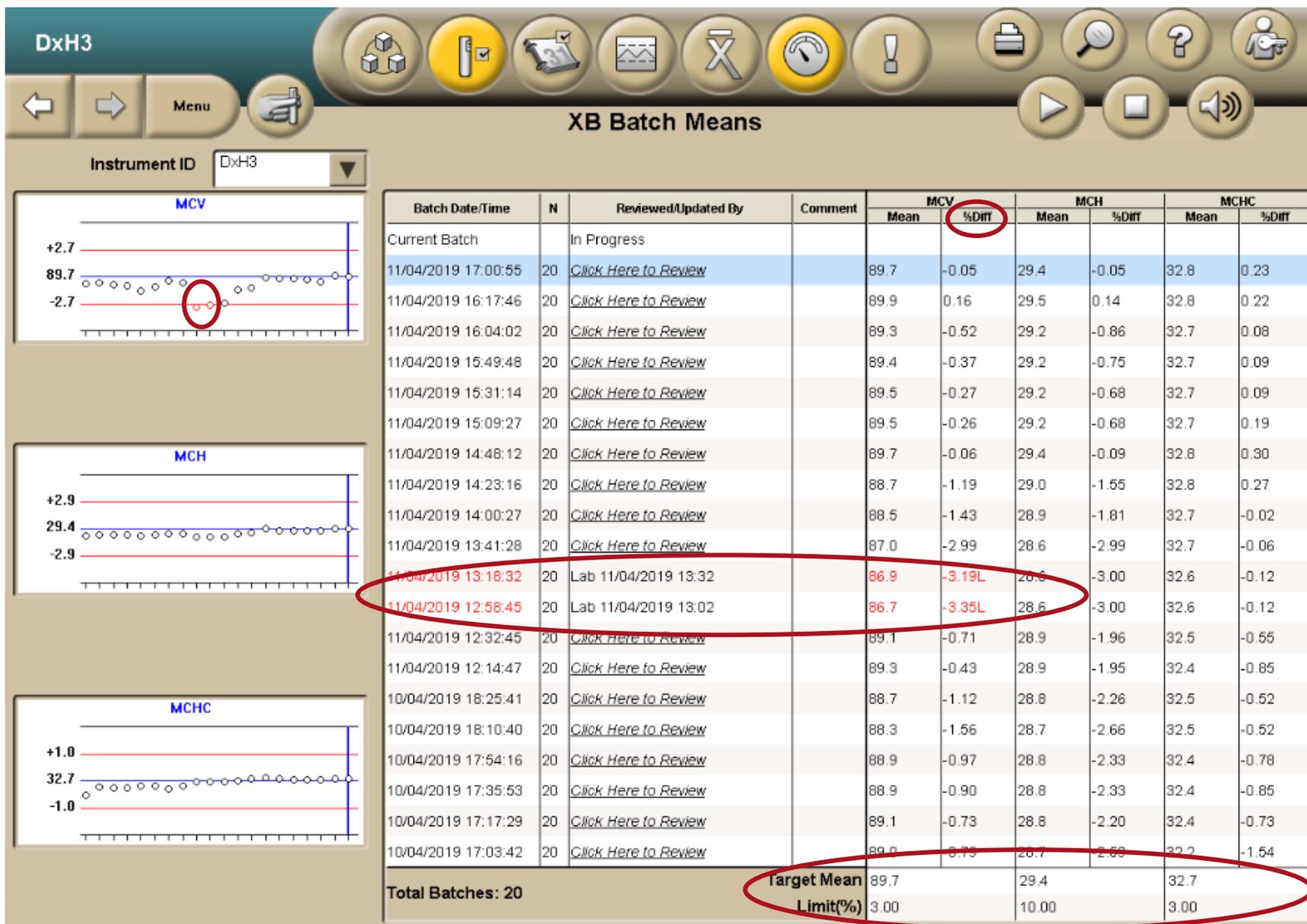
- Разработан в 1974 г. и оптимизирован
- Используются данные пациентов по индексам RBC:
  - ***MCV***
  - ***MCH***
  - ***MCHC***
- **Суть метода:** индексы стабильны в определенной популяции в течение долгого времени
- Оперативные данные → для оценки состояния системы

***! Результаты могут быть подвержены изменениям при одновременной постановке большого количества патологических образцов***

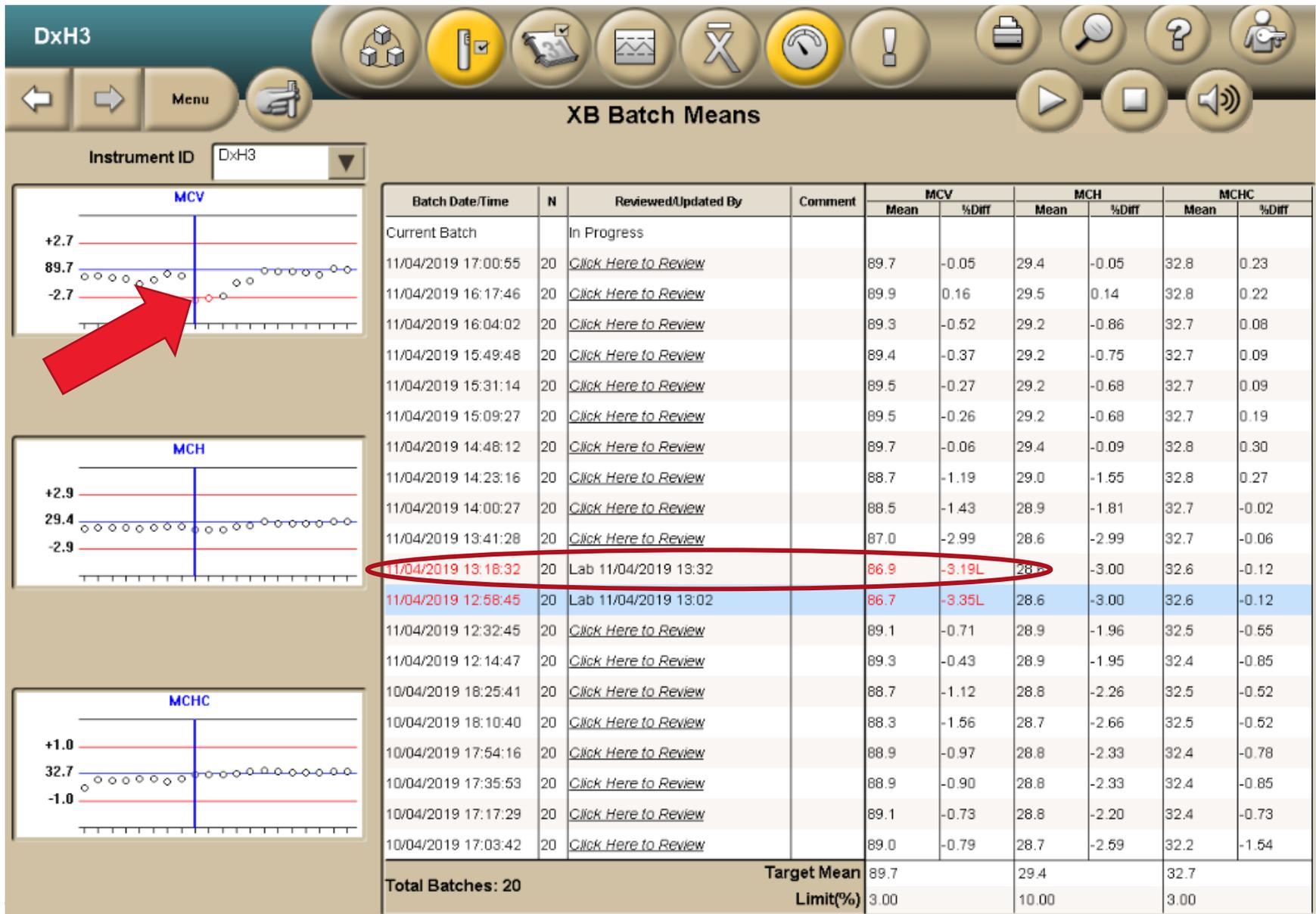
# Основа X-B анализа

- Система "под контролем", если разброс средних **MCV, MCH и MCHC**, определенных для группы из **20 пациентов** с использованием алгоритма X-B, не превышает 3%
- Анализ X-B использует "взвешенное скользящее среднее" результатов проб пациентов
- По умолчанию используются значения, предложенные Буллем  
Результаты получены по итогам популяционных исследований:  
 **$MCV = 89.5, MCH = 30.5, MCHC = 34.0$**
- Лаборатории необходимо установить собственные значения
- Все это можно настроить в ПО анализатора

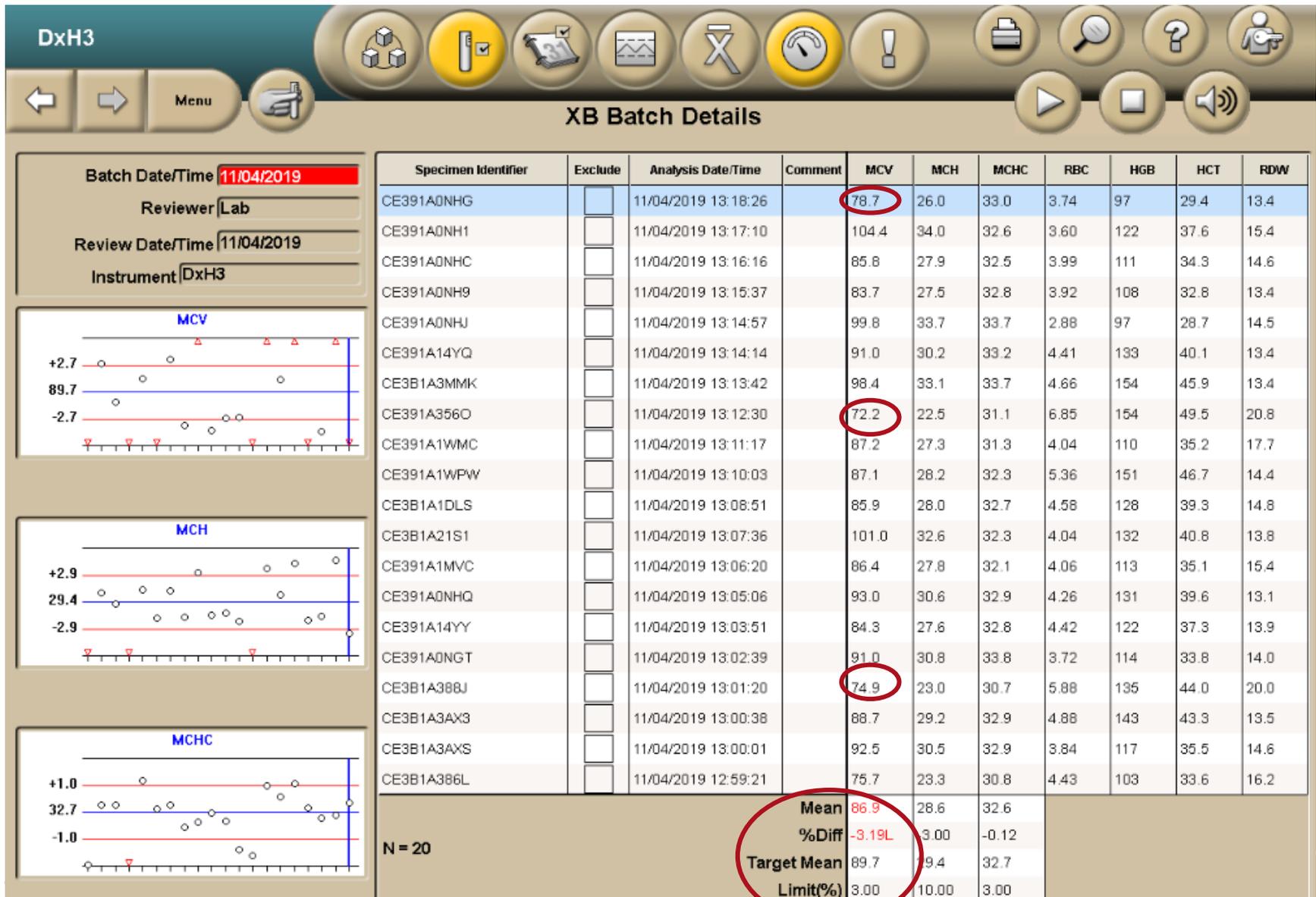
# ХВ-анализ на практике – отображение партий



# Детали ХВ-анализа – посмотрим на точку 1



# ХВ-анализ: детализация первой точки



# ХВ-анализ – дополнительный инструмент ВЛК

- ХВ-анализ – дополнительный способ КК в гематологии;
- ХВ-анализ не требует дополнительных финансовых затрат;
- Получаемые с помощью ХВ-анализа данные характеризуют реальную выборку проб пациентов и могут помочь в анализе и оценке:
  - ✓ *Как состояния аналитической системы,*
  - ✓ *Так и общего пула пациентов, и конкретной пробы.*

# Межлабораторные сличения – что это?

В гематологии – eIQAP (Beckman Coulter, БЕСПЛАТНО)



## Что это такое?

- Лаборатория регистрируется в программе;
- Лаборатория проводит рутинный ВЛК;
- Данные ВЛК отправляются в программу;
- Результаты сравниваются с данными других лабораторий;
- Оценка правильности измерения по заданным критериям.

## Зачем это нужно?..

# Какие задачи выполняет межлабораторные сличения?

- В классических ВОК не всегда адекватные группы сравнения;
- В ВОК отчеты по расписанию: не всегда достаточно для выявления и корректировки ошибок;
- Оценка правильности - с помощью межлаб. сличений;
- Один из источников общей допустимой ошибки

***Суммируя: Это очень удобно при выявлении ошибок, постановке аналитических целей, стандартизации системы контроля и пр.***

***Кроме того, это один из способов выполнения требований ГОСТ Р ИСО 15189***

# Нормативная база

## ГОСТ Р ИСО 15189-2015

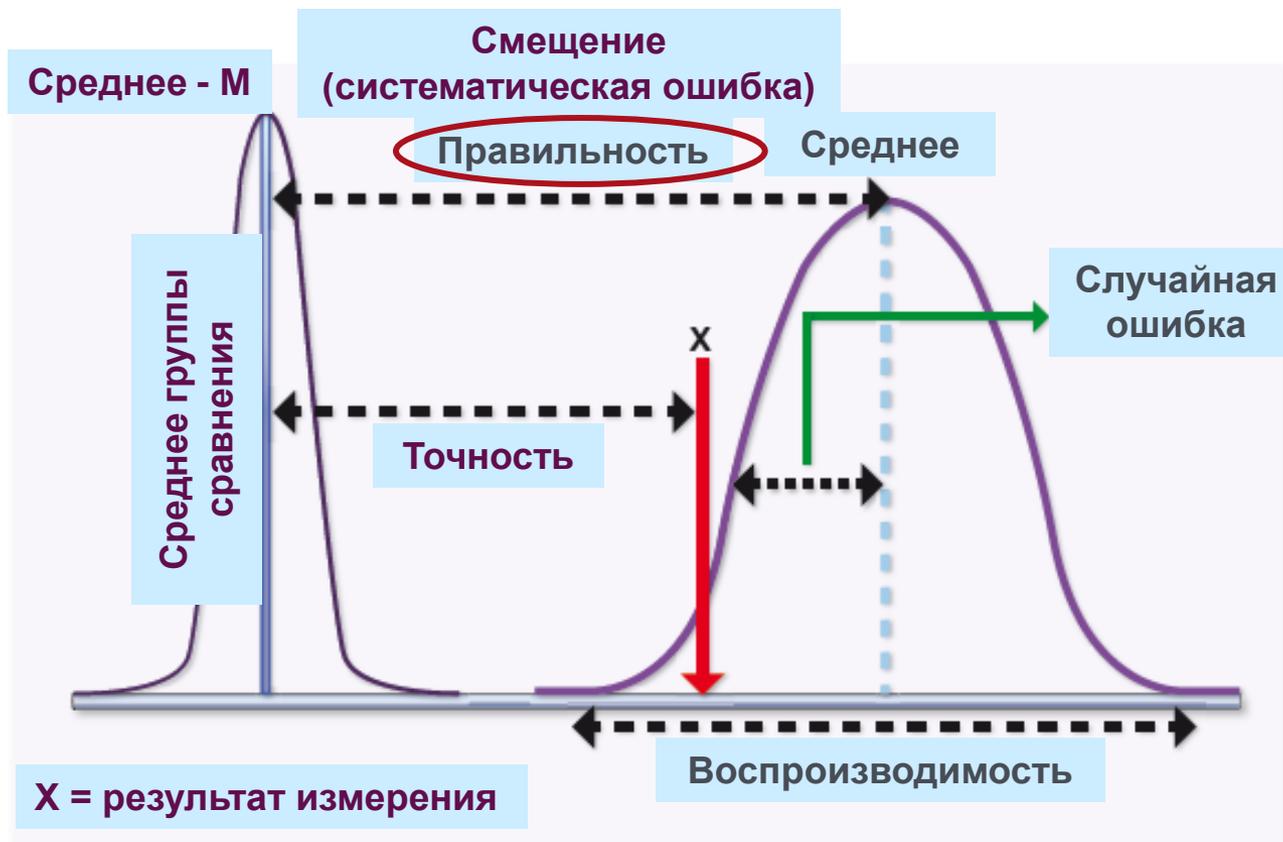
### 5.6.3 Межлабораторные сличения

- 5.6.3.1 Участие

Лаборатория должна участвовать в **программе (программах) межлабораторных сличений** (таких как программы внешней оценки качества или программы испытания профессиональной компетентности) соответственно исследованиям и интерпретациям результатов исследований.

***Зачастую программы межлабораторных сличений рассматриваются как альтернативная форма классических ВОК***

# Где находится межлаб. сличение?



- Межлабораторные сличения позволяют установить правильность
- Т.о., это один из способов определения Bias

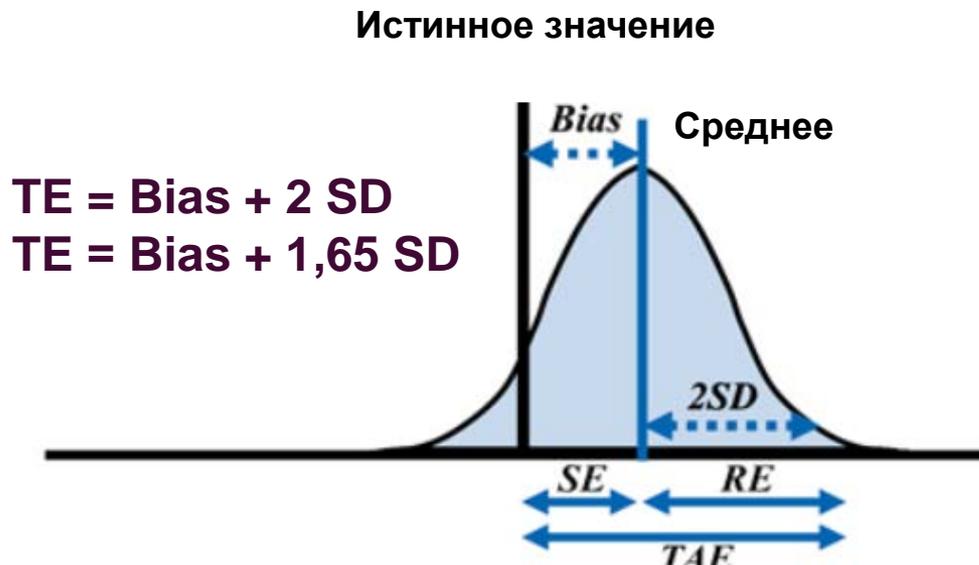
# Планирование качества – что это?

- **ГОСТ Р ИСО 15189-2015, п. 5.6.2.1:** «Лаборатория должна спланировать процедуры контроля качества, чтобы верифицировать достижение желательного качества результатов»
- Планирование качества не ограничивается КК.
- **При планировании качества речь идет также об:**
  - Анализе нормативной базы и установке собственных регламентов
  - Выборе подходящей методики, валидации и/или верификации
  - Соблюдении правил и процессов пре- и постаналитики
  - Внедрении методики в практику, обучении
  - **ВЛК и ВОК**
  - **Отслеживании данных КК, сигмаметрии, корректировке и улучшении процесса**
  - Анализе рисков, установке неопределенности измерения, RCV

# Общая ошибка - TE

**Задача – количественный подход к оценке приемлемости работы аналитической системы.**

- Любая аналитическая система обладает погрешностью/ошибкой
- TAE (TE) – общая аналитическая ошибка.



# Концепция общей допустимой ошибки

*Мы можем узнать, с какой погрешностью работает система.*

*Приемлема ли эта погрешность?*

*Какую погрешность можно считать приемлемой и почему?*

- ✓ ТЕа – ошибка, которая может быть, но не окажет влияния на интерпретацию результатов.
- ✓ ТЕа нужна для оценки качества работы системы, значение зависит от требуемого уровня качества.

# Откуда брать ТЕа?

- ГОСТ Р ИСО 15189-2015, п.4.1.2.4: «Руководство лаборатории должно установить цели качества... Они должны быть измеримы и соответствовать политике качества»

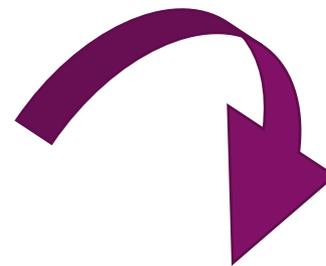
## Что в реальности?

- Много подходов к установке ТЕа
- 2014 г: 1 Стратегическая Конференция EFLM - система требований к качеству = источники ТЕа:

**1** Воздействие, которое аналитические показатели системы могут оказать на клинический исход

**2** Модель, основанная на компонентах биологической вариации (БВ) анализа

**3** Модель, основанная на state-of-the-art, т.е. максимально достижимом уровне качества технически



# Клинические исходы

## *I. Модель требований к ТЕа по клиническим исходам:*

*Когда:* У анализа ведущая роль в патологии, есть данные клин.исследований по уровню и/или требования к качеству при его измерении.

*Пример:* Тропонин-I,  $CV < 6\%$  => ошибки в выявлении пациентов с ИМ около 0,5%

### ***Плюсы:***

- Прямая связь с клиническими исходами
- Модель с наивысшим приоритетом

### ***Минусы:***

- Надежные исследования для малого числа анализов
- Зачастую разрабатывается под конкретную патологию (например, диализные пациенты с альбумином 40 г/л)

# Частный пример требований к качеству, исходя из клинических потребностей

## Цели по качеству, основанные на требованиях клиницистов\*

Аналит	Смещение, Bias, %	Воспроизводимость, CV, %	Общая допустимая ошибка, TEa, %
WBC	9,8	8,0	12,7
RBC	3,4	2,5	4,2
Hb	3,1	2,0	3,7
Hct	2,8	2,2	3,6
Plt	14,7	9,9	17,7

\* CLSI H26-A2:2010 Validation, Verification, and Quality Assurance of Automated Hematology Analyzers, 2nd Edition

Groner W, Simson E. *Practical Guide to Modern Hematology Analyzers*. Chichester, UK: Wiley; 1995.

# Biological Variation

## *II. По биологической вариабельности (БВ)*

**Когда:** Аналит не играет ведущей роли в патологии, либо нет данных по клин. исходам. Каждый аналит имеет БВ, TEa = БВ.

База данных БВ (Ricos) на сайте Вестгарда + разработки EFLM:

<https://www.westgard.com/consolidated-goals-chemistry.htm>

### ***Плюсы:***

- Для большого кол.-ва аналитов
- Используется давно, есть публикации и исследования
- Биологическое обоснование

### ***Минусы:***

- Нет прямой связи с клиникой
- Данные Ricos устаревшие, по EFLM – для малого числа аналитов
- Неприменима для аналитов под строгим гомеостатическим контролем (электролиты) и тех, вариабельность которых велика (половые гормоны, тропонин I)

# EFLM – проект по гематологии

Аналит	CV APS	B APS	RCV
Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	1.39	1.56	7.89
Hgb, g/L	1.37	1.61	7.76
Htc, %	1.41	1.34	8.00
MCH, pg	0.38	0.75	3.00
MCHC, g/L	0.49	0.47	3.47
MCV, fL	0.36	1.01	2.06
RDW-SD, fL	0.83	0.69	4.84
Reticulocyte, $\times 10^9/L$	5.42	5.44	32.4
Leukocytes, $\times 10^9/L$	3.98	4.59	22.4
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	4.91	5.65	28.0
Monocytes, $\times 10^9/L$	5.54	5.07	33.2
Neutrophils, $\times 10^9/L$	5.80	5.08	32.5
Eosinophils, $\times 10^9/L$	5.06	17.8	41.4
Basophils, $\times 10^9/L$	5.68	6.21	55.8
PLT-I, $\times 10^9/L$	3.61	2.55	20.6

# State-of-the-art (SOA)

## *III. Модель требований по «текущему состоянию»*

**Когда:** Первые две модели неприменимы.

State-of-the-art – уровень качества на текущий момент. Данные из программ ВОК или межлабораторного сличения (eIQAP в гематологии). Чем больше число участников, тем надежнее статистика.

### ***Плюсы:***

- Отражают реальный технически достижимый уровень качества
- Есть для аналитов, фигурирующих в ВОК и программах межлабораторных сличений

### ***Минусы:***

- Наименее предпочтительна, т.к. текущий уровень технологии не всегда может отражать то, что необходимо клинически
- Вопросы к адекватности данных программ ВОК и межлаб. сличений

# Сигмаметрия

# Концепция «6 сигма»

Разработана для промышленности – инструмент улучшения качества

***$\sigma$  - величина, характеризующая вариабельность процесса***

- ✓ « $\sigma$ » - для описания частоты ошибок: чем выше сигма, тем меньше дефектов и стабильнее процесс.
- ✓ Считается, что процесс достиг уровня «world class», если  $\sigma = 6$ : 3,4 дефекта на 1 млн возможностей (повторяющихся операций)

# По требованиям к качеству мы можем рассчитать сигму процесса

$$\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{Bias})/\text{CVa}$$

**В лабораторной диагностике на основании  
сигмаметрии можно получить:**

- Представление о стабильности процесса и разработать способы его улучшения и контроля;
- Подобрать подходящие правила КК
- **TEa** – границы для общей аналитической ошибки
- **Bias** – смещение (в расчете берется модуль)
- **CVa** – коэффициент вариации (по долгосрочному ВЛК)

# Применение сигмаметрии в КДЛ – не только КК

- Оценка данных производителей разных аналитических систем (если берем Bias из исследований по сравнению методик)
- Валидация новой методики
- Текущая оценка качества работы аналитической системы
- *Планирование качества: выбор адекватных контрольных правил/процедур, основанный на данных сигмаметрии*

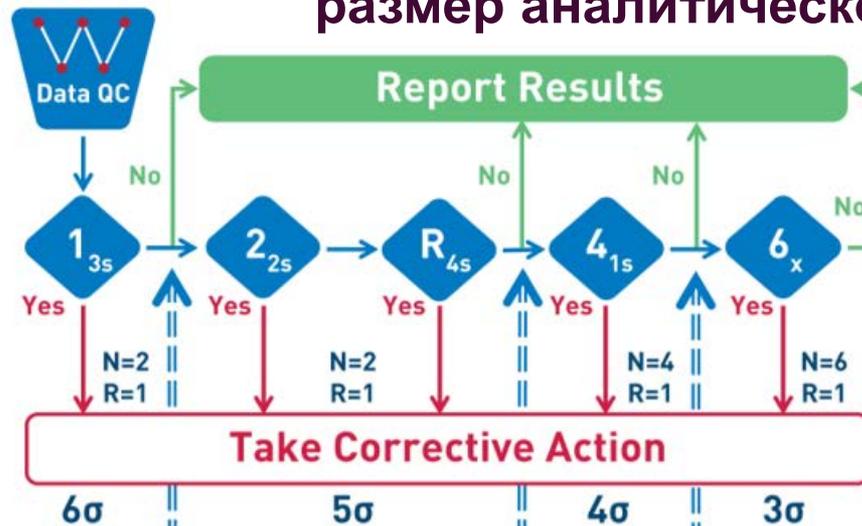
***Сигмаметрия позволяет оценить текущее состояние аналитического процесса и планировать его контроль и улучшение.***

# Привязка данных сигмаметрии к КК

2011 г - данные Европейской конференции экспертов:  
от величины сигмы зависит набор контрольных правил



Правила на основании данных  
сигмаметрии: планирование КК и  
размер аналитической серии



Ан. серия:  
1000 проб  
пациентов

Ан. серия:  
450 проб  
пациентов

Ан.  
серия:  
200  
проб

Ан. серия:  
45 проб  
пациентов

# Пример лаборатории КДЛ «Олимп»

## Сигмы на анализаторах Beckman Coulter DxH 800

клиникалық-диагностикалық зертханалар  
**ОЛИМП**  
клинико-диагностические лаборатории

		B	CV	ГОСТ Р 53133.1-2008	
				TEa	Сигма
<b>HGB</b>	Level 1	-2,08%	0,64%	5,37%	<b>5,14</b>
	Level 2	0,00%	0,70%	5,37%	<b>7,67</b>
	Level 3	-0,66%	0,47%	5,37%	<b>10,02</b>
<b>RBC</b>	Level 1	-0,56%	0,65%	5,70%	<b>7,85</b>
	Level 2	0,51%	0,79%	5,70%	<b>6,56</b>
	Level 3	0,00%	0,52%	5,70%	<b>10,88</b>
<b>PLT</b>	Level 1	2,94%	2,20%	17,31%	<b>6,53</b>
	Level 2	1,27%	2,00%	17,31%	<b>8,02</b>
	Level 3	1,94%	2,00%	17,31%	<b>7,68</b>
<b>WBC</b>	Level 1	0,00%	1,58%	19,39%	<b>12,27</b>
	Level 2	-0,99%	0,79%	19,39%	<b>23,30</b>
	Level 3	2,25%	0,87%	19,39%	<b>19,70</b>

# Выводы

- В схеме КК в гематологии можно и нужно использовать образцы пациентов
- Эритроцитарные индексы – вспомогательный метод КК, не требующий доп. затрат
- Межлабораторные сличения помогают оценить правильность измерений
- Планирование качества и сигмаметрию можно реализовать в гематологии

» **Thank you**



© 2019 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.  
Beckman Coulter, the stylized logo, and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.