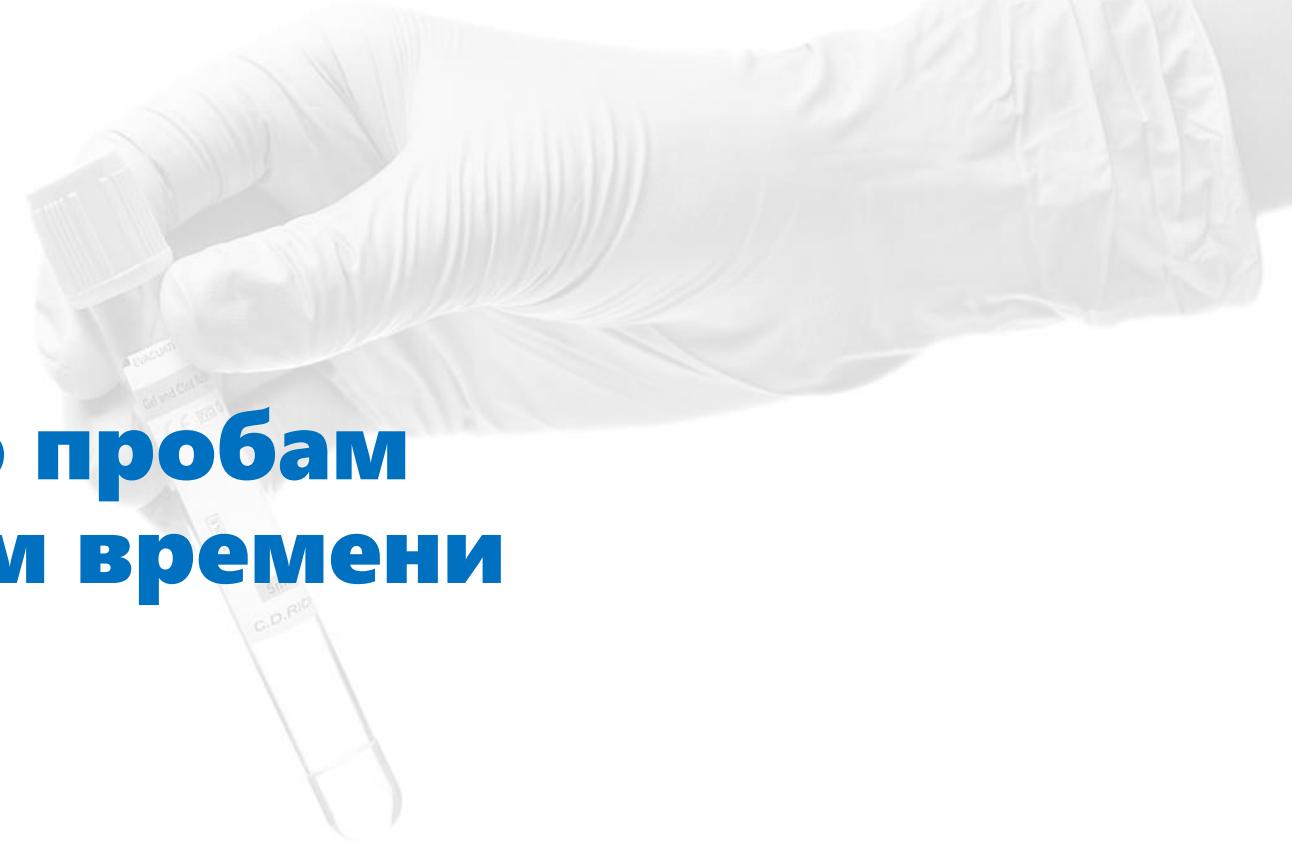


# Контроль качества по пробам пациентов в реальном времени

Юрий Викторович Охотников

Директор по качеству сети КДЛ «ОЛИМП»





# Сеть КДЛ «ОЛИМП»

- Более 50 лабораторных комплексов на территории Республики Казахстан.
- Почти 600 собственных пунктов забора биоматериала.
- Порядка 38,5 млн исследований за 2024 год.
- 18 клинико-диагностических лабораторий **аккредитованы по стандарту СТ РК ISO 15189 (2015 и 2023)**.
- Неоднократный победитель конкурса «Выбор года».
- Премия Президента РК «Алтын Сапа» - 2018.
- Лауреат Премии Содружества Независимых Государств 2019 года за достижения в области качества продукции и услуг.
- «Лучшая казахстанская франшиза на отечественном рынке» - 2019





# Требования к контролю качества в ISO 15189:2022

- **7.3.7.2 Внутренний контроль качества (IQC)**
- а) Лаборатория должна разработать процедуру IQC для мониторинга текущей достоверности результатов исследования в соответствии с установленными критериями, которая позволяет подтвердить стабильность аналитической системы, необходимой для принятия клинических решений.
- б) Лаборатория должна выбирать **материал** для IQC, который соответствует своему назначению.
- с) Если соответствующий материал для IQC **недоступен**, лаборатория должна рассмотреть возможность использования других методов для IQC. Примеры других методов могут включать:
  - ~~1) анализ тенденции результатов пациента, например, с помощью анализа допускаемых значений смещения и коэффициента вариации лабораторных показателей процента проб с результатами ниже или выше определенных значений или связанных с диагнозом;~~
  - 1) trend analysis of patient results, e.g. with **moving average** of patient results, or percentage of samples **with results below or above certain values** or associated with a diagnosis; / **анализ трендов по результатам пациентов, например на основе скользящего среднего по результатам пациентов, либо процента проб с результатом ниже или выше определенных значений или связанного с диагнозом;**





# Достоинства и недостатки статистического ВКК (по Вестгарду)

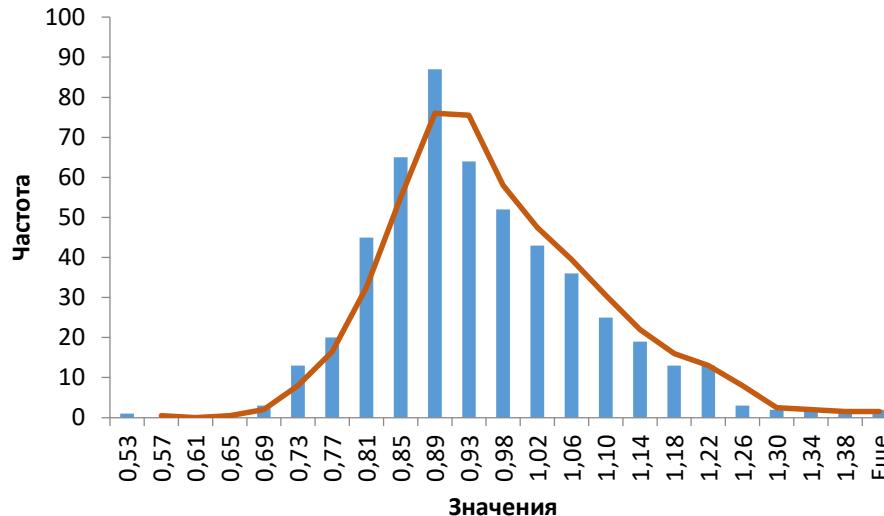
Достоинства	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"><li>Простота в понимании и в реализации, даже без наличия специализированного ПО</li><li>Обширная практика применения, выработанные подходы и статистическое обоснование</li><li>Контроль на нескольких клинически значимых уровнях анализа</li><li>Реализация в ПО анализаторов, middleware, ЛИС</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Отсутствие контроля между постановками КМ (позднее обнаружение ошибок и пропуск «блуждающих» смещений)</li><li>Требует расходов на приобретение контрольного материала (КМ)</li><li>Матричные эффекты КМ</li><li>КМ имеют ограниченную стабильность (особенно в гематологии)</li><li>Нечеткое понимание «аналитического цикла» и частоты постановки КМ</li></ul>





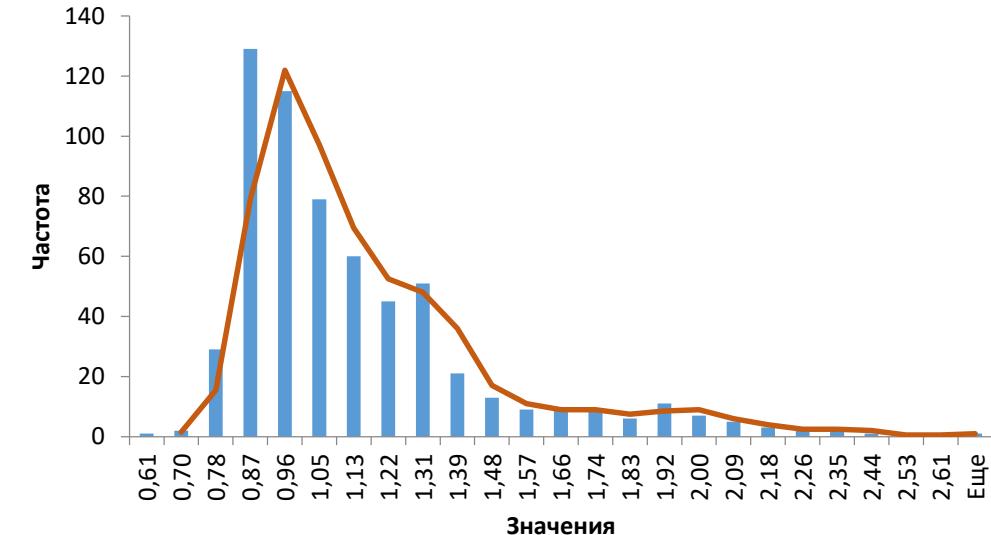
# Пример оценки средних значений

## Mg (норм)



- Среднее: 0,91 ммоль/л
- Медиана: 0,89 ммоль/л

## Mg (сдвиг)



- Среднее: 1,09 ммоль/л (+19,8%)
- Медиана: 0,99 ммоль/л (+11,2%)

TEa (EFLM, Minimal Goal) = 6%





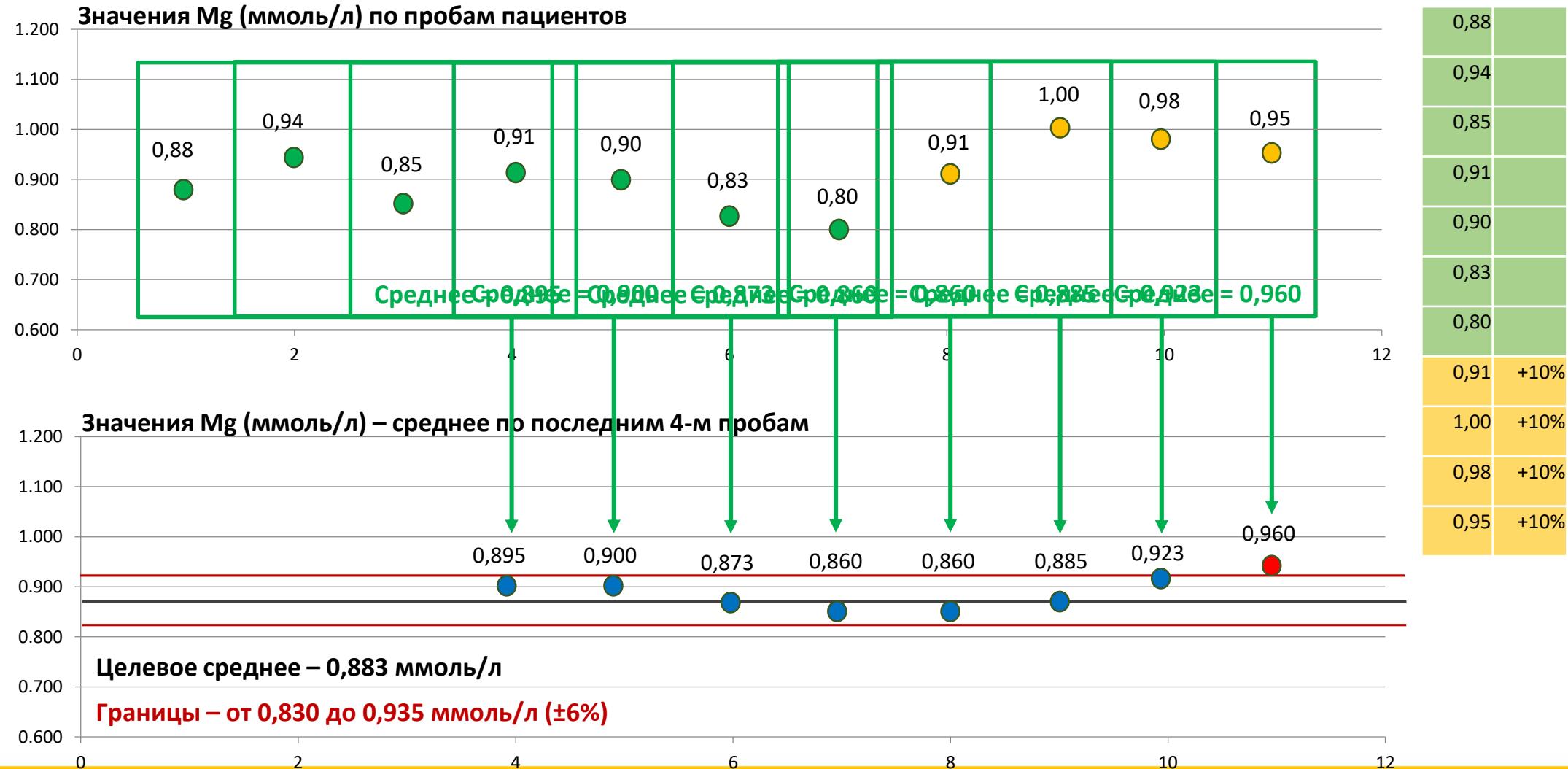
# Контроль качества на пробах пациентов

- В 1974 году Булл предложил рабочую схему для MCV, MCH и MCHC в гематологии применяя понятие Moving Averages (MA, скользящее среднее), рассчитывая его по заданному количеству (блоку) последних результатов пациентов и пересчитывая при получении каждого нового результата
- В настоящее время дальнейшее развитие концепции MA и их модификации объединены под общим понятием **Patient-Based Real Time Quality Control (PBRTQC, Контроль качества на пробах пациентов в режиме реального времени)**



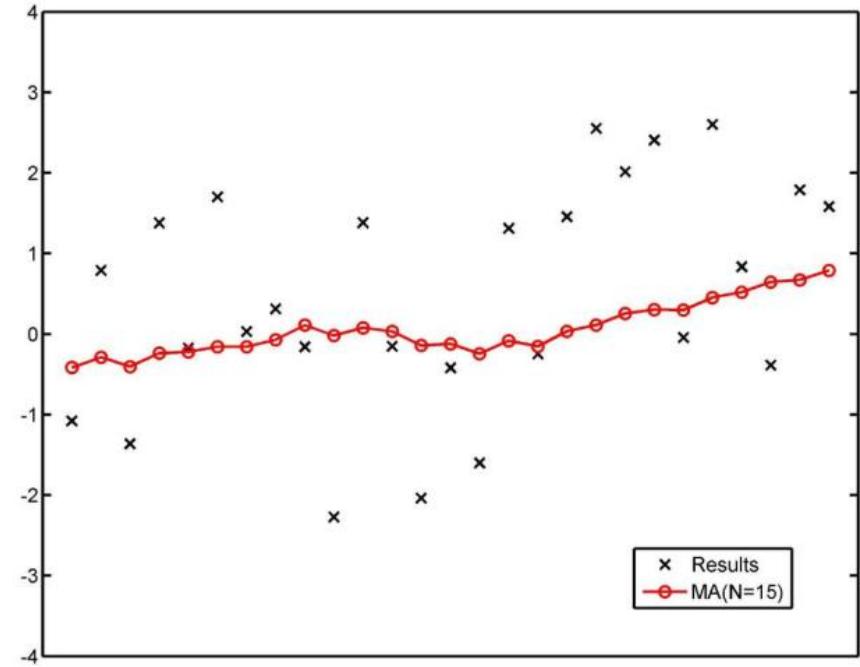
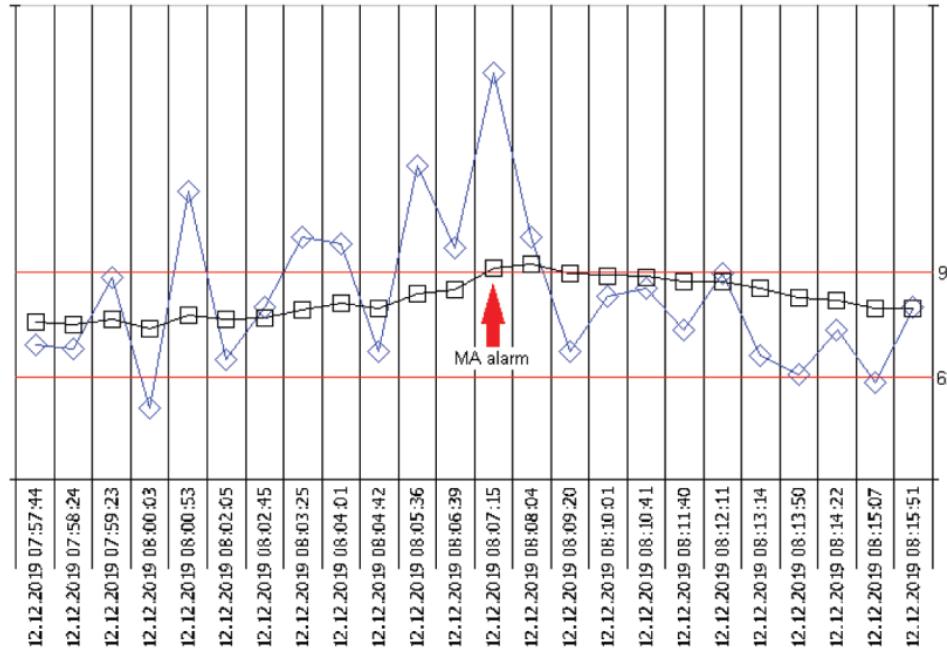


# Концепция скользящего среднего





# Концепция скользящего среднего





# Условия применимости PBRTQC

## «Плохие» аналиты для PBRTQC:

- С широким референсным интервалом и со значительными различиями по полу (например, СК)
- С нулевым или очень низким содержанием, которые повышаются только при патологических состояниях (например, тропонин)
- Заказываются редко, условно - менее 10 исследований на анализатор в день (например, амилаза)

## Аналиты, в отношении которых стоит рассмотреть применение PBRTQC:

- Для которых отсутствуют стабильные КМ
- Для которых критично выполнение преаналитических условий
- По которым регулярно случаются критические «вылеты» ВКК
- Для которых характерна межлотовая вариация или есть проблемы с коммутативностью КМ
- Для которых значение сигмы  $\leq 4$

Стратегия Sigma >5	Стратегия Sigma 4-5	Стратегия Sigma <4
Стат. контроль	Стат. контроль	Стат. контроль
Другой контроль	Другой контроль	Другой контроль
QI	QI	QI



# Что нужно определить для ведения PBRTQC

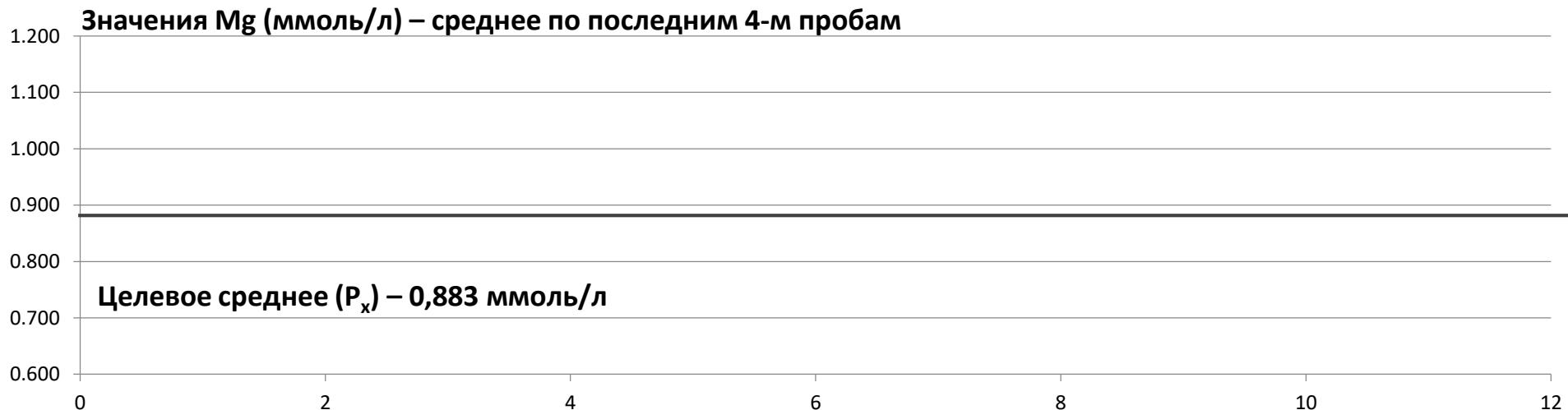
- **Скользящий параметр** PBRTQC – пациентские средние, медианы, весовые средние (EWMA), другие специфические алгоритмы (например, алгоритм Булла)
- **Целевое значение** скользящего параметра – среднее значение (медиана и т.п.) анализа по популяции
- **Контрольные границы** (Control limits). Выход скользящего параметра за эти границы означает, что был обнаружен значимый сдвиг, и система с большой вероятностью вышла из-под контроля
- **Размер скользящего блока** (Block size, N), количество последних полученных результатов пациентов, по которому высчитывается скользящий параметр в реальном времени
- **Пределы отсечки** (Truncation limits, TL). Результаты, значение которых будут выходить за эти пределы, не будут включаться в расчет скользящего параметра
- Критерии исключения результатов (Exclusion criteria). Результаты пациентов, не соответствующих этим популяционным критериям, не будут включаться в расчет скользящего параметра
- Преобразования (Transformations) для снижения вариации
- Весовые коэффициенты (Weighting factor) для усиления влияния последних полученных результатов





## Расчет целевого среднего

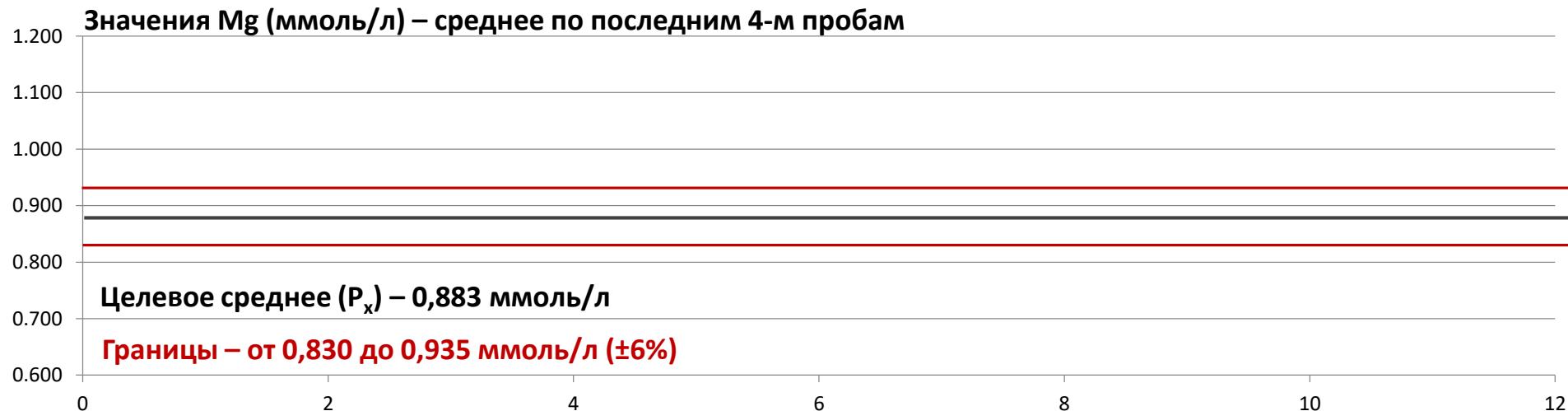
- Для расчета целевого **среднего** необходимо обработать исторические результаты за достаточно большой промежуток времени. По некоторым рекомендациям – за 400 дней.
- Эти данные необходимо обработать, отбросив все известные аномальные результаты (например, результаты новорожденных, онкобольных и т.п.)
- По оставшимся результатам рассчитать целевое среднее значение аналита ( $P_x$ )





# Расчет контрольных границ

- По аналитическим целям, выбранным лабораторией для анализа (EFLM, ГОСТ, CLIA, Rilibak и т.п.), определить допустимое отклонение (**PV**)
- Определить контрольные границы:
  - Нижний предел как  $P_x - PV$
  - Верхний предел как  $P_x + PV$
- На первом этапе границы определяются приблизительно. По некоторым публикациям берут также RCV, либо диапазон  $\pm 4-5 SD$ .

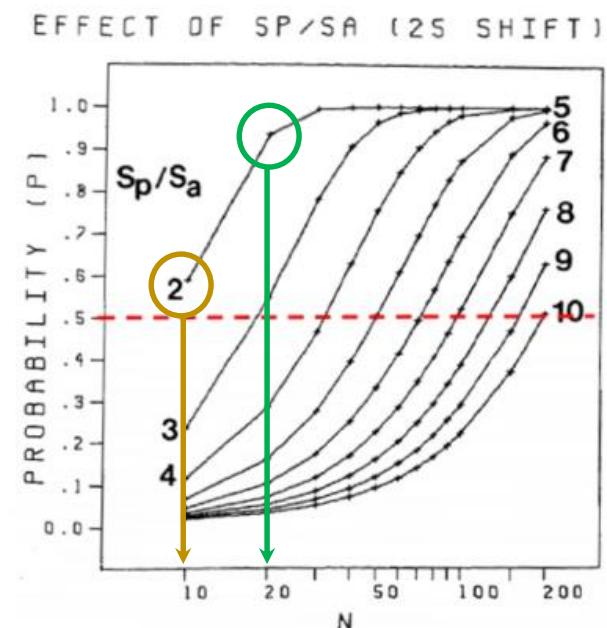
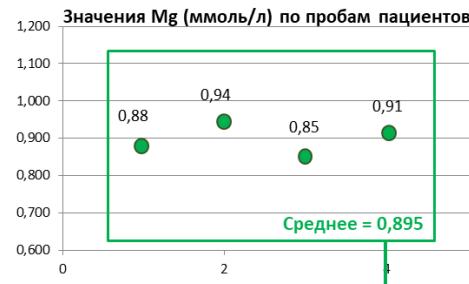




# Расчет размера блока (N) для вычисления скользящего среднего

- По тем же данным, которые использовались для расчета целевого среднего (за достаточно большой промежуток времени, с исключением вылетов) необходимо рассчитать стандартное отклонение в пациентских пробах популяции ( $S_p$ )
- По результатам ВКК подобрать уровень контроля, максимально близкий к  $P_x$  и рассчитать по нему долгосрочное аналитическое стандартное отклонение  $S_a$ . Как вариант – рассчитать его для  $P_x$  через CV, выраженный в процентах.
- Вычислить отношение  $S_p/S_a$
- По вычисленному отношению и 50% вероятностью детекции отклонения в 2SD по номограмме определить значение размера блока (N)
- Для примера с магнием для уровня 0,88 ммоль/л:
  - $S_p = 0,12$
  - $S_a = 0,06$
  - $S_p/S_a = 2$

**N=10**  
**N=20**





# Определение границ фильтра и критериев исключения

- Для того, чтобы исключить выбросы, необходимо исключать значения, значительно отклоняющиеся от целевого среднего, определив допустимые **границы фильтра** по значению (Truncation Limits, TL).
- По возможности, фильтрации необходимо избегать, но это возможно далеко не всегда.
- Отсекаются высокие и низкие значения для аналитов, уровень которых значительно изменяется при патологиях.
- В дополнение к фильтру по значениям необходимо также исключать значения, полученные от нехарактерных для общей популяции пациентов (новорожденные, беременные, онкобольные, дialisные и т.п.). Для этого нужно настроить **критерии исключения** по характеристикам пациентов (возраст, заказчик, диагноз и т.п.)
- Общее количество отфильтрованных результатов, как по значению, так и по популяционным характеристикам, не должно быть большим (по некоторым источникам не более 20% всех результатов)





## Преобразования и весовые коэффициенты

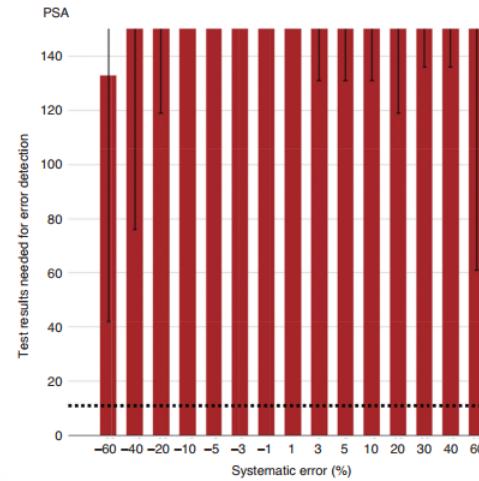
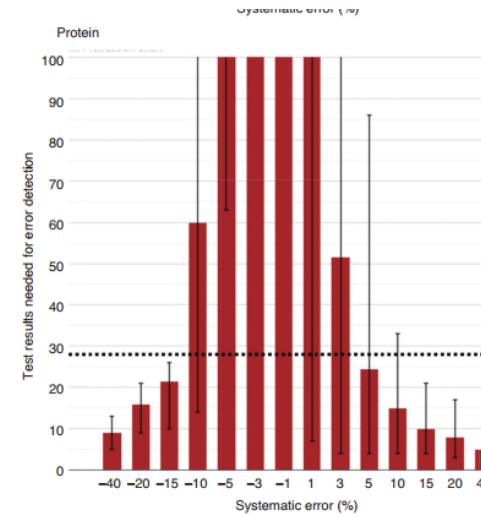
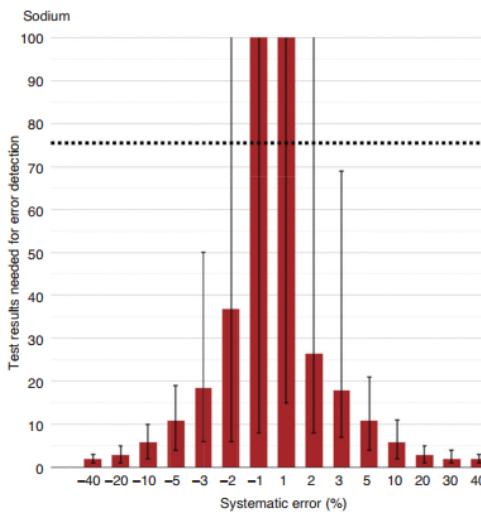
- Для снижения влияния значительных отклонений на PBRTQC и возможного исключения фильтра по значениям могут применяться **преобразования (Transformations)**, которые «сглаживают» выбросы. Например, в качестве скользящего параметра может выступать не среднее, а квадратный корень из среднего или его логарифм
- Для повышения чувствительности PBRTQC (более ранней детекции ошибки) к одному или нескольким последним результатам в блоке могут применяться **весовые коэффициенты**, последние результаты будут больше влиять на расчет скользящего параметра, чем полученные ранее





# Моделирование, валидация, оптимизация PBRTQC

- Указанные ранее параметры контроля PBRTQC изначально определяются эмпирически
- Все они влияют на три основных характеристики PBRTQC:
  - Вероятность ложного срабатывания
  - Вероятность пропустить ошибку
  - Скорость детекции ошибки (ANPed – **a**verage **n**umber of **p**atient results affected before **e**rror **d**etection)
- Применение эмпирически полученных параметров в «боевых» условиях может привести к существенному искажению этих характеристик PBRTQC. Необходима их валидация и оптимизация путем моделирования





# Инструменты моделирования и валидации параметров PBRTQC

- Microsoft Excel + Analyse-It
- Middleware предоставляемое поставщиком прибора
- Moving Averages & Moving Medians (Data Innovations)
- MA Generator (<https://www.huvaros.com/>)
- Веб-приложение (<https://pbrtqc.shinyapps.io/PBRTQCapp/>)
- Low HQ, Kim HK, Kim S, Badrick T, Loh TP, Lim CY; APFCB Working Group on Patient-Based Quality Control. **Spreadsheet for Patient-Based Quality Control Analysis and Evaluation (SPAE)**. EJIFCC. 2025 Feb 28;36(1):26-36. PMID: 40061063; PMCID: PMC11886628.



# Инструменты контроля PBRTQC

**navify®** Lab Operations



## Average of Normals

Signal trending results that immediately identify a quality issue



### Real-time quality tracking

Use trending results to identify quality issues between standard QC runs



### Reduce costs and turnaround time

Improve turnaround times and overall safety



### Instantly block results in validation

Prevent results being reported that may need repeating



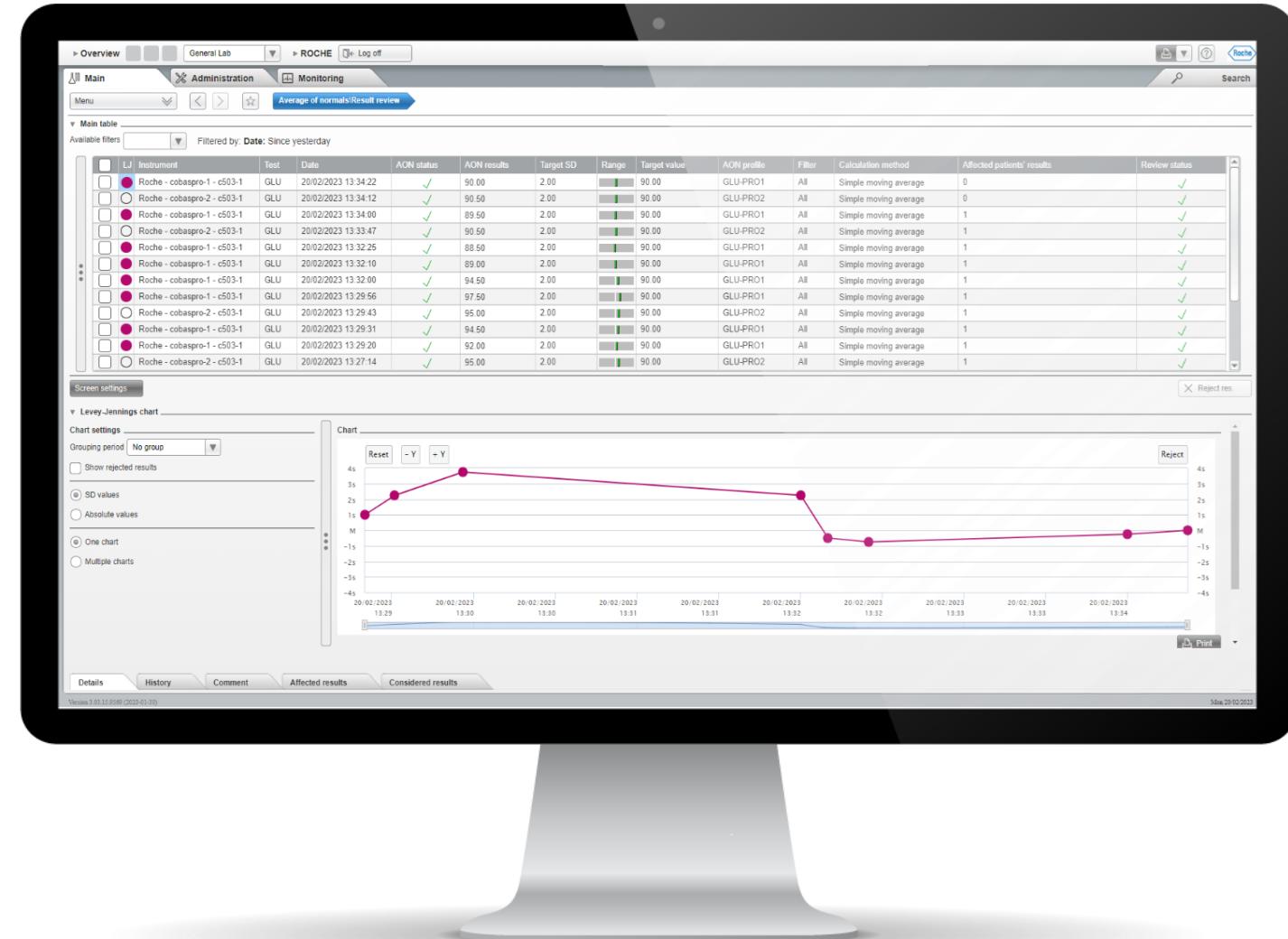
### Compliant with full traceability

Full audit trail and AoN information available during result validation





# Инструменты контроля PBRTQC





# Достоинства и недостатки PBRTQC

Достоинства	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"><li>• Нет дополнительных затрат на закупку КМ и дополнительного расхода реагентов на ВКК</li><li>• Нет необходимости в каких-либо дополнительных действиях (постановках КМ) со стороны персонала</li><li>• Высокая чувствительность к смещениям в реальном времени</li><li>• Захватывает ошибки преанализитики</li><li>• Короткое время детекции ошибок</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Требует специализированного программного обеспечения</li><li>• Применимо к ограниченному кругу аналитов</li><li>• Контроль только на одном уровне анализа, соответствующем среднему значению по популяции</li><li>• Для настройки требует понимания распределения значений каждого анализа в популяции, пользующейся услугами лаборатории</li></ul>





## \* Стратегии комбинирования ВКК и PBRTQC

- 1) Использование PBRTQC в качестве дополнения** к статистическому ВКК в тех случаях, когда возможностей статистического ВКК недостаточно. Например, при сигме  $\leq 4$ .
- 2) Использование PBRTQC параллельно со статистическим ВКК** везде, где это возможно с сокращением частоты постановки КМ.
- 3) Использование PBRTQC как основного способа** контроля с подключением статистического ВКК только при срабатывании PBRTQC для поиска и устранения причин.
- 4) Полный отказ от статистического ВКК** в пользу PBRTQC, при срабатывании которого использовать ранее исследованные пробы пациентов с известными значениями для поиска и устранения причин.

\* Возможность применения стратегий должна оцениваться с учетом требований законодательства





# Рабочая группа по аналитическому качеству (C-AQ) IFCC OLYMP

клиникалық-диагностикалық зертханалар  
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

В настоящее время разрабатывает руководство по применению PBRTQC



**Andreas Bietenbeck**

Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technical University of Munich, Germany



**Tony Badrick**

RCPA Quality Assurance Programs, St Leonards, Sydney, Australia



**Mark A Cervinski**

Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA



**Alex Kataev**

Laboratory Corporation of America Holdings, Elon, NC, USA



**Tze Ping Long**

National University Hospital, Singapore



**Huub H van Rossum**

The Netherlands Cancer Institute Amsterdam, TheNetherlands





## Сылки

- Tony Badrick et al. Implementation of patient-based real-time quality control, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2020
- Yide Lu et al. Assessment of patient based real-time quality control on comparative assays for common clinical analytes, J Clin Lab Anal. 2022;36:e24651
- Huub H. van Rossum et al. Benefits, limitations and controversies on patient-based real-time quality control (PBRTQC) and the evidence behind the practice, Clin Chem Lab Med 2021; 59(7): 1213–1220
- Esther van Andel et al. Moving average quality control of routine chemistry and hematology parameters – a toolbox for implementation, Clin Chem Lab Med 2022; 60(11): 1719–1728





# Благодарю за внимание!

[y.okhotnikov@kdlolymp.kz](mailto:y.okhotnikov@kdlolymp.kz)

+7 701 361 63 50