

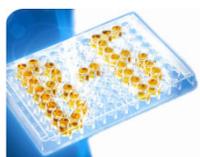
# Аналитическая надежность и клиническая информативность лабораторных исследований

Нетесова Ирина Григорьевна

[netesova@vector-best.ru](mailto:netesova@vector-best.ru)

телефон 913 011 21 02

Ростов-на-Дону, 8 сентября 2016

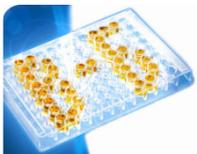


# ГОСТ Р 53022.1-2008 Требования к качеству клинических лабораторных исследований

## *4.2 Качество клинических лабораторных исследований и влияющие на него факторы*

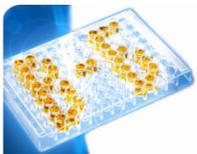
Основными характеристиками качества клинических лабораторных исследований служат

- **Аналитическая надежность** (характеризуется свойствами методов)
- **Клиническая информативность** (способность лабораторного теста выявлять патологические отклонения)
- Своевременность представления результатов исследования анализов (врачу или непосредственно пациенту)



# ГОСТ Р 53022.1-2008 Требования к качеству клинических лабораторных исследований

- **Постаналитический этап:**
  - 1. внутрилабораторная фаза – результат исследования оценивает лабораторный специалист на предмет его**
    - a) аналитической достоверности по данным внутрилабораторного контроля качества (ВКК)**
    - b) биологической вероятности (правдоподобия)**
    - c) Сопоставления с ранее проведенными аналогичными исследованиями или параллельно проведенными другими исследованиями у того же пациента**
  - 2. внелабораторная фаза – клиницист оценивает клиническую значимость информации о состоянии определенной сферы внутренней среды организма пациента, полученной в результате лабораторного исследования, и сопоставляет ее с данными собственного наблюдения за пациентом и результатами других видов объективных исследований.**



# Контрольные материалы для ИФА

## Сходимость и воспроизводимость

### ВЛК

D-0538 HBsAg

D-0738 анти-ВГС

D-0138 анти-ВИЧ

D-0 1838 анти-T. pallidum

**ОП 0,5-1,5 опт. ед. пл**

## Специфичность

**ОДС** (Отрицательная донорская сыворотка)

D-3020

Не содержит HBsAg, анти-HBs, анти-ВГС, анти-ВИЧ-1, p-24 ВИЧ-1, анти-T. pallidum

**ОП <ОПкрит**

## Чувствительность

### МИНИпол

**Минимальный положительный контроль**

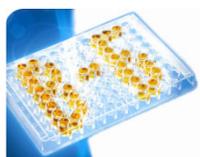
D-3001 анти-T. pallidum

D-3002 HBsAg, анти-ВГС

D-3003 HBsAg, анти-ВГС, анти-ВИЧ

D-3004 HBsAg, анти-ВГС, анти-ВИЧ, анти-T. pallidum

**ОПкрит < ОП ≤ 2\*ОПкрит**





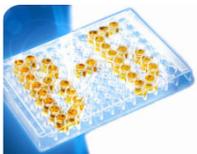
- Нетесова И.Г., Бобкова М.Р.
- Внутрिलाбораторный контроль качества неколичественных методов ИФА-определения серологических маркеров различных инфекций.
- Клиническая лабораторная диагностика, №2, 2011, с. 35-37.
- Справочник заведующего КДЛ, №6, 2011, с. 9-15.

# ГОСТ Р 53022.2-2008 Требования к качеству клинических лабораторных исследований

- *3.8. Правила оценки аналитической надежности неколичественных методов клинических лабораторных исследований.*

В отношении визуальных **неколичественных** методов **применяют оценку по частоте обнаружения** с их помощью искомым компонентом биоматериалов, включая компоненты, характерные (по своей морфологии, химическому или биологическому сродству с определенными хромофорами, флюорохромами, **антителами**) для специфических форм патологии, для диагностики которых предназначен данный вид исследований.

В последнем случае допускается применять критерии **диагностической чувствительности и специфичности**, применяемые при оценке **клинической информативности**



№ аналитической серии	дата анализа	Количество исследованных образцов (n)	Количество положительных образцов (m)	Частота положительных образцов (p=m/n)
1	03.05.12	92	19	0,21
2	11.05.12	71	17	0,24
3	16.05.12	75	13	0,17
4	23.05.12	90	19	0,21
5	30.05.12	81	17	0,21
6	06.06.12	82	19	0,23
7	14.06.12	69	12	0,17
8	20.06.12	63	11	0,17
9	27.06.12	93	15	0,16
10	04.07.12	93	23	0,25
11	11.07.12	67	12	0,18
12	17.07.12	59	11	0,19
13	25.07.12	91	21	0,23
14	01.08.12	87	22	0,25
15	08.08.12	91	17	0,19
16	15.08.12	67	19	0,28
17	23.08.12	86	5	0,06
18	29.08.12	88	19	0,22
19	05.09.12	92	12	0,13
20	12.09.12	90	14	0,16
21	19.09.12	91	26	0,29
22	26.09.12	91	19	0,21
23	03.10.12	82	10	0,12
24	10.10.12	83	19	0,23
25	17.10.12	83	23	0,28
26	24.10.12	91	22	0,24
27	07.11.12	93	16	0,17
28	14.11.12	91	38	0,42
29	21.11.12	91	20	0,22
30	20.11.12	91	13	0,14
31	05.12.12	91	16	0,18
32	12.12.12	91	30	0,33
33	19.12.12	87	15	0,17
34	16.01.13	91	11	0,12
35	23.01.13	91	22	0,24

Всего 35  
аналитических  
серий  
Средняя частота  
выявления  
HBsAg  
**0,21±0,07**  
(19 из 92)

минимальная  
частота **0,06**  
(5 из 86)

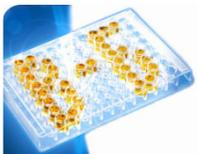
максимальная  
частота **0,42**  
(38 из 91)

# ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91)

## Статистические методы

### Контрольные карты Шухарта

- 9. Контрольные карты для альтернативных данных (стр.13)
- Альтернативные данные представляют собой наблюдения, фиксирующие наличие или отсутствие некоторых характеристик (или признаков) у каждой единицы рассматриваемой подгруппы. На основе этих данных производится подсчет числа единиц, обладающих или не обладающих данным признаком.
- Формула контрольных границ для контрольных карт, использующих альтернативные данные:
- $$P \text{ ср. } \pm 3\sigma = P \text{ ср. } \pm 3 \sqrt{P \text{ ср.}(1 - P \text{ ср.})/n}$$
- Где  $P \text{ ср.}$  – среднее значение доли несоответствующих (положительных) единиц,
- $\sigma$  – истинное внутригрупповое стандартное отклонение



ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91)

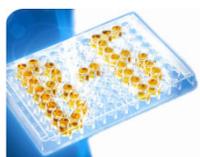
Статистические методы

Контрольные карты Шухарта

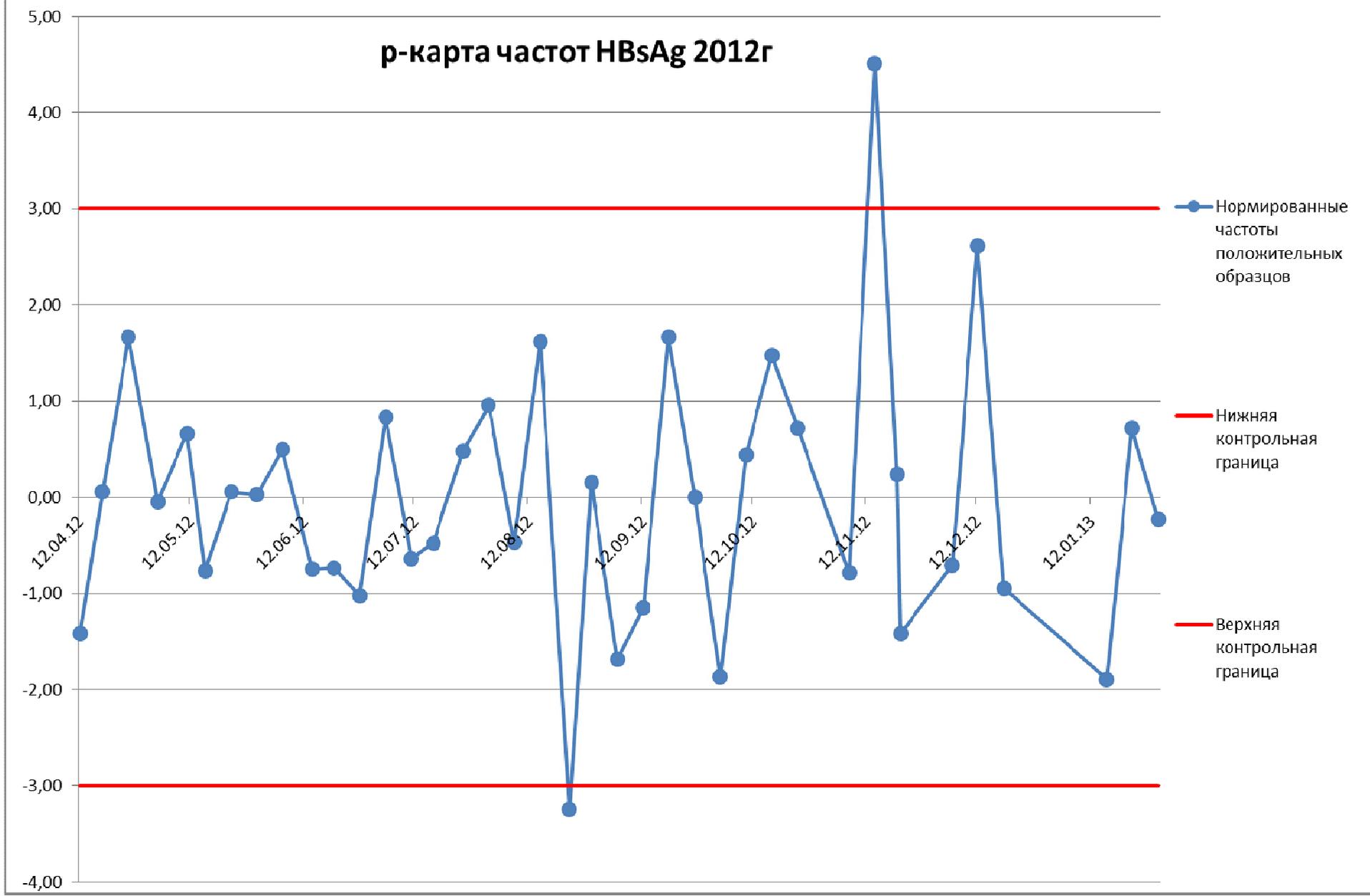
Альтернативная процедура для ситуаций, в которых объем подгруппы меняется существенно – использование нормированных переменных. Формула получения нормированных значений Z приводится на стр. 14

нормировка

$$z = \frac{(p - \bar{p})}{\sqrt{\frac{\bar{p}(1 - \bar{p})}{n}}}$$

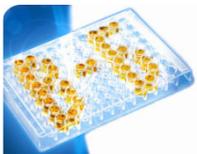


### р-карта частот HBsAg 2012г



# Разные сценарии проведения ВКК

1. Контрольные материалы есть (ВЛК HBsAg, МИНИпол, ОДС), анализы проводятся ежедневно – возможен оперативный контроль с помощью контрольной карты ВЛК
2. Контрольные материалы есть, анализы проводятся 1-3 раза в неделю – контроль чувствительности и специфичности каждой аналитической серии с помощью МИНИпол, ОДС, ВЛК не используется
3. Контрольных материалов для проведения ВКК нет – контроль по частоте выявления маркера





---

## ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

---

**Проведение внутрилабораторного контроля  
качества неколичественных методов  
иммуноферментного анализа при наличии  
и отсутствии контрольных материалов**

**И.Г. Нетесова**

*канд. биол. наук, нач. отделения  
иммуноферментного анализа гепатита В ЗАО «Вектор-Бест»,*

**О.А. Ярославцева**

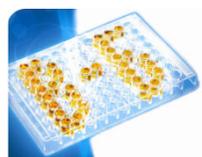
*старший бактериолог отделения  
иммуноферментного анализа гепатита В ЗАО «Вектор-Бест»,*

*п. Кольцово, Новосибирская область*

Справочник  
заведующего  
КДЛ

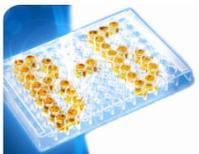
№7, июль 2015

стр.29-36



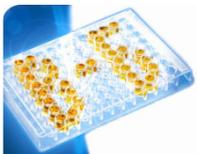
## Как оценить построенную p-карту частот?

- Верно ли установлены границы?
- Находится ли карта в статистически управляемом состоянии?
- Как проводить оперативный контроль?



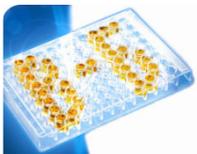
# ГОСТ Р 53022.1-2008 Требования к качеству клинических лабораторных исследований

- **Постаналитический этап:**
  - 1. внутрилабораторная фаза – результат исследования оценивает лабораторный специалист на предмет его**
    - a) аналитической достоверности по данным внутрилабораторного контроля качества (ВКК)**
    - b) биологической вероятности (правдоподобия)**
    - c) Сопоставления с ранее проведенными аналогичными исследованиями или параллельно проведенными другими исследованиями у того же пациента**
  - 2. внелабораторная фаза – клиницист оценивает клиническую значимость информации о состоянии определенной сферы внутренней среды организма пациента, полученной в результате лабораторного исследования, и сопоставляет ее с данными собственного наблюдения за пациентом и результатами других видов объективных исследований.**



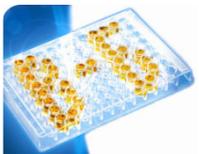
# Клиническая информативность

- Способность лабораторного теста на основе информации, полученной в результате исследования определенного анализа в биологическом материале, характеризовать состояние внутренней среды организма у обследуемого лица и выявлять патологические отклонения.
- Клиническая (диагностическая) чувствительность
- Клиническая (диагностическая) специфичность



# Математические и эпидемиологические методы в лабораторной информатике

- 4 класса значений результатов исследования анализа: истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные
- Математическое соотношение этих групп результатов служит основанием для оценки и характеристики параметров клинической информативности лабораторного теста



критерий	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Положительный результат	<b>a – истинно положительный</b>	b - ложноположительный
Отрицательный результат	c - ложноотрицательный	<b>d - истинно отрицательный</b>
<b>Априорная вероятность болезни</b>	$(a+c)/(a+b+c+d)$ = доля больных в обследуемой группе	
<b>Клиническая чувствительность</b>	$a/(a+c)$ = доля истинно положительных результатов в группе больных	
<b>Клиническая специфичность</b>	$d/(b+d)$ = доля истинно отрицательных результатов в группе здоровых	
Предсказательная ценность положительного результата	$a/(a+b)$ = доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов	
Предсказательная ценность отрицательного результата	$d/(c+d)$ = доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов	
Диагностическая эффективность теста	$(a+d)/(a+b+c+d)$ = доля истинных результатов среди всех результатов теста	
<b>Отношение правдоподобия положительного результата теста</b>	$a/(a+c) / b/(b+d)$ = отношение вероятности положительного результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания	
<b>Отношение правдоподобия отрицательного результата теста</b>	$c/(a+c) / d/(b+d)$ = отношение вероятности отрицательного результата у лица с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания	

# Отношение правдоподобия

- Отношение правдоподобия показывает, во сколько раз выше (или ниже) вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых

Значение ОП +	Значение ОП -	заключение
>10	< 0,1	можно поставить диагноз
5-10	0,1-0,2	умеренные основания для постановки диагноза
2-5	0,5-0,2	Мало оснований для диагноза
0,5-2	0,5-2	Диагноз поставить практически невозможно

№ аналитической серии	дата анализа	Количество исследованных образцов (n)	Количество положительных образцов (m)	Частота положительных образцов (p=m/n)
1	03.05.12	92	19	0,21
2	11.05.12	71	17	0,24
3	16.05.12	75	13	0,17
4	23.05.12	90	19	0,21
5	30.05.12	81	17	0,21
6	06.06.12	82	19	0,23
7	14.06.12	69	12	0,17
8	20.06.12	63	11	0,17
9	27.06.12	93	15	0,16
10	04.07.12	93	23	0,25
11	11.07.12	67	12	0,18
12	17.07.12	59	11	0,19
13	25.07.12	91	21	0,23
14	01.08.12	87	22	0,25
15	08.08.12	91	17	0,19
16	15.08.12	67	19	0,28
17	23.08.12	86	5	0,06
18	29.08.12	88	19	0,22
19	05.09.12	92	12	0,13
20	12.09.12	90	14	0,16
21	19.09.12	91	26	0,29
22	26.09.12	91	19	0,21
23	03.10.12	82	10	0,12
24	10.10.12	83	19	0,23
25	17.10.12	83	23	0,28
26	24.10.12	91	22	0,24
27	07.11.12	93	16	0,17
28	14.11.12	91	38	0,42
29	21.11.12	91	20	0,22
30	20.11.12	91	13	0,14
31	05.12.12	91	16	0,18
32	12.12.12	91	30	0,33
33	19.12.12	87	15	0,17
34	16.01.13	91	11	0,12
35	23.01.13	91	22	0,24

Средняя частота  
выявления  
HBsAg

**0,21**

(19 из 92)

минимальная  
частота **0,06**

(5 из 86)

максимальная  
частота **0,42**

(38 из 91)

## Оценка правдоподобия положительных и отрицательных результатов выявления HBsAg в аналитической серии со средней частотой выявления маркера 0,21

- Исследовали 92 образца, задержали 19 (частота 0,21), чувствительность и специфичность теста 99%.
- Составляем 4-польную таблицу:

$$a=19*0,99=18,81; b=19-a=0,19;$$

$$d=(92-19)*0,99=72,27; c=92-a-b-d=92-18,81-0,19-72,27=0,73$$

Вычисляем Отношение Правдоподобия положительного результата как  $(a/(a+c)) / (b/(b+d)) = (18,81/19,54) / (0,19/72,46)=0,96/0,002= 480$  ( $>10$  - **диагноз**, в 480 раз вероятнее, что маркер есть у больного, чем у здорового)

Вычисляем Отношение Правдоподобия отрицательного результата как  $(c/(a+c)) / (d/(b+d)) = (0,073/19,54) / (72,27/72,46)=0,003/0,99= 0,03$  ( $<0,1$  **диагноз**, то есть высокие шансы, что отрицательный результат у здорового)

- Вывод:** высокие шансы, что первично положительный результат у больного и отрицательный результат у здорового. Переход к пункту с) пост аналитического этапа.

<b>a – истинно положительный</b>		<b>b - ложноположительный</b>	
c - ложноотрицательный		d - истинно отрицательный	
a	18,81	b	0,19
c	0,73	d	72,27

## Оценка правдоподобия положительных и отрицательных результатов выявления HBsAg в аналитической серии со средней частотой выявления маркера 0,06

- Исследовали **86** образцов, задержали **5** (частота 0,06), чувствительность и специфичность теста 99%.
- Составляем 4-польную таблицу:

$$a=5*0,99=4,95; b=5-a=0,05.$$

Исходя из средней частоты 0,21 (19 из 92) должно быть задержано **18** образцов из **86** обследованных, то есть еще 13 – ложно отрицательные (с);  $d=86-4,95-0,05-13=68$

Вычисляем Отношение Правдоподобия положительного результата как  $(a/(a+c)) / (b/(b+d))=(4,95/17,95)/(0,05/68,05)=0,275/0,0007=$  **392** (>10 **диагноз**, в 392 раза вероятнее, что маркер есть у больного, чем у здорового).

Вычисляем Отношение Правдоподобия отрицательного результата как  $(c/(a+c)) / (d/(b+d))=(13/17,95)/(68/68,05)=0,72/0,99=$  **0,73** (0,5-2 **диагноз поставить практически невозможно**, высокие шансы отрицательного результата у больного).

- Вывод: высокие шансы, что положительный результат у больного, переход к пункту с) пост аналитического этапа.
- Повторить исследование всех отрицательных образцов, выход за нижние контрольные пределы 3s по p-карте.

<b>a – истинно положительный</b>		<b>b - ложноположительный</b>	
с - ложноотрицательный		d - истинно отрицательный	
a	4,95	b	0,05
c	13	d	68

## Оценка правдоподобия положительных и отрицательных результатов выявления HBsAg в аналитической серии со средней частотой выявления маркера 0,46

- Исследовали **91** образец, задержали **38** (частота 0,46), чувствительность и специфичность теста 99%.

- Составляем 4-польную таблицу:

Исходя из средней частоты 0,21 должно быть задержано **19** из **92**, то есть еще 19 – ложно положительные (b);  $a=38-19=19$ ,  $b=19$

$$d=53*0,99=52,47, c=53-52,47=0,53$$

Вычисляем Отношение Правдоподобия положительного результата как  $(a/(a+c)) / (b/(b+d))= 3,7$  (2-5 - **мало оснований для диагноза**, в 3, 5 раза вероятнее, что маркер есть у больного, чем у здорового)

Вычисляем Отношение Правдоподобия отрицательного результата как  $(c/(a+c)) / (d/(b+d))= 0,04$  ( $<0,1$  - **диагноз**, то есть высокие шансы, что отрицательный результат у здорового)

- Вывод:** высокие шансы, что отрицательный результат у здорового. Переход к пункту с) пост аналитического этапа.
- Повторить исследование всех положительных образцов, выход за верхние контрольные пределы  $3s$  по p-карте.

<b>a – истинно положительный</b>		<b>b - ложноположительный</b>	
c - ложноотрицательный		d - истинно отрицательный	
a	19	b	19
c	0,53	d	52,47

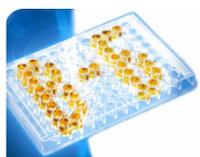
исследовал и	первично пол	частота перв пол	Нормированная частота (z)	ОП ПР	ОП ОР
91	2	0,02	-4,73	4	0,96
91	4	0,04	-4,23	11	0,85
91	6	0,07	-3,73	19	0,7
91	8	0,09	-3,23	27	0,6
91	10	0,11	-2,74	34	0,5
91	12	0,13	-2,24	42	0,4
91	14	0,15	-1,74	49	0,3
91	16	0,18	-1,24	57	0,2
91	18	0,20	-0,75	64	0,1
91	20	0,22	-0,25	67,5	0,05
91	22	0,24	0,25	33	0,05
91	24	0,26	0,75	17	0,05
91	26	0,29	1,24	11	0,05
91	28	0,31	1,74	8,3	0,05
91	30	0,33	2,24	6,6	0,05
91	32	0,35	2,74	5,5	0,05
91	34	0,37	3,23	4,7	0,06
91	36	0,40	3,73	4,1	0,06
91	38	0,42	4,23	3,7	0,06
91	40	0,44	4,73	3,3	0,07

	±1 δ
	±(1-2) δ, или от 1 до двух δ
	±(2-3) δ
	>±3 δ

	Значение ОП ПР	Значение ОП ОР	заклучение
	>10	< 0,1	<b>можно поставить диагноз</b>
	5-10	0,1-0,2	умеренные основания для постановки диагноза
	2-5	0,5-0,2	Мало оснований для диагноза
	0,5-2	0,5-2	<b>Диагноз поставить практически невозможно</b>

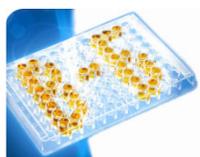
## Оценка по р-карте со средней частотой выявления маркера 0,22, для установочных серий которой вычислены ОП ПР и ОП ОР

- Можно выдавать **все** результаты тех аналитических серий, в которых частоты выявления маркера находятся в пределах  $\pm 1s$  по р-карте частот
- Если частота выявления маркера в аналитической серии ниже средней, от  $1s$  до  $3s$ , можно выдать только **положительные** результаты. Для образцов с отрицательными значениями возможно повторение анализа.
- Если частота выявления маркера в аналитической серии выше средней, от  $1s$  до  $3s$ , можно выдать только **отрицательные** результаты. Для образцов с положительными значениями возможно повторение анализа.
- Выход за  $\pm 3s$  является признаком случайной ошибки, лучше повторить исследование всех образцов аналитической серии. Возможно исследование только положительных образцов при выходе за  $+3s$ , только отрицательных при выходе за  $-3s$ .



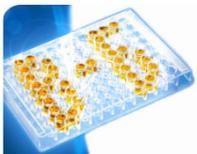
## Оценка построенной p-карты частот

- Вычислить ОП ПР, ОП ОР для аналитических серий:
- со средней частотой выявления маркера;
- с частотами, выходящих за границы  $1s$ ,  $2s$ ,  $3s$



# Что следует учитывать

- Контингент обследуемых
- Время обследования (сезон)
- Смена изготовителя набора реагентов
- Ошибки или их воздействие на анализ может быть разнонаправленным! Тогда нужно повторить исследование всей аналитической серии!
- Еще???



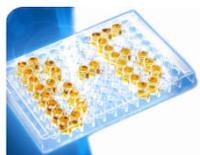
## Проект АО «Вектор-Бест» Организация ВКК не количественных методов ИФА (HBsAg)

- Контрольные материалы:

### **ВЛК HBsAg (D-0538)**

**МИНИпол 2 (D-3002)** минимальный положительный контроль для контроля чувствительности каждой аналитической серии, содержащий HBsAg, анти-ВГС **ОДС (D-3020)**, отрицательная донорская сыворотка, не содержащая серологические маркеры инфекций: сифилиса (*антитела к Treponema pallidum*), гепатита В (HBsAg, анти-HBs), гепатита С (анти-ВГС), ВИЧ-инфекции (*анти-ВИЧ-1,2 и p24-антиген ВИЧ-1* - для контроля специфичности каждой аналитической серии

- Контрольный набор реагентов для проведения исследований **Вектогеп-В HBs-антиген (D-0557)**
- **Пакет документов:** Обращение к участнику проекта; протоколы для внесения результатов исследований КМ; **таблица «частота выявления маркера»**; тестовое задание, пять задач по оценке результатов анализов на пост аналитическом этапе. В следующем цикле – задачи по вычислению отношения правдоподобия при оценке результатов анализа.



## Лаборатории-участницы по окончании проекта получат в электронном виде и на бумажном носителе:

- данные протоколов в виде **контрольных карт Шухарта по ВЛК HBsAg** на контрольном и (или) имеющемся в лаборатории наборе одной серии и **данные таблицы «частота выявления маркера» в виде р-карты частот**, а также вычисление **Отношения Правдоподобия положительных и отрицательных результатов** согласно ГОСТ Р 53022.1-2008;
- **оценку сходимости** с помощью коэффициента вариации CV<sub>сход</sub>, вычисленного по 10 значениям ОП ВЛК HBsAg в одной аналитической серии, **оценку воспроизводимости** с помощью CV<sub>20</sub>, вычисленного по 20 значений ОП ВЛК HBsAg в 20 аналитических сериях;
- обсуждены результаты по заморозке и хранению КМ, даны комментарии по всем результатам исследования КМ и приведенным частотам выявления маркера, **рекомендован сценарий проведения ВКК неколичественных методов ИФА для каждой лаборатории;**
- правильные ответы на вопросы тестового задания, которые помогут в дальнейшей работе по организации ВКК в лаборатории;
- **проекты стандартной операционной процедуры (СОП) согласно ИСО 15189** по проведению **ВКК неколичественных методов ИФА** на аналитической и пост аналитической стадиях в лаборатории в зависимости от частоты выполнения анализов.
- **По поводу участия в проекте обращаться в «Вектор-Бест Юг», директор Фильчагина Татьяна Алексеевна, г. Ростов-на-Дону.**

Данные таблицы «частота выявления маркера» и ответов на тестовое задание из 8 лабораторий-участницах проекта Организация ВКК в республике Бурятия (нормировка по среднему числу обследованных в одной аналитической серии), апрель 2016

Лаборатория, частота проведения анализа на маркер	средняя частота выявления маркера в лаборатории и*100%	среднее число обследованных в одной аналитической серии	среднее число выявленных положительных в одной аналитической серии	число аналитических серий	из них с отрицательными результатами выявления маркера	Доля анал серий с отрицательными результатами, %
<b>3-5 раз в неделю</b>	<b>0,9</b>	<b>11</b>	<b>0 (0,17)</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>83</b>
1-2 раза в неделю	6,5	25	2	24	8	33
каждый день	6,2	41	3	22	4	18
раз в неделю	4,1	53	2	8	0	0
каждый день	4,2	56	2	45	4	9
1-2 раза в неделю	3,1	70	2	8	2	25
4 раза в неделю	2,4	74	2	15	3	20
раз в 2 недели	4,2	90	4	8	0	0
<b>Среднее значение</b>	<b>4</b>	<b>58</b>		<b>19</b>	<b>5</b>	<b>26</b>

## Значения ОП ПР, ОП ОР при средней частоте выявления маркера 5%

всего исследовано образцов	первично положительные	частота первично положительных	ОП ПР	ОП ОР
91	0	0		
91	1	0,010989		
91	2	0,021978	21,75	0,76
91	3	0,032967	43,5	0,5
91	4	0,043956	65	0,25
91	5	0,054945	68	0,2
91	6	0,065934	70	0,17
91	7	0,076923	35	0,17
91	8	0,087912	24	0,17
91	9	0,098901	18	0,175
91	10	0,10989	14	0,18

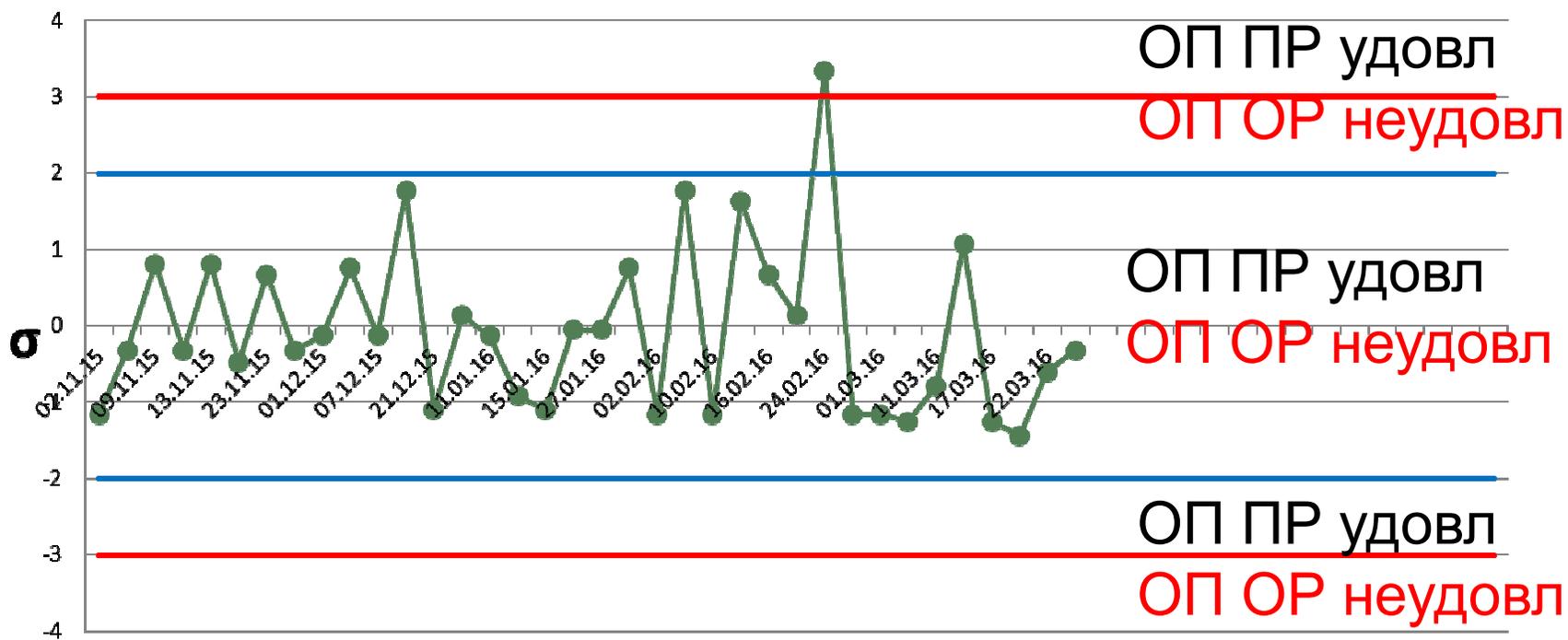
Значение ОП ПР	Значение ОП ОР	заключение
>10	< 0,1	<b>можно поставить диагноз</b>
5-10	0,1-0,2	умеренные основания для постановки диагноза
2-5	0,5-0,2	Мало оснований для диагноза
0,5-2	0,5-2	<b>Диагноз поставить практически невозможно</b>

средняя

# Применение вычисленных значений отношения правдоподобия ПР и ОР для границ р-карты при средней частоте 4%

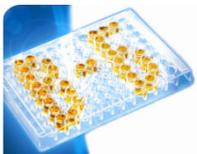
**р-карта частот HBsAg-положительных образцов**

- Нижняя контрольная граница
- нормированная частота положительных образцов
- Верхняя контрольная граница
- Нижняя предупредительная граница
- Верхняя предупредительная граница



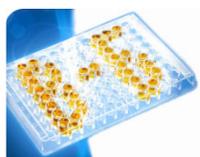
Что делать, если частота выявления маркера низкая (2-5%), много серий с отрицательными результатами, ОП ОР неудовлетворительное ?

- **Проверять аналитическую надежность:**
- Постоянно вести оперативный контроль по КМ ВЛК (ОП в диапазоне от 0,5 до 1,5 о.е.), если такой есть;
- либо по КМ для оценки чувствительности (МИНИпол, D-3001, 3002, 3003, 3004) и специфичности (ОДС, D-3020) анализа в лаборатории;
- либо по слитым сывороткам.
- **Повысить аналитическую надежность, если КМ не использовался:**
- Повторить анализ образцов с отрицательными результатами, используя КМ для контроля чувствительности и специфичности анализа в лаборатории (МИНИпол, ОДС) или слитые сыворотки.
- **Повысить априорную вероятность выявления маркера в аналитической серии:**
- увеличить объем выборки до 91 образца (планшет) или больше без ущерба своевременности выдачи результатов.



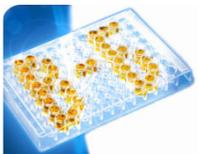
## Априорная вероятность заболевания – как ее повысить?

- Предварительный отбор пациентов (направление в инфекционную больницу, специализированные отделения ЛПУ по профилю заболеваний)
- Демографические группы с повышенным риском заболевания (по возрасту, полу)
- Клиническая ситуация (симптомы, возраст)



# Скрининговые исследования

- Чаще всего низкая априорная вероятность заболевания, и, как следствие, низкая частота выявления маркера
- Число исследуемых образцов в аналитической серии
- Свойства наборов реагентов
- Ошибки в лаборатории



**ПАНЕЛИ СЫВОРОТОК, СОДЕРЖАЩИЕ РАЗНЫЕ СУБТИПЫ И МУТАНТНЫЕ ФОРМЫ HBsAg,  
 ДЛЯ ОЦЕНКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ  
 ВЫЯВЛЕНИЯ HBsAg**

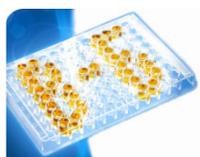
Т.В.Кожанова<sup>1</sup>, В.В.Клушкина<sup>1</sup>, О.В.Исаева<sup>1</sup>, О.Е.Попова<sup>1</sup>, И.Г.Нетесова<sup>2</sup>, К.К.Кюрегян<sup>1</sup>, М.И.Михайлов<sup>1</sup>

Клиническая лабораторная диагностика, 2012, №8, 54-57

	ayw2 n=3	adw2 n=3	ayw3 var A n=3	ayw3 var B n=3	adrq+ n=3	T134P n=3	S143L n=3	G145R n=3	всего	%
HBsAg II Elecys	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	3/3	2/3	2/3	17/24	71
MonoLisa HBsAg Ultra	3/3	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	2/3	2/3	21/24	88
ДС ИФА HBsAg – 0,01	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3	21/24	88
Вектоген В-HBs- антиген (В-Б, D- 0556)	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	2/3	2/3	22/24	92

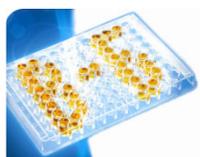
## Обобщенные результаты ПВОК HBsAg, анти-ВГС, анти-ВИЧ 2008-2012г

маркер	Год участия	Всего участников	Справились по протоколу №1	Справились по всем протоколам (не нашли ошибок, работая по алгоритму)
HBsAg	2008-2010	113	87/109 (80%)	50/113 (44%)
	2011-2012	60	44/56 (79%)	23/60 (38%)
анти-ВИЧ-1	2008-2010	31	28 /29(97%)	25/31 (81%)
	2011-2012	33	31 /33(94%)	28/33 (85%)
анти-ВГС	2008-2010	137	91/118 (77%)	76/137 (55%)
	2011-2012	118	93/106 (88%)	66/118 (56%)



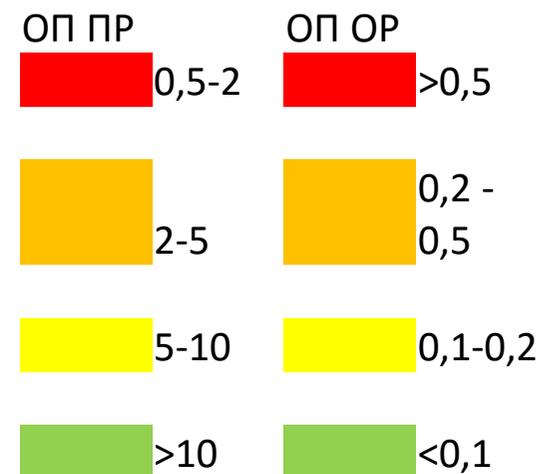
Результаты проекта Организация ВКК по данным 8 лабораторий-участниц  
Приморья, 2 сентября 2016, Владивосток

Лаборатория № п\п	HBsAg		анти-ВГС	
	Частота,%	Доля серий с отр. рез., %	Частота,%	Доля серий с отр. рез., %
1	2,3	55	8	14
2	1,8	33	4	5
3	4,0	14	14	<b>0</b>
4	2,3	38	12	2
6	1,5	22	10	<b>0</b>
7	3,5	<b>0</b>	9	<b>0</b>
8	3,1	23	8	<b>0</b>
12	3,7	49	24	7
Среднее значение	<b>2,8</b>	<b>35</b>	<b>11</b>	<b>4</b>



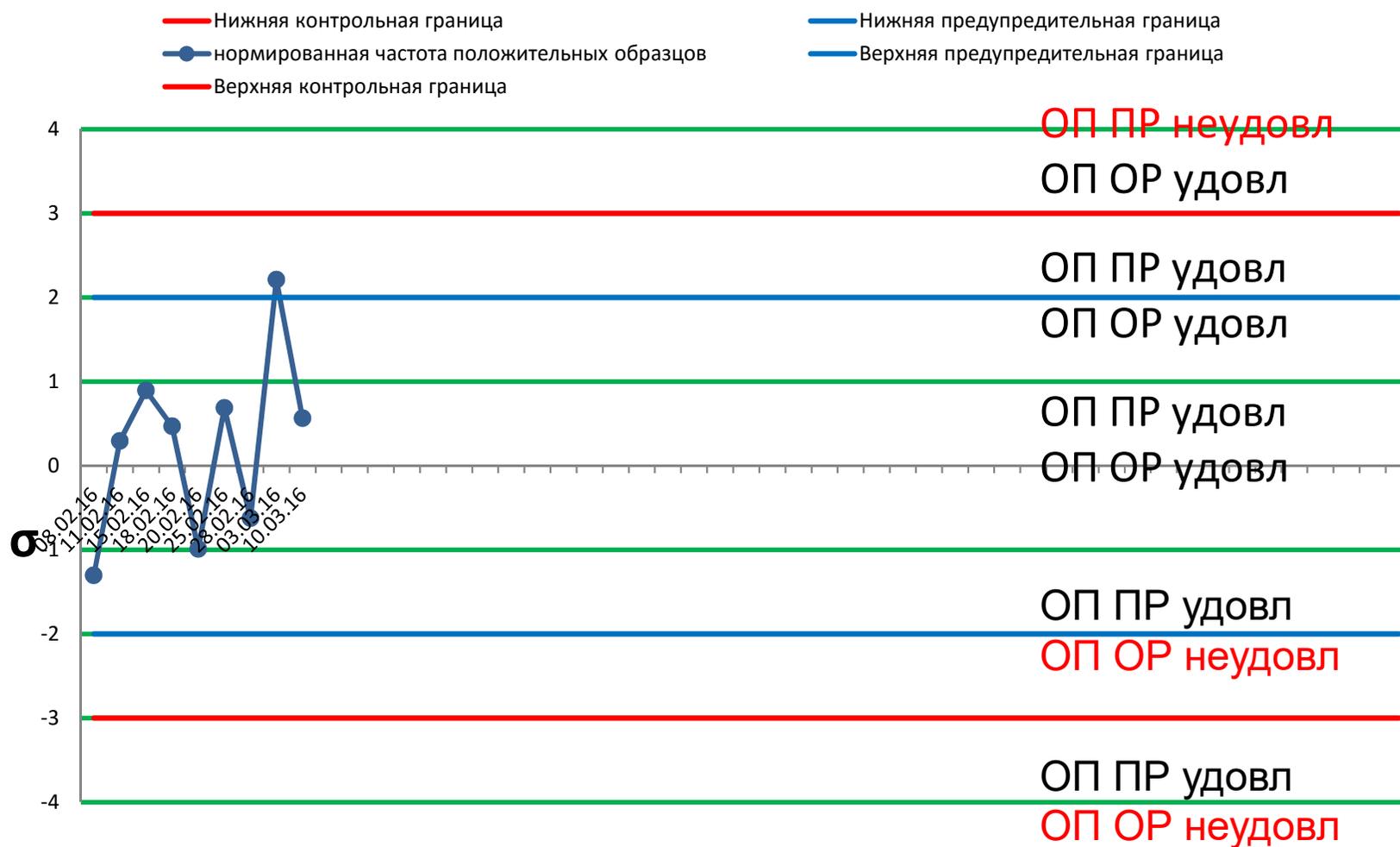
## Значения ОП ПР и ОП ОР для разных аналитических серий при средней частоте выявления маркера 10%

Количество исследованных образцов	количество положительных образцов	средняя частота по карте	ОП ПР	ОП ОР
100	1	10%	891,99	0,9
100	2	10%	892,98	0,8
100	3	10%	893,8	0,7
100	4	10%	894,98	0,6
100	5	10%	895,98	0,5
100	6	10%	896,98	0,4
100	7	10%	897,98	0,3
100	8	10%	898,98	0,2
100	9	10%	899,99	0,1
100	10	10%	817	0,083
100	11	10%	81,8	0,083
100	12	10%	40,96	0,0827
100	13	10%	27,33	0,08282
100	14	10%	20,52	0,08291
100	15	10%	16,43	0,083
100	16	10%	13,7	0,083
100	17	10%	11,8	0,0832
100	18	10%	10,303	0,08325
100	19	10%	9,167	0,08334
100	20	10%	8,26	0,0834



# Применение вычисленных значений отношения правдоподобия ПР и ОР для границ р-карты при средней частоте 10%

## р-карта частот анти-ВГС-положительных образцов



## Разные сценарии ВКК и дальнейшей оценки результатов на постаналитической стадии по ГОСТ Р 53022.2-2008

Частота выявления маркера/выполнение анализов	2-5%	10-20%
Каждый день	<p>а) Р-карта (установочные серии с помощью МИНИпол, ОДС, слитой сыворотки)</p> <p>б) ОП ПР удовл., ОП ОР неудовл., для повышения анал. надежности по карте ВЛК (установочные серии с помощью МИНИпол, ОДС)</p> <p>с) Сопоставление с др. анал. сериями, с др. рез. у этого же пациента</p>	<p>а) Р-карта (установочные серии с помощью МИНИпол, ОДС, слитой сыворотки)</p> <p>б) Вычислять ОП ПР, ОП ОР для каждой аналитической серии относительно средней частоты выявления маркера</p> <p>с) Сопоставление с др. анал. сериями, с др. рез. у этого же пациента</p>
Раз в неделю	<p>а) Р-карта (установочные серии с помощью МИНИпол, ОДС, слитой сыворотки)</p> <p>б) ОП ПР удовл., ОП ОР неудовл., для повышения анал. надежности МИНИпол, ОДС или слитые сыворотки в каждой аналитической серии</p> <p>с) Сопоставление с др. анал. сериями, с др. рез. у этого же пациента</p>	<p>а) Р-карта (установочные серии с помощью МИНИпол, ОДС, слитой сыворотки)</p> <p>б) Вычислять ОП ПР, ОП ОР для каждой аналитической серии относительно средней частоты выявления маркера</p> <p>с) Сопоставление с др. анал. сериями, с др. рез. у этого же пациента</p>

# Заключение

Перед выдачей результатов анализа на пост аналитическом этапе внутри лаборатории:

**а) Оценка аналитической достоверности по принятому в лаборатории сценарию проведения ВКК:**

р-карте частоты выявления маркера;

при низкой частоте выявления маркера 2-5% контроль по карте ВЛК (анализы ежедневно); по КМ для оценки чувствительности (МИНИпол), специфичности (ОДС) или по слитым сывороткам в каждой аналитической серии (анализы раз в неделю или реже);

**б) Оценка биологической вероятности:**

Вычислить и учитывать ОП ПР и ОП ОР для среднего значения и всех границ р-карты.

При неудовлетворительных показателях Отношения Правдоподобия:

при низкой частоте выявления маркера 2-5% использовать для повышения аналитической надежности КМ или слитые сыворотки в каждой аналитической серии;

при высокой частоте выявления маркера 10-20% повторить анализ соответствующих образцов с использованием КМ для оценки чувствительности и специфичности анализа или слитых сывороток.

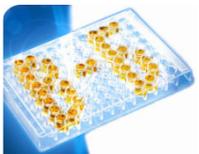
**с) Сопоставить** с ранее проведенными аналогичными исследованиями или параллельно проведенными другими исследованиями у того же пациента.

# Заключение

- Увеличивать объем исследуемых образцов аналитической серии для повышения априорной вероятности выявления маркера, но не в ущерб своевременности предоставления результатов исследования!
- Сбирать сыворотки, содержащие и не содержащие маркеры инфекционных заболеваний с низкой частотой их выявления, для использования при проведении установочной серии при построении р-карты частот или для текущего контроля анализов.
- Интересоваться частотой выявления маркеров в других лабораториях региона.
- Получать информацию о распространенности заболеваний, на маркеры которых проводятся исследования в лаборатории.
- Получать информацию о сравнении наборов разных изготовителей.
- Пристальное внимание к поиску ошибок – участие в программах ВОК, в Практикуме по поиску ошибок (еще один проект В-Б).

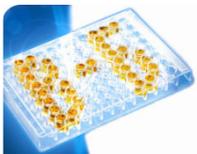
# Благодарность

- Мельникова Ольга Владимировна  
заведующая КДЛ МИКБ №1, Новосибирск
- Мостович Людмила Андреевна,  
Ярославцева Ольга Александровна, ОГВ АО  
«Вектор-Бест», Новосибирск



# Литература

1. ГОСТ Р 53022.1-4 - 2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований
2. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91). Статистические методы. Контрольные карты Шухарта.
3. Р.Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины.
4. И.Г. Нетесова, М.Р. Бобкова. Внутрिलाбораторный контроль качества неколичественных методов ИФА-определения серологических маркеров различных инфекций. Клин.лаб.диагн., №2, 2011.
5. Нетесова И.Г., Ярославцева О.А. Проведение внутрिलाбораторного контроля качества неколичественных методов иммуноферментного анализа при наличии и отсутствии контрольных материалов. Справочник заведующего КДЛ, №7, 2015.



*Спасибо за внимание !*

