



Создание эффективной системы контроля качества в лаборатории

BIO-RAD

Критический первый этап: определение целей

Первым этапом на пути к обеспечению качества аналитического процесса и формированию эффективной внутренней системы контроля качества для вашей лаборатории является определение общих целей качества для результатов работы аналитических систем. Подобная стратегия определения целей создает основу для создания обоснованного плана контроля качества, соответствующего основным требованиям по аккредитации для количественных исследований. Важно обратить внимание на то, что многие из этих принципов также работают и в отношении качественных исследований.

Лаборатория должна установить приемлемый уровень риска выдачи ошибочного результата исследования пациента. Эта цель должна стать краеугольным камнем плана контроля качества, поэтому все аспекты этого плана должны быть ориентированы на нее.

Также лаборатория должна определить в общих чертах, какой степени аналитического качества она стремится достигнуть. Эти цели по достижению качества могут быть установлены на основе целевых показателей, специфических для аналита, таких как общая ошибка, воспроизводимость и/или смещение. В контексте мониторинга этих целевых показателей лаборатория должна определить политику оценки контроля качества, в том числе контрольных материалов, и системы контроля процессов.

В процессе определения целевых показателей для конкретного аналита лаборатория может рассмотреть следующие вопросы:

1. Какие тесты в лаборатории представляют более высокий риск того, что в случае выдачи ошибочного заключения пострадает пациент?
2. Должны ли тесты, сопряженные с высоким уровнем риска, быть каким-то образом специально обозначены в плане?
3. Имеются ли у лаборатории сведения о каких-либо тестах, которые могут быть признаны нестабильными и потребовать более пристального контроля?
4. Какова прогнозируемая частота/вероятность возникновения неисправности или нарушения работы (т.е. какова надежность) оборудования, набора для диагностики или методики?
5. Насколько важно быть оповещенным в случае возникновения клинически значимых аналитических ошибок?

Оценка риска лаборатории

Лаборатория должна рассмотреть, какие ситуации или действия в ходе ее работы могут отрицательно повлиять на пациентов в случае получения лечащим врачом недостоверных результатов лабораторного исследования. Частота проведения контроля качества при оценке этих ситуаций в рамках плана контроля качества зависит от следующих ключевых позиций.

- Надежность оборудования или методики (устройства).
- Адекватность и эффективность характеристик рисков, предназначенных для уменьшения потенциальных ошибок, производимых устройством по умолчанию.
- Клиническое применение теста. Может ли недостоверный результат исследования нанести вред пациенту?
- Временной промежуток между полученным результатом и действиями, предпринимаемыми лечащим врачом. Будут ли на основании полученного результата предприняты немедленные действия?
- Квалификация лаборанта, выполняющего исследование. Прошел ли он соответствующее обучение и есть ли у него сертификат? Насколько высока скорость оборота в лаборатории?
- Частота проведения тестов в лаборатории. (Если исследование проводится редко, то уровень компетенции может быть ниже).
- Количество исследованных образцов пациентов между постановками контроля качества. К примеру, в лаборатории, которая проводит исследование контроля качества после исследования каждых 100 образцов пациентов, риск значительно ниже, чем в лаборатории, где исследование контроля качества производится после исследования каждых 500 образцов пациентов; а в лаборатории, где контроль качества выполняется ежедневно, риск ниже, чем в лаборатории, где исследование контроля качества проводится еженедельно.
- Стабильность анализируемого вещества при соблюдении условий хранения. Образцы следует сохранять для повторного исследования, в случае если при постановке контроля качества будет выявлена неисправность.

Разработка плана путем определения политики лаборатории

После определения целей контроля качества разрабатывается тактический план достижения этих целей. Этот план должен быть достаточно детально проработан; также, по возможности, он должен содержать информацию о мерах по контролю качества для каждого вида исследований с учетом риска выдачи ошибочного результата исследования, а также степени тяжести исхода в случае, если ошибочный результат будет включен в диагностическое заключение.

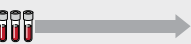
Также план должен содержать сведения об ограничении методики анализа, вероятности неисправности оборудования и уровне технической квалификации, требуемой для проведения испытания. В соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики, план должен обеспечивать обработку контрольных материалов в ходе исследования таким же образом, как и пробы пациента.

12 аспектов, которые необходимо рассмотреть в процессе разработки плана

1. Целевые показатели, специфические для аналита:
 - Уникальные и установленные самой лабораторией.
 - Характеризуемые воспроизводимостью в долгосрочном периоде на основании данных производителя или по результатам измерений в лаборатории.
 - Общая допустимая ошибка (TEa), в соответствии с критериями CLIA¹, или других правительственных агентств или профессиональных организаций.
 - С учетом биологической вариации или законодательных/нормативных требований.
 - Общая ошибка (TE) исследования, согласно данным, опубликованным производителем, или установленная в лаборатории.
2. Допустимые пределы для смещения, воспроизводимости и общей ошибки с учетом биологической вариации и других опубликованных целевых значений для обеспечения более точной регуляции показателей работы системы.
3. Частота постановки контроля качества для каждого исследуемого аналита с учетом оценки риска. Если применяются электронные контроли, то условия использования электронных контролей и частота исследований должны устанавливаться на основании результатов оценки риска.
4. Какие концентрации (или уровни) контролей качества должны испытываться на основании данных об оценке риска и/или требований местного законодательства. В некоторых странах необходимо испытывать минимум две различных концентрации (обычно нормальную и патологическую концентрацию) в зависимости от пределов анализа и диапазона результатов теста, обычно наблюдаемых у пациентов. В других странах используются контроли, охватывающие весь аналитический диапазон теста.
5. Эффективное использование системы контроля процесса для каждого аналита с использованием правил Вестгарда и/или биологической вариации. Лаборатории следует избегать:
 - Бессистемного использования правила 2s для отклонения результатов исследования.
 - Установки одинакового правила или нескольких правил контроля процесса для всех тестов вне зависимости от характеристик теста и клинической значимости.
6. Включения материалов контроля качества в анализ образцов пациента. Существует множество способов исследования контрольных материалов или электронных контролей, среди которых могут быть сценарии, перечисленные в таблице 1.

¹ Целевые квалификационные показатели, согласно опубликованным нормативам CLIA, считаются общими пределами допустимой ошибки.

Таблица 1: Использование материалов для контроля качества в процессе исследования. Количество образцов пациентов, исследуемых между контролями, может варьировать в зависимости от политики лаборатории

Сценарий контроля	Использование контроля в процессе исследования
В начале аналитической серии	      
В начале и в конце аналитической серии	       
В начале и в конце аналитической серии с отдельными уровнями контролей	       
На всем протяжении аналитической серии с отдельными уровнями контролей	           

 = Образец пациента  = Постановка контроля (любой уровень)  = Постановка контроля (нормальный уровень)  = Постановка контроля (патологический уровень)

- Статистические параметры, в том числе средние значения, медианные значения, стандартное отклонение, коэффициент вариации (CV%) и общая ошибка для контрольных материалов, установленные на основании повторных исследований в лаборатории. План должен содержать указание о недопустимости длительного использования значений из паспорта контроля для обеспечения приемлемых показателей. Также должны существовать процедуры, описывающие принципы вычисления достоверных и надежных средних значений и стандартного отклонения, т.е. установление целевых значений и диапазона их колебаний в допустимых пределах.
- Требования относительно параллельного исследования всех новых лотов контролей совместно с проверенными лотами для определения нового диапазона приемлемых показателей.
- Определенные интервалы между проверками актуальности и адекватности всех статистических параметров, используемых лабораторией, с особым вниманием на средние значения и стандартное отклонение для каждого теста.
- Комплексная программа обучения, охватывающая следующие области:
 - Основные принципы статистической обработки и интерпретации данных контроля качества.
 - Как обращаться с контрольными материалами и готовить их к использованию: хранение, восстановление или оттаивание.
 - Как интерпретировать результаты контроля качества: тренды, сдвиги, случайная ошибка, систематическая ошибка, ошибка, требующая определенных действий, а также ошибка, не требующая немедленных действий.
 - Как реагировать на ситуации выхода результатов контроля за допустимые пределы.
 - Как регистрировать и сохранять результаты контроля качества и какие документы для этого использовать.
 - Куда обращаться за дополнительной помощью для устранения неисправностей, если подобная необходимость возникает.
- Участие во внешних программах межлабораторного сравнения данных для всех параметров, исследуемых в лаборатории. Подобные программы включают программы, разрабатываемые коммерческими компаниями, а также схемы, разрабатываемые правительством, частными лицами или организациями. Если для определенных видов тестов недоступна программа сравнения, то лаборатория должна иметь специальные процедуры для подтверждения компетенции персонала лаборатории и достоверности полученных результатов.
- Характеристики используемых контрольных материалов. Число доступных вариантов, в том числе электронные контроли, коммерческие продукты и пулы пациентов. Может потребоваться использование комбинации различных типов материалов для контроля качества во всей лаборатории.



Определение характеристик контрольных материалов

Электронные контроли

План должен определять, какие тесты будут контролироваться с помощью электронных контролей, а также какие дополнительные меры могут потребоваться для обеспечения качества результатов тестов у пациентов. Если используются электронные контроли, то лаборатория должна понять, какая часть

аналитического процесса находится под контролем, и есть ли потребность в дополнительных контролях для более эффективного уменьшения риска того, что в заключение пациента попадут результаты исследования, содержащие клинически значимую ошибку.

Коммерческие контроли

К ним относятся контроли в составе набора реагентов, контроли, произведенные производителями оборудования и независимые контроли.

План должен содержать описание того, в каких случаях коммерческие контроли являются подходящими материалами для осуществления контроля аналитического процесса.

Лаборатория должна сравнить эффективность контролей в составе набора, контролей производителя оборудования и независимых контролей в отношении регистрации трендов, сдвигов и клинически значимых ошибок. Также следует оценить контрольную матрицу (человеческого и нечеловеческого происхождения). Некоторые агентства по аккредитации/уполномоченные органы могут потребовать от лаборатории информацию о том, какие матрикс-эффекты имеют место, и до какой степени они могут потенциально маскировать аналитические ошибки.

Контроли в составе набора, контроли производителей оборудования, разработанные для конкретных методик исследования, могут не подходить для других методик исследования или оборудования. Если для оценки диапазонов пороговых значений используются контроли, входящие в набор реактивов, то есть поставляемые самим производителем, то некоторые регулирующие органы могут рекомендовать

использовать независимые контрольные материалы для мониторинга аналитического процесса.

План должен указывать на недопустимость использования контрольных материалов к качеству калибраторов и наоборот. Это не соответствует принципам надлежащей лабораторной практики. Чувствительность контрольного продукта для регистрации изменений тест-системы может быть проблемой при использовании контролей в составе набора или производителя реагентов, если они были произведены в одно и то же время и из одних и тех же материалов, что и калибратор(ы).

Практически все коммерческие контроли не предназначены для оценки правильности измерения и не содержат соответствующего указания на этикетке, поэтому лаборатория не должна документировать прослеживаемость².

Однако если контрольные материалы, выбранный лабораторией, отмечен производителем как предназначенный для «подтверждения правильности измерения», то лаборатория должна задокументировать метрологическую прослеживаемость исследуемого продукта.

Пулы пациентов

План должен содержать описание того, в каких случаях пулы пациентов подходят для контроля аналитического процесса.

- Необходимо ли провести исследования всех образцов пациентов на инфекционные заболевания перед формированием пула?
- Должен ли план учитывать национальные этические нормы, касающиеся информированного согласия пациентов перед использованием их образцов в составе пула пациентов?
- Имеет ли значение наличие пулов

с концентрациями аналитов, близкими к точкам принятия клинических решений? Возможно ли достижение этих концентраций?

- Каким образом лаборатория сможет достигнуть и сохранить гомогенность материала?
- Каким образом будет стабилизироваться и храниться это пул?

2 Стандарт ENISO 17511: 2003 Устройства для медицинского применения для диагностики *in vitro* – Измерение количества биологических образцов – Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам

Организация тестирования коммерческих контрольных материалов

Выбор поставщика контроля качества

В плане должны содержаться критерии характеристики поставщика контроля качества, значимые для данной лаборатории.

- Наличие утвержденной системы качества производства для обеспечения уверенности в качестве продукции.
- Продукты, которые могут использоваться в различном оборудовании или методиках, во избежание ситуации, когда приходится использовать несколько различных продуктов, чтобы охватить все платформы лаборатории.
- Широкий спектр продуктов, который позволил бы производить консолидированную закупку.
- Гибкие условия доставки, которые подходят для конкретной лаборатории. К примеру, возможность долгосрочной резервации определенного лота у производителя и организации периодических поставок этого лота.
- Доступность программ межлабораторного сравнения для возможности сравнения значимой информации в однородных группах.
- Доступность программного обеспечения для управления данными по контролю качества для улучшения эффективности работы лаборатории и использование инструментальных средств, в том числе, автоматизированного импорта данных, гибкого процесса контроля правил и возможностей проверки контроля качества.
- Квалифицированная техническая поддержка и послепродажное обслуживание.
- Доступ к образовательным программам и материалам.
- Хорошая репутация поставщика благодаря качеству и надежности.

Оценка и отбор материалов контроля качества

В плане должны содержаться критерии характеристики материалов контроля качества, значимые для данной лаборатории.

Анализируемые образцы

Включает ли продукт интересующие специальные аналиты? Удобно ли использование мультианалитных или моноаналитных контролей?

Целевые уровни

Сколько различных контрольных уровней предпочтительно для данной лаборатории? Находятся ли концентрации анализируемых веществ на желаемых уровнях? Являются ли материалы аттестованными или неаттестованными контролями?

Форма

Предпочитает ли лаборатория жидкие или лиофилизированные материалы? Жидкие контроли уменьшают вариабельность между флаконами за счет отсутствия эффекта разведения, тогда как лиофилизированные контроли проще хранить.

Матрица

Принципиально ли для лаборатории использование контролей на основе человеческих материалов? Контроли на основе человеческих материалов больше похожи на материалы образцов пациентов.

Срок хранения

Имеет ли значение для лаборатории длительный срок хранения для сохранения непрерывности исследования контроля качества?

Стабильность открытого флакона/восстановленного раствора

Будет ли продукт использоваться в условиях ограничения стабильности, или он будет утилизирован?

Упаковка

Подходит ли объем флаконов для частоты использования лабораторией?

Требования по хранению

Обладает ли лаборатория достаточным пространством в холодильниках/морозильных камерах?

Расходы

Покрывает ли эти расходы бюджет лаборатории? Лаборатория должна рассчитать общие расходы, а не просто сравнить цену за миллилитр.

Формирование инфраструктуры

План должен устанавливать процедуру приема и обращения с контрольными материалами. Для этого должна существовать определенная инфраструктура, при организации которой необходимо учитывать следующие моменты.

- Принятие и внедрение протоколов Отделом приемки документации.
- Отклонение и возврат протоколов Отделом приемки документации.
- Утверждение протоколов для лаборатории.
- Требования по хранению материалов:
 - соответствующие условия хранения согласно указаниям производителя на этикетке (т. е. температура хранения 2–8 °C, –20 °C, и др.);
 - достаточное пространство для хранения материалов.
- Удобное размещение персонала лаборатории.

Внедрение плана с помощью процессов и процедур

Лаборатория должна утвердить стандартизованный формат подробных процедур, который отражал бы политику лаборатории и соответствовал требованиям плана. Успешная система позволит адекватно осуществлять внедрение и контролировать изменения лабораторных процедур.

Обучение

Оценка риска подтверждает, что обучение является следующим ключевым элементом плана для обеспечения качества результатов тестов у пациентов. Оно должно быть обязательным компонентом процесса внесения изменений в процедуры и/или замену персонала. Обучение должно проводиться квалифицированным персоналом с соответствующим оформлением документации.

Программа обучения должна охватывать все аспекты плана, в частности, следующие вопросы:

- Как применять контроли.
- Как выявлять и документально подтверждать ситуацию выхода контроля за допустимые пределы.
- Как подтверждать ошибку и оценивать ее значимость.
- Как определять причину предупреждения об ошибке: от системы управления процессом или от фактической ошибки.
- Как запустить процесс устранения предупреждения об ошибке от системы управления процессом (выявление основной причины).

- Как произвести действия по устранению проблемы и как их документально оформить.

Интерпретация результатов контроля качества и последующие действия

В арсенале лаборатории должны быть процедуры для интерпретации предупреждений контроля качества и выпадений контроля, зарегистрированных системой управления процессом. Индикаторы процесса могут регистрировать случайные или систематические ошибки. Ошибки могут быть постоянными или пропорциональными, клинически значимыми или приравняемыми к артефактам.

Лаборатория должна иметь в своем арсенале процедуры описания следующих вопросов:

- Как оценить результаты исследования контроля качества.
- Как охарактеризовать аналитическую ошибку в случае, когда таковая имеется.
- Как выбрать и применить меры по исправлению в соответствии с конкретными условиями возникновения ошибки, связанной с выходом контроля за допустимые пределы.

Выдача результатов исследования пациента

Соответствующие процедуры лаборатории должны описывать то, каким образом и когда следует выдавать отчет по результатам исследования у пациента. Важным элементом для рассмотрения является неопределенность измерений для каждого проведенного исследования. Неопределенность измерения может использоваться для оценки эффективности лечения.

Перед выдачей результатов исследования у пациента лаборатория должна разработать процедуры, решающие следующие вопросы:

- Как рассчитать неопределенность измерений для каждого проведенного исследования в тех случаях, когда это необходимо.
- Как определить, соблюдаются ли специальные условия, позволяющие выдать результаты исследования у пациента. Помимо данных контроля качества, условия могут включать статус калибровки, состояние образца пациента, состояние реагентов, а также статус запланированного технического обслуживания оборудования.
- Как задокументировать запрос от лечащего врача на получение результатов исследования у пациента.
- Как задокументировать и представить исправленные результаты исследования у пациента, если возникает такая необходимость.



На момент публикации данной брошюры еще не согласованы на международном уровне протоколы для расчета неопределенности измерений для тестов в клинических лабораториях. Однако Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и ISO уже сформировали рабочие группы для решения вопросов, связанных с неопределенностью измерений и способами их расчета.

Проведение проверок для оценки актуальности и эффективности

Системы контроля процессов должны отражать текущее состояние лаборатории и соответствующие требования.

Условия могут изменяться, поэтому может потребоваться пересмотр плана контроля качества для обеспечения актуальности, целесообразности и эффективности в текущих условиях.

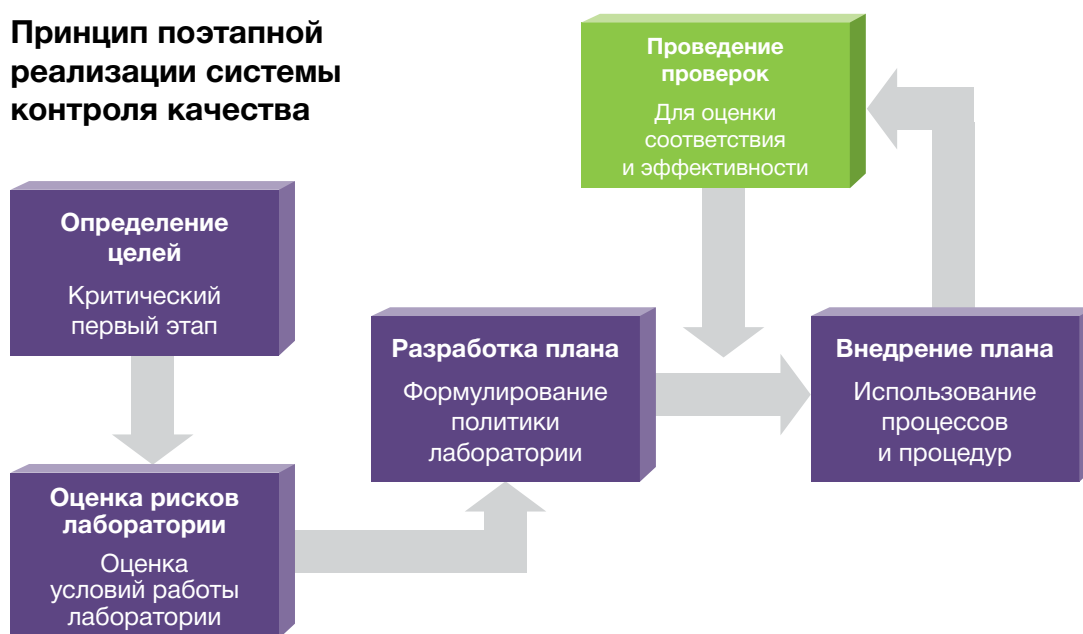
Особое внимание следует уделять чувствительности системы. Если система слишком чувствительна, то она с большей долей вероятности будет

генерировать неприемлемое количество ложно положительных сообщений об ошибках, что приведет к финансово затратным и ненужным мероприятиям по их устранению и повторной проверке. И наоборот, нечувствительная система может пропустить важные аналитические ошибки. Лаборатория должна иметь механизм обратной связи, который предоставлял бы данные относительно соответствия и эффективности процесса функционирования системы контроля.

Лаборатория должна иметь политику, требующую проводить, как минимум, ежегодный аудит системы контроля процессов. Ежегодный аудит должен включать следующие процессы.

1. Постоянная оценка актуальности средних значений и стандартного отклонения, используемых для составления графика Леви–Дженнинга. Важно понимать, что срок эксплуатации анализатора и объем производительности могут со временем ухудшать показатели системы.
2. Оценка частоты проведения калибровки. Если частота проведения калибровки превышает частоту, рекомендуемую производителем, то это может указывать на наличие проблемы, связанной с системой контроля процесса, с тест-системой или, возможно, с контрольным продуктом.
3. Сравнение общей ошибки каждого анализируемого вещества с допустимой ошибкой, установленной в данной лаборатории.
4. Показатель шести сигм для каждого уровня контроля каждого анализируемого вещества.
5. Оценка частоты появления предупреждений об ошибках и фактических ошибок для каждой методики исследования (частота отклонения).

Принцип поэтапной реализации системы контроля качества



Реализовав этот план, лаборатория может сформировать эффективную внутреннюю систему контроля качества, которая обеспечит соответствие лаборатории требованиям аккредитации в отношении количественного лабораторного анализа. Процесс определения целей, разработки четко прописанного плана, выполнения тщательно спланированных процедур и регулярного контроля над работой системы подразумевает серьезные обязательства в отношении поддержания высокого качества производимых лабораторных исследований и обеспечения хороших результатов для пациентов.

ООО «Био-Рад Лаборатории»
Россия, 105064, г. Москва,
Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 5а
Телефон +7(495) 721 1404
Факс +7 (495) 721 1412
qc-russia@bio-rad.com



**Bio-Rad
Laboratories, Inc.**

**Для получения дополнительной информации свяжитесь
с вашим местным представителем компании Био-Рад
или посетите сайт www.bio-rad.com/qualitycontrol**



**Группа клинической
диагностики**

Веб-сайт www.bio-rad.com **США** 18 004 246 723 **Австралия** 61 2 9914 2800 **Австрия** 43 1 877 89 01 **Бельгия** 32 3 710 53 00 **Бразилия** 55 11 3065 7550
Канада 18 002 680 213 **Китай** 86 21 6169 8500 **Чешская Республика** 420 2 41430 532 **Дания** 45 44 52 10 00 **Финляндия** 358 098 042 200
Франция 33 01 47 95 60 00 **Германия** 49 08 931 8840 **Греция** 302 109 532 220 **Гонконг** 85 2 2789 3300 **Венгрия** 36 1 459 6100 **Индия** 911 244 029 300
Израиль 39 636 050 **Италия** 39 02 216091 **Япония** 363 617 000 **Корея** 82 2 3471 6500 **Мексика** 52 55 5488 7670 **Нидерланды** 31 0 318 540666
Новая Зеландия 64 9 415 2280 **Норвегия** 47 23 38 41 30 **Польша** 48 22 331 99 99 **Португалия** 351 21 472 7700 **Россия** 7 495 721 14 04
Сингапур 6 564 153 170 **Южная Африка** 27 11 442 8508 **Испания** 34 91 590 5200 **Швеция** 46 8 55 51 27 00 **Швейцария** 41026 674 55 05
Тайвань 886 2 2578 7189 **Таиланд** 6 626 518 311 **Великобритания** 4 402 083 282 000