



<https://doi.org/10.34883/PL.2022.11.2.011>
УДК 616-074/078:005.6



Русак А.А.¹, Алехнович Л.И.²✉, Камышников В.С.², Шилейко И.Д.²

¹ Научно-производственное унитарное предприятие «Белреамед», Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Управление качеством лабораторно- диагностических исследований

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: представление концепции и дизайна исследования – Камышников В.С.; написание текста, редактирование – Русак А.А.; написание текста, редактирование – Алехнович Л.И.; библиография, редактирование – Шилейко И.Д.

Подана: 11.05.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: larigal@mail.ru

Резюме

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам повышения качества медицинских услуг, в том числе лабораторно-диагностических: известно, что около 70% клинических и диагностических решений основывается на результатах лабораторных исследований. Для получения достоверных сведений, касающихся аналитического качества лабораторных данных, нужно выполнять установленные требования к его достижению. Лучшим способом определения качества лабораторного теста является применение «общей допустимой аналитической ошибки» (Allowable Total Error (TEa)). В настоящей статье представлены основные сведения о предложенных участниками первой стратегической конференции Европейской федерации лабораторной медицины (Милан, 2014 г.) трех независимых моделях требований к качеству лабораторных исследований, в числе которых: модель, основанная на оценке влияния аналитического качества на клинические исходы (1); модель, базирующаяся на учете особенностей биологической вариации аналита (2); и модель, основанная на достигнутом (текущем) уровне качества – «state-of-the-art» (достигнутый уровень аналитического качества) (3).

На использовании процедуры определения общей допустимой ошибки (TEa), отражающей пределы отклонений аналита, базируется известная система менеджмента качества – система «Шесть сигм», которая к настоящему времени является одной из самых популярных концепций управления качеством лабораторных исследований.

Ключевые слова: контроль качества, комплексное управление качеством, общая аналитическая ошибка, общая допустимая аналитическая ошибка, биологическая вариация, коэффициент вариации, смещение, «шесть сигм»

Rusak A.¹, Alekhovich L.²✉, Kamyshnikov V.², Shileyko I.²

¹ Scientific and Production Unitary Enterprise "Belreamed", Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Quality Management of Laboratory and Diagnostic Studies

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: presentation of the concept and design of the study – Kamyshnikov V.; writing the text, editing – Rusak A.; writing the text, editing – Alekhovich L.; bibliography, editing – Shileyko I.

Submitted: 11.05.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: larigal@mail.ru

Abstract

Nowadays a lot of attention is focused on the improving the quality of medical services, including laboratory diagnostics segment: it is known that about 70% of clinical and diagnostic decisions are based on the results of laboratory tests. To obtain the reliable information regarding the analytical quality of laboratory data, it is required to fulfill the established requirements for its achievement. Using the "Allowable Total Error (TEa)" is the best way to determine the quality of a laboratory test.

This article includes the main information about three independent models applied for the quality of laboratory research, proposed by the participants of the first strategic conference of the European Federation of Laboratory Medicine (Milan, 2014), including: a model based on assessing the impact of analytical quality on clinical outcomes (1); a model based on the characteristics of the biological variation of the analyte (2) and a model based on the achieved (current) level of quality – "state-of-the-art" (achieved level of analytical quality) (3).

The well-known quality management system, the "Six Sigma" system, is based on the procedure for determining the total allowable error (TEa), which reflects the limits of deviations of the analyte, currently being one of the most popular concepts for laboratory research quality management.

Keywords: quality control, total quality management, total error, allowable total error, biological variation, coefficient of variation, bias, "six sigma"

■ ВВЕДЕНИЕ

В эпоху современных технологий возможности лабораторной медицины постоянно расширяются. К настоящему времени около 70% клинических и диагностических решений основываются на результатах лабораторных исследований, которые, в свою очередь, позволяют не только выявлять патологию, но и определять стадию и тяжесть процесса, осуществлять контроль эффективности лечения, а также прогнозировать развитие отдельных форм заболеваний и исход патологического процесса. Поэтому качеству и надежности выполняемых исследований в клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ) уделяется большое внимание. Результаты анализов

должны не только быть информативными, но и обладать высокой диагностической надежностью, обеспечивая достоверность полученных данных.

Как известно, процесс лабораторного тестирования состоит из ряда последовательных этапов: преаналитического, аналитического и постаналитического. Преаналитический этап включает в себя выбор клиницистом необходимых видов лабораторного исследования, оформление заявки на исследование, подготовку пациента к исследованию, получение биологического материала, хранение и транспортировку его в КДЛ. На аналитическом этапе сотрудниками лаборатории непосредственно производится выполнение исследований с использованием современных технологий, с применением необходимых знаний, навыков и умений. Постаналитический этап включает аналитическую и клиническую оценку полученных результатов и своевременное их использование для оценки состояния пациента.

Аналитический этап исследования полностью контролируется клинико-диагностической лабораторией, сотрудники которой отвечают за качественное и надлежащее выполнение лабораторных исследований, в то время как преаналитический и постаналитический этапы включают в себя сферы действия других ответственных сторон – врачей-клиницистов, медицинских сестер, пациентов и прочих лиц.

Контроль качества является основным инструментом, позволяющим обеспечивать точность проведения аналитического процесса (лабораторных исследований), своевременно выявлять и устранять ошибки [1].

Нередко специалисты медицинских лабораторий полагают, что для гарантии качества тестирования достаточно всего лишь точно выполнять инструкции фирм-производителей. Однако опыт работы показывает, что это не всегда так [2].

Чтобы должным образом управлять качеством лабораторных исследований, персоналу КДЛ необходимо прежде всего установить определенные требования к аналитическому качеству, а затем регулярно поддерживать их и выполнять.

■ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Статистический контроль качества является важной лабораторной практикой для получения правильного результата. Хотя современные аналитические системы обеспечивают множество проверок, само по себе использование в лаборатории аналитической системы известного бренда не приводит к высокому качеству измерений.

Результатом проведения количественного контроля качества лабораторного тестирования являются цифры. Как следствие, необходимо правильно уметь анализировать полученные данные, опираясь на определенные статистические параметры, такие как среднее арифметическое значение, среднеквадратическое отклонение, коэффициент вариации и т. д.

Среднее арифметическое значение

Среднее арифметическое значение оценивает реальное содержание исследуемого аналита. Любые изменения в точности, например систематический сдвиг, будут отражены изменением среднего значения результатов контрольных измерений, что демонстрируется сдвигом или дрейфом их распределения. Всегда следует помнить о том, что величина среднего значения связана с точностью или с систематической ошибкой [3].

Как известно, для расчета среднего арифметического необходимо просуммировать все полученные данные и затем сумму разделить на количество обрабатываемых результатов:

$$\bar{x} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

Расчет среднеквадратического отклонения и коэффициента вариации

В идеальной ситуации результаты повторных измерений одного и того же образца должны располагаться максимально близко друг к другу. Разброс данных вокруг средней арифметической характеризует воспроизводимость лабораторных исследований, которую можно представить такими статистическими параметрами, как среднеквадратическое, стандартное отклонение (SD, S или s (сигма)) и коэффициент вариации (CV). Данные статистические характеристики позволяют определить ширину распределения (разброс) измеренных показателей относительно ожидаемого среднего значения.

Если среднее значение является индикатором реального содержания исследуемого анализа, то стандартное отклонение является мерой ширины нормального распределения. Оно характеризует величину отклонения измеренного значения от среднеарифметического в виде абсолютной величины, т. е. воспроизводимость конкретного измерения в абсолютной величине или случайную ошибку.

Воспроизводимость теста может быть высокой, которой соответствует низкое среднеквадратическое отклонение. И наоборот, для низкой воспроизводимости характерно довольно высокое среднеквадратическое отклонение.

Чтобы проверить воспроизводимость теста, сотрудникам лаборатории необходимо выполнить исследование одного и того же образца несколько раз (от 10 до 20, в идеале – 50 раз). Затем, исходя из полученных данных, рассчитать среднеквадратическое отклонение (SD), зная среднее значение измеренных величин, разницу между средним значением и каждым контрольным результатом, сумму квадратов полученных разниц. В итоге сумму квадратов разниц следует разделить на $n - 1$, после чего извлечь квадратный корень:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X}_{cp})^2}{n - 1}}$$

Полученный статистический параметр в виде SD уже можно сравнивать с приемлемыми величинами среднеквадратического отклонения, представленными в инструкции от производителя. В случае если работа аналитической системы лаборатории соответствует спецификации производителя, среднеквадратическое отклонение должно быть меньше указанного в инструкции или равно ему.

Следует понимать, что величина стандартного отклонения зависит от концентрации: чем больше концентрация измеренного анализа, тем больше будет величина стандартного отклонения. Поэтому для характеристики и сравнения различных лабораторных показателей удобнее использовать коэффициент вариации (CV), который позволяет статистически нивелировать данную зависимость, так как отражает воспроизводимость в относительном значении (процентах). Чем меньше коэффициент вариации, тем выше воспроизводимость и сходимость результатов.

Коэффициент вариации представляет собой соотношение среднеквадратического отклонения и величины среднего значения в процентах и рассчитывается по следующей формуле [3]:

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$$

Как правило, для расчета среднего значения, стандартного отклонения и коэффициента вариации имеются встроенные в анализатор или лабораторную информационную сеть компьютерные программы, что избавляет от необходимости высчитывать самостоятельно эти статистические параметры.

Систематическая погрешность (Bias)

Систематическая погрешность, или смещение ($B - Bias$), – это разность между полученным «своим» средним и истинным значением концентрации. Это показатель, характеризующий правильность измерения аналита. Оценке его истинного значения помогает осуществление внешнего контроля качества.

В процессе проведения внешнего контроля качества происходит оценка аналитического качества деятельности лаборатории – в сравнении с оценкой качества деятельности других лабораторий, в которых применяются такие же методы исследования и анализаторы.

Организаторы программы осуществления внешнего контроля качества собирают полученные от лабораторий данные и проводят статистический анализ, результаты которого в дальнейшем высылаются в каждую лабораторию, и их персонал информируется о качестве результатов.

На основании полученных отчетов можно вычислить смещение по следующей формуле:

$$B = \frac{\text{результат лаборатории} - \text{результат группы сравнения}}{\text{результат группы сравнения}} \times 100\%$$

При выборе надлежащей программы внешней оценки качества следует учитывать такие особенности, как наличие адекватной группы сравнения; использование контрольного материала наивысшего качества; частота проведения исследований; опытность персонала службы поддержки; быстрое получение отчетов.

Приведенные формулы позволяют легко самостоятельно рассчитать статистические параметры, а главное – понимать и интерпретировать полученные результаты.

■ СИСТЕМА ПРАВИЛ ВЕСТГАРДА

В 1981 г. доктор Джеймс О. Вестгард предложил систему оценки контроля качества лабораторных исследований, основанную на принципах статистики и предназначенную для принятия решения о том, «в контроле ли система» [3]. Эта система заключается в применении 6 контрольных правил, которые описываются как N_L , где N – количество необходимых наблюдений, L – статистический предел для оценки результатов этих наблюдений.

В соответствии с этим правилом 1_{2S} обозначает, что результат одного контрольного измерения превышает контрольные границы среднего значения $\pm 2S$. Данное правило

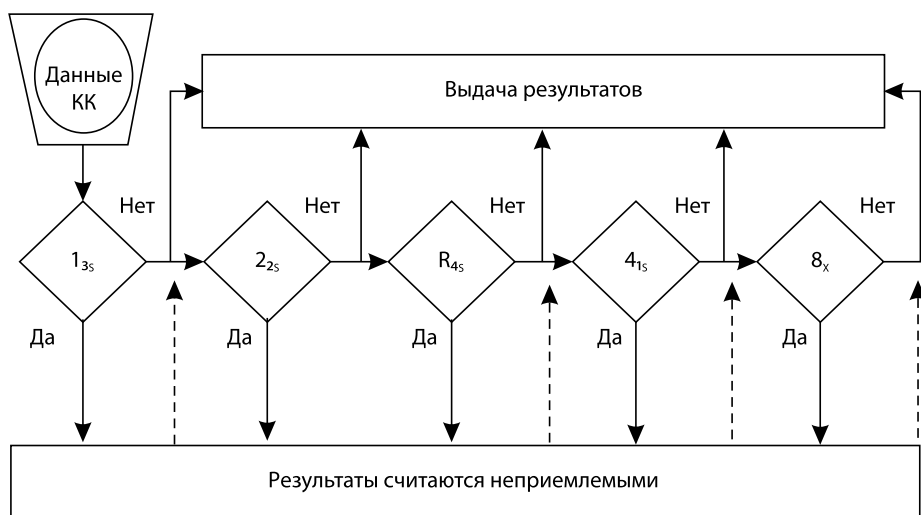


Рис. 1. Применение контрольных правил Вестгарда

Fig. 1. Application of Westgard's control rules

используется как предупредительное. Оно считается нарушенным, когда результат одного контрольного измерения вышел за пределы $\pm 2S$.

Для применения правил Вестгарда необходимо исследовать в каждой аналитической серии две пробы контрольного биологического материала и воспользоваться алгоритмом, представленным на рис. 1.

Учитывая современные технологии и возможности анализаторов, использовать предупредительное контрольное правило 2S не рекомендуется. Сейчас нужно проверять все правила.

Правило 1_{3s} обозначает, что результат одного контрольного измерения превышает контрольные границы среднего значения $\pm 3S$. Это правило позволяет обнаружить случайную ошибку. Аналитическая серия бракуется, когда один контрольный результат превышает контрольные границы среднего значения $\pm 3S$.

Правило 2_{2s} выявляет систематическую ошибку. Аналитическая серия бракуется, когда результаты двух последовательных контрольных измерений выходят за контрольные границы среднего значения $\pm 2S$. Это правило может применяться к результатам, полученным как в одной аналитической серии с двумя уровнями контролей, так и к разным аналитическим сериям.

Правило R_{4s} обозначает разницу между двумя последовательными измерениями, равную $4S$, т. е. результат одного контрольного измерения в группе превышает среднее значение на 2 стандартных отклонения ($+2S$), а другой результат вышел за контрольные границы $-2S$. Это правило позволяет выявить только случайную ошибку и применяется только в пределах одной аналитической серии. В этом случае аналитическая серия бракуется.

Правило 4_{1s} свидетельствует о том, что результаты четырех последовательных контрольных измерений превышают среднее значение либо на $+1S$, либо на $-1S$.



Это правило выявляет систематическую ошибку. Аналитическая серия при этом бракуется.

Правило 10_x говорит о том, что результаты десяти последовательных контрольных измерений локализуются на одной стороне от среднего значения. Правило может применяться как для одного уровня контрольного материала, так и для разных уровней. При его обнаружении аналитическая серия бракуется.

Если серия признана неприемлемой, проведение анализа необходимо приостановить, выявить и устранить причины возникновения повышенных погрешностей.

■ ВЫБОР ТРЕБОВАНИЙ К АНАЛИТИЧЕСКОМУ КАЧЕСТВУ

В последние годы технологии лабораторно-диагностических исследований претерпели существенные изменения, связанные в основном с достаточно широким внедрением в практику автоматических анализаторов ведущих мировых производителей. Доля ручного труда сократилось многократно. Лаборатория из «мастерской ремесленника» превратилась в настоящее производство, к которому в значительной мере стали применимы методы управления, используемые в промышленности, в первую очередь это коснулось обеспечения качества [4].

С 90-х годов прошедшего столетия в клинических лабораториях начали успешно использовать Систему комплексного управления качеством (Total Quality Management (TQM)), ориентированную на требования потребителя и рассматриваемую в качестве основного механизма достижения желаемого качества процессов производства.

Исторически концепция TQM возникла на основе идей лидеров в области управления качеством промышленного производства второй половины 50-х годов двадцатого столетия. Так, Эдвард Деминг (Edwards Deming), которого многие считают отцом управления качеством, описал «систему» качества как «ряд функций или действий в организации, работающих совместно для целей организации» [5].

Поскольку части системы взаимосвязаны, то для поддержания баланса всех частей требуется управление ими, от которого во многом зависит оптимизация всей

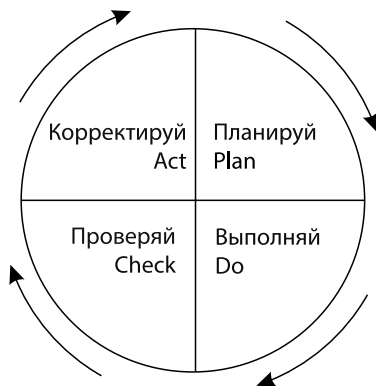


Рис. 2. Цикл Эдварда Деминга, или цикл PDCA
Fig. 2. Edward Deming cycle or PDCA cycle

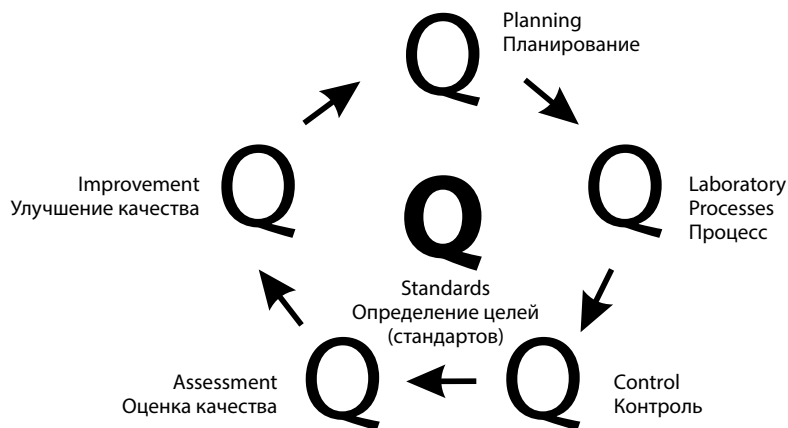


Рис. 3. Комплексное управление качеством лабораторных процессов
Fig. 3. Total Quality Management for Laboratory Processes

системы. В своих работах он предложил модель системы управления качеством, известную как цикл: планирование – выполнение – проверка – корректировка (Plan – Do – Check – Act (PDCA)). Такой цикл воплощает в себе принципы научного исследования и объективного принятия решений и обеспечивает фундаментальное руководство по созданию и структурированию Системы управления качеством (рис. 2).

Однако для эффективного управления процессом лабораторного тестирования эту модель необходимо адаптировать, расширить и детализировать [3].

Наиболее успешную адаптацию модели Деминга для медицинских лабораторий разработал Д. Вестгард [6]. Она известна как модель TQM (Total Quality Management) Вестгарда, или цикл Q. В этой модели цикл PDCA Деминга расширен за счет включения в него компонента «Оценка качества» (Quality Assessment (QA)), а также центрального фокусирования на целях (стандартах) качества (Quality Standards (QS)), как это и показано на рис. 3.

Фокусировка на целях (стандартах) качества делает качество ориентированным на пользователя и клиента, измеряемым и, следовательно, объективно управляемым.

На рисунке указана последовательность выполнения этапов создания аналитического качества:

- 1) создание аналитического качества начинают с определения целей (стандартов) качества (QS). Это важный этап, поскольку цели качества ориентируют всю систему TQM на пользователя и клиента, а также делают аналитическое качество измеряемым и, следовательно, объективно управляемым;
- 2) затем переходят к этапу планирования аналитического качества (QP). Планирование начинают с выбора метода (или аналитической системы), который основан на анализе его аппликационных, методологических и рабочих характеристик. После этого приступают к валидации или верификации выбранного метода или

аналитической системы. Выполнив валидацию или верификацию, на основании полученных валидационных характеристик метода или аналитической системы планируют их аналитическое качество;

- 3) далее на этапе QLP создают стандартные операционные процедуры (СОП), относящиеся к аналитическому качеству. Прежде всего это СОП по калибровкам методов и их верификации, а также техническому обслуживанию аналитической системы;
- 4) затем переходят к контролю качества (QC), в ходе которого, используя запланированные процедуры статистического контроля качества (СКК), выполняют ежедневный мониторинг созданной системы аналитического качества;
- 5) далее идет оценка качества (Quality Assessment (QA)), которая включает процедуры «время оборота теста», «подготовка пациента к исследованиям», «доставка образцов в лабораторию» и «отправка результатов тестирования в клинику», мониторинг которых осуществляется посредством широких мероприятий оценки качества (QA);
- 6) наконец, последний этап – улучшение качества (Quality Improvement (QI)), который служит для определения основных причин или источников проблем [3].

Подводя итоги данной модели, заметим, что для создания и объективного управления аналитическим качеством КДЛ должна сначала определить его параметры в количественном формате определения целей (стандартов) качества (QS), которые являются «дирижером» не только процесса создания аналитического качества, но и его контроля в системе TQM.

В историческом плане дискуссия относительно стандартов аналитического качества ведется очень давно.

В 1976 г. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists (CAP)) организовала конференцию, посвященную аналитическим целям (стандартам) качества. На этой конференции Д.О. Вестгард предложил концепцию «общей аналитической ошибки» (TE), а также применение «допустимой общей аналитической ошибки» (Allowable Biologic Total Error (TEa)) как лучшего способа определения требуемого качества лабораторного теста [7].

Большинство сотрудников лабораторий не знают требований к аналитическому качеству в формате общей допустимой ошибки для своих тестов, причем многие предполагают, что их даже и не нужно знать [2].

Во многих странах величина предельно допустимой ошибки регулируется государственными органами. В США в первую очередь лаборатории опираются на требования регулируемых правительством США стандартов (Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)). Примерно для 80 аналитов CLIA дает специфические требования к качеству. Для других аналитов требования к качеству обеспечивают программы профицитного тестирования или программы внешнего контроля качества [2].

Довольно часто для лаборатории трудно выбрать требования к качеству. Ключевая проблема здесь очевидна: как установить требования к аналитическому качеству? Для этого следует воспользоваться предложенными экспертами во время первой стратегической конференции EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) в 2014 г. тремя независимыми моделями для таких требований [8]:

- 1) модель, основанная на влиянии аналитического качества на клинические исходы;
- 2) модель, основанная на компонентах биологической вариации аналита;
- 3) модель, основанная на текущем уровне качества («state-of-the-art» – достигнутый уровень аналитического качества).

Модель «клинические исходы»

Модель «клинические исходы» рационально использовать для аналитов, которые играют центральную, четко установленную роль в принятии решений в конкретной клинической ситуации. Результаты таких лабораторных исследований используются для подтверждения принятия решения, и на их основе меняется тактика ведения пациента. Эта модель предпочтительна для аналитов, играющих ведущую роль в конкретной клинической задаче, когда для диагностики, скрининга и/или мониторинга установлены уровни принятия решения. Такая модель не принимает во внимание ни биологическую вариацию аналитов, ни аналитические характеристики лабораторных методов, поэтому часто требования к качеству, предъявляемые клиницистами, могут быть недостижимыми на некоторых существующих аналитических системах [1].

Лабораторные показатели, для которых рекомендовано устанавливать требования к аналитическому качеству согласно данной модели, – гликированный гемоглобин, холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды, глюкоза, альбумин, тропонин, тиреотропный гормон, гемоглобин, тромбоциты, нейтрофилы.

Рассмотрим применение данной модели на примерах:

1. В 1995 г. Международной федерацией клинической химии (IFCC) в связи с высокой клинико-диагностической значимостью определения HbA1c была создана рабочая группа по стандартизации HbA1c, а в 1996 г. утверждена программа по стандартизации его измерения (NGSP). В рамках программы ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и капиллярный электрофорез были приняты в качестве эталонных методов сравнения при определении HbA1c. При этом все основные производители тестов определения HbA1c могут участвовать в программе сертификации NGSP/IFCC с ежегодным подтверждением полученного сертификата. Основные требования NGSP, установленные к методу определения HbA1c, – долгосрочный коэффициент вариации (CV) по данным внутрилабораторного контроля качества не более 2%, межлабораторный CV <3,5%. В качестве значения для предельной общей допустимой ошибки (TEa) используется величина 6% [9, 10].
2. Национальной образовательной программой по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP) установлены цели аналитического качества для измерений липидов и основных липопротеинов. Поскольку данные показатели играют «центральную» роль в определении сердечно-сосудистых рисков, то существуют четко определенные уровни принятия решений и индикаторы, связанные с терапией гиперхолестеринемии. Так, при исследовании ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов цели для общей допустимой ошибки (TEa) данных аналитов составляют 8,9%, 13%, 12% и 15% соответственно.

Такие же требования есть и для других аналитов из группы «Клинические исходы». Искать подобные требования необходимо в специализированных базах данных,

которые постоянно пересматриваются. Наиболее известными из них являются Национальная образовательная программа по холестерину (США; National Cholesterol Education Program – NCEP), Национальная академия клинической биохимии (США; US National Academy of Clinical Biochemistry – NACB), Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association – ADA), Рабочая группа Европейского комитета по испытаниям реагентов и аналитических систем в сфере лабораторной медицины (European Group for the Evaluation of Reagents and Analytical Systems in Laboratory Medicine – EGE-Lab).

Модель на основе биологической вариации

Для формирования требований к аналитическому качеству можно использовать и величины компонентов биологической вариации. Модель биологической вариации применяется в случаях, когда лабораторный показатель не играет ведущей роли в течении конкретного заболевания или клинической ситуации, но его концентрация достаточно постоянна. Эксперты предлагают использовать данную модель прежде всего для мониторинга терапии, течения и прогноза заболевания. Преимущество этой модели – в возможности использования ее для многих лабораторных тестов, для которых установлены значения биологической вариации (БВ), основанные на популяционных данных. Такой подход лучше всего применим к анализам, которые находятся под строгим гомеостатическим контролем.

Данная модель особенно подходит для электролитов и минералов плазмы крови (натрий, калий, хлориды, бикарбонаты, кальций, магний, неорганические фосфаты), а также для креатинина, цистатина С, белка мочи и общего белка плазмы [8].

Доктор Кармен Рикос (dr. Carmen Ricos) с сотрудниками в 2000 г. представили постоянно обновляемую базу данных биологической вариации. В этой базе данных для более чем 300 различных анализатов представлены желаемые спецификации для предельно допустимых величин воспроизводимости и смещения, а также общей ошибки определения [11].

С ноября 2014 г. Европейская федерация лабораторной медицины (EFLM) в рамках проекта по изучению БВ EuBIVAS (The European Biological Variation Study) инициировала большую ревизию данных компонентов БВ. База данных доктора С. Рикос по-прежнему доступна на сайте <https://www.westgard.com> в разделе «Desirable Biological Variation Database specifications», но с 2014 г. закрыта для обновлений, взамен создается новая под контролем EFLM. Требования к качеству, установленные по данным этих исследований, более жесткие, что связано с тщательным статистическим анализом результатов исследований и стандартизацией их выполнения.

Для просмотра обновленной EFLM базы биологической вариации необходимо перейти на ее сайт (<https://www.eflm.eu/>) и выбрать вкладку EFLM Biological Variation Database. В результате поиска можно узнать данные биологической вариации в столбце «median CV estimate». В строке «Within-subject» будет находиться внутрииндивидуальный CV (CV_w или CV_i), в строке «Between-subject» – соответственно межиндивидуальный (групповой) CV (CV_b или CV_g).

Следует четко понимать разницу между коэффициентами внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариации.

При повторных измерениях одного и того же показателя у одного и того же человека результаты тестов не будут одинаковыми, а станут колебаться вокруг некоторой

величины, так называемой гомеостатической точки. Данные колебания обусловлены влиянием биологических ритмов, уровнем физической активности, питанием, приемом алкоголя, лекарств, курения и др. Эти изменения называются внутрииндивидуальной вариацией. Для большинства показателей индивидуальные колебания установлены и представлены в виде коэффициента внутрииндивидуальной вариации CVi. Таким образом, внутрииндивидуальная вариация отражает различия показателей одного и того же человека в зависимости от биологических ритмов и образа жизни.

Различие же показателей внутри определенной группы людей обусловлено факторами, характерными для популяции, объединенной расовыми, половыми, возрастными и другими признаками. Указанные факторы формируют пределы колебаний значений, присущие популяции здоровых людей, объединенных по определенному признаку (полу, возрасту и др.), с учетом влияния внешней среды. Для большинства показателей групповые колебания установлены и представлены в виде коэффициента межиндивидуальной (групповой) вариации CVg. Таким образом, групповая вариация отражает различия показателей популяции, объединенной по тому или иному признаку с учетом средовых и генетических факторов. Пределы групповой вариации аналита (CVg), как правило, шире пределов индивидуальной вариации (CVi).

Узнав на сайте EFLM коэффициенты CVi и CVg для определенного аналита, можно рассчитать следующие три показателя:

- 1) общую допустимую ошибку (TEa). Ее также называют общей допустимой биологической ошибкой (TEab);
- 2) воспроизводимость (Imprecision) – это не что иное, как максимальный, или предельно допустимый, CV;
- 3) смещение (Bias) – максимальное, или предельно допустимое, смещение.

Все эти три показателя (Imprecision, Bias и TEab) рассчитываются для 3 возможных уровней критериев к аналитическому качеству (минимального (пониженного), желательного (базового) и оптимального (повышенного)) на основании формул, приведенных в табл. 1. Естественно, все формулы будут усложняться от минимального уровня к оптимальному, с использованием понижающих коэффициентов (табл. 1) [1, 12].

Зная коэффициенты CVi и CVg, соответствующий выбранный уровень требований к аналитическому качеству, а также приведенные выше формулы, легко самостоятельно рассчитать требования к аналитическому качеству, понимая данный алгоритм.

Таблица 1
Формулы расчета показателей воспроизводимости, смещения и допустимой общей биологической ошибки на основе биологической вариации

Table 1
Formulas for calculating reproducibility, bias and acceptable total biological error based on biological variation

Показатель (%)	Минимальный уровень	Желаемый (базовый) уровень	Оптимальный уровень
CV =	$0,75 \times CVi$	$0,50 \times CVi$	$0,25 \times CVi$
Bias =	$0,37 \times \sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$	$0,25 \times \sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$	$0,125 \times \sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$
TEab =	$1,65 \times (0,75 \times CVi) + 0,375 \times \sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$	$1,65 \times (0,5 \times CVi) + 0,25 \times \sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$	$1,65 \times (0,25 \times CVi) + 0,125 \times \sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$

Например, при обращении к базе EFLM находим коэффициенты биологической вариации для глюкозы: внутрииндивидуальный – 5%, межиндивидуальный – 8,1%.

С применением приведенных формул рассчитываем предельно допустимые значения воспроизводимости, смещения и TEab для базового уровня требований к аналитическому качеству:

- $CV = 0,50 \times CV_i = 0,5 \times 5 = 2,5\%$;
- $Bias = 0,25 \times \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2} = 0,25 \times \sqrt{5^2 + 8,1^2} = 2,38\%$;
- $TEa = 1,65 \times (0,5 \times CV_i) + 0,25 \times \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2} = 1,65 \times (0,5 \times 5) + 0,25 \times \sqrt{5^2 + 8,1^2} = 6,5\%$.

Таким образом, судя по полученным данным, предельно допустимый CV при выборе базового уровня требований к исследованию глюкозы не должен превышать 2,5%, максимальное смещение не должно превышать 2,38%, а предельно допустимая ошибка измерения не должна превышать 6,5%.

Для минимального и оптимального уровней требований к аналитическому качеству расчеты аналогичные.

Модель, основанная на текущем уровне качества («state-of-the-art» – достигнутый уровень аналитического качества)

Очевидно, что на текущий момент для аналитов с крайне низкой биологической вариабельностью требования оказываются слишком жесткими и на данном этапе развития современных лабораторных технологий желаемого качества достичь не удастся.

Напротив, для показателей с выраженной внутрииндивидуальной вариацией (например, железо или билирубин) пределы приемлемости оказываются слишком широкими, а требования, соответственно, недопустимо мягкими. Кроме того, есть аналиты, для которых биологическая вариация не установлена (например, тромбиновое время). В таких случаях можно использовать модель, основанную на текущем уровне качества «state-of-the-art», отражающую действительное состояние уровня развития лабораторных технологий [12]. Ее применяют, когда первые две модели не могут быть использованы.

Для получения данных о состоянии уровня аналитического качества есть несколько подходов:

- высочайший уровень аналитических возможностей используемых технологий;
- аналитическое качество 20% (или другой доли) лучших лабораторий в национальных программах внешней оценки качества (ВОК);
- средний уровень аналитических возможностей, заявленных для этого теста наиболее популярными производителями.

В 2012 г. четыре программы внешней оценки качества (ВОК) Испании были положены в основу разработки рабочей группой единых минимальных требований к аналитическому качеству лабораторных исследований. Были проанализированы результаты участников 6 циклов ВОК. На основании полученных данных ретроспективно установлены и опубликованы такие требования, которым соответствуют 95% лабораторий Испании [13]. Испанские требования не являются весьма жесткими и спокойно могут быть взяты за основу для старта использования требований к качеству.

Кроме того, существует несколько общенациональных систем ВОК, эксперты которых определяют требования к аналитическому качеству результатов лабораторных тестов. Наиболее известными из них являются:

- критерии профицитного тестирования CLIA (США), <http://www.westgard.com/clia.htm>;
- требования к величине допустимой общей аналитической ошибки определения аналитов Королевской коллегии патологов Австралазии (Royal College of Pathologists of Australasia – RCPA), <https://www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm>;
- требования к аналитическому качеству результатов лабораторного тестирования Федерального медицинского совета ФРГ (Richtlinien der Bundesärztekammer – RiliBÄK), <https://www.westgard.com/rilibak.htm>.

Подводя итоги вышеизложенного, важно отметить, что каждый аналит нужно закрепить лишь за одной из трех моделей. На основе выбранной модели лаборатории устанавливают требования к аналитическому качеству для каждого аналита. Причем неправильно будет установить всем лабораториям универсальные требования общей допустимой ошибки. Это связано с разными возможностями лабораторий как по аналитическому оборудованию, так и по условиям хранения, логистики, обслуживанию, профессионализму сотрудников и многому другому.

Универсальные требования не позволят сильным лабораториям развиваться, т. к. они быстро смогут достигнуть оптимального качества и в итоге будут «топтаться на одном месте». Лаборатории с худшими возможностями при использовании универсальных требований, возможно, не смогут их достигнуть и потеряют интерес в управлении качеством. Поэтому, исходя из выбора одной из трех моделей, каждая лаборатория сможет установить требования в зависимости от своих возможностей.

Если же для аналита не установлены требования к аналитическому качеству в формате общей допустимой ошибки, эксперты предлагают два подхода:

- 1) разработка собственных данных по влиянию на клинические исходы, хотя, конечно, такой подход очень трудоемкий и не под силу всем лабораториям;
- 2) использование промежуточного CV, установленного производителем аналитической системы, в качестве CV максимального.

Общая допустимая аналитическая ошибка (TE_a) и общая аналитическая ошибка (TE)

При управлении качеством лабораторных исследований очень важно понимать разницу между допустимой общей аналитической ошибкой (TE_a) и достигнутой лабораторией общей аналитической ошибкой (TE). Идет постоянная путаница при использовании данных понятий.

Общая допустимая ошибка (TE_a) – добавляется буква «а» (allowable – «допустимая») – это максимальная допустимая ошибка. Она зависит от одной из трех выбранных моделей требований к качеству и рассчитывается с учетом коэффициентов индивидуальной биологической вариации (CV_i) и групповой биологической вариации (CV_g) определенного аналита. Данные по такой ошибке представлены в специальных источниках [1].

Общая аналитическая ошибка TE – это достигнутая лабораторией общая аналитическая ошибка. Данная ошибка высчитывается в лаборатории по специальной формуле из собственных данных.

TE определяет суммарный эффект случайной (Random Error (RE)) и систематической (Systematic Error (SE)) ошибок на результат измерения концентрации исследуемого аналита (рис. 4). Такая общая аналитическая ошибка отражает ситуацию «худшего случая», то есть степень некорректности результата теста, возникающей

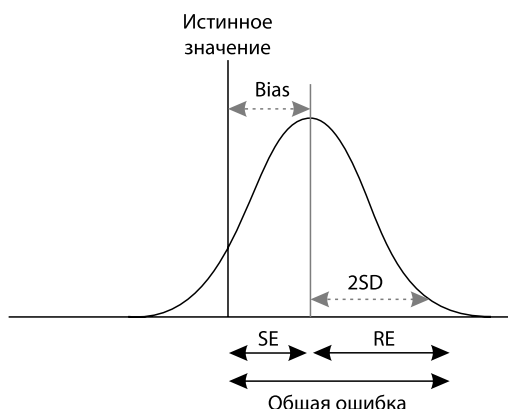


Рис. 4. Общая аналитическая ошибка (TE)
Fig. 4. Total analytical error (TE)

вследствие комбинированного воздействия на него как RE, так и SE. RE, или случайная ошибка, выражается в виде коэффициента вариации (CV), а SE, или систематическая ошибка, выражается в виде смещения Bias (B) [1, 12].

Таким образом, общая аналитическая ошибка TE рассчитывается по следующей формуле:

$$TE (\%) = B + Z \times CV,$$

где B (%) – смещение (худшее за период наблюдения);

CV (%) – промежуточный (долгосрочный) коэффициент вариации (худший за период наблюдения);

Z – квантиль нормального распределения для определенного уровня значимости. Чаще всего используется значение Z, равное 1,65, соответствующее одностороннему распределению с вероятностью 95%.

TE рассматривается как сумма допустимой систематической ошибки (Bias) и допустимой случайной ошибки (RE), умноженной на 1,65, то есть на Z-значение, обеспечивающее 95%-ный односторонний доверительный интервал для RE. Величина аналитического смещения (Bias) равна разности между «истинной» концентрацией аналита и его средним значением.

■ СИСТЕМА «ШЕСТЬ СИГМ» И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Система «Шесть сигм» – это известная система менеджмента качества, возможно, самая известная из всех, применяемых вне системы здравоохранения, как инновационный продукт компаний «Дженерал Электрик» (General Electric) и «Моторола» (Motorola) [14].

Метод «шести сигм» долгое время применялся для контроля качества в промышленном производстве, затем на вооружение его взяли авиакомпании, а за ними и некоторые другие отрасли.

Настоящей революцией стала адаптация «шести сигм» к современной лабораторной диагностике, реализованная Джеймсом Вестгардом. Сегодня «мультиправила Вестгарда», основанные на методе «шести сигм», являются главным отраслевым стандартом качества лабораторной диагностики во всем мире. Данная концепция позволяет измерить уровень качества всего процесса лабораторного исследования.

Специалистам клинической лабораторной диагностики следует понимать, что сигма, характеризующая среднеквадратическое отклонение, и сигма в системе «Шесть сигм» – это совершенно разные вещи и они не имеют между собой ничего общего.

У процесса, работающего на уровне «шести сигм», характерном для мирового класса уровня качества, приблизительно будет наблюдаться три дефекта на миллион возможностей (табл. 2).

Количество брака принято измерять в количестве дефектов на миллион возможностей (DPMO – defects per million opportunities). Применительно к лабораторной диагностике DPMO – это количество неправильных результатов из миллиона проведенных исследований.

Таблица 2
Число дефектов на миллион проведенных исследований в зависимости от значения сигмы
Table 2
Number of defects per million tests performed as a function of sigma value

Количество сигм	Количество дефектов на миллион проведенных исследований	% дефектов
1	697 672	69,8
2	308 770	30,9
3	66 811	6,7
4	6210	0,6
5	233	0,02
6	3,4	0,0003

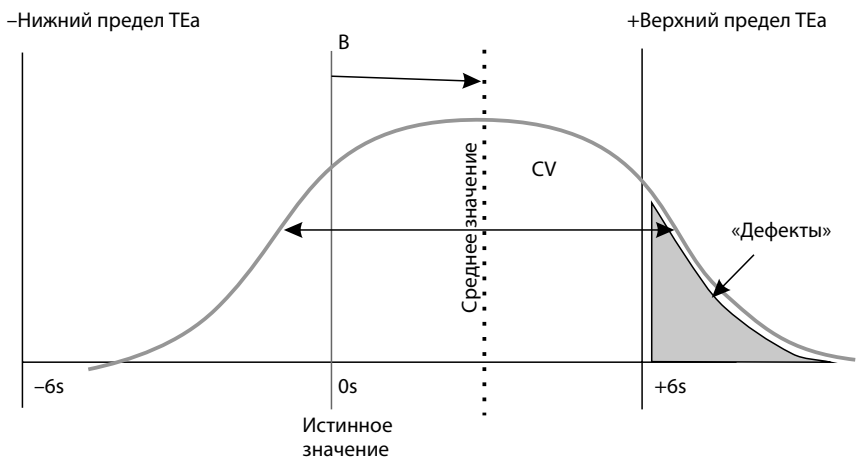


Рис. 5. Графическое изображение TEa
Fig. 5. Graphic representation of TEa

Процесс может превышать шесть сигм, но, когда способность процесса падает ниже трех сигм, он считается нестабильным.

При достижении значения критерия, равного шести сигмам, на один миллион в среднем выпадает всего три дефекта. Данный показатель считается очень хорошим, и именно от этой цифры метод и получил свое название. При достижении значения критерия, равного пяти сигмам, на один миллион в среднем выпадает 233 дефекта, и так далее.

Например, известно, что эффективность безопасности авиалиний составляет более шести сигм с уровнем дефектов, равным только 1,5 на миллион перелетов, в то время как эффективность процесса доставки багажа работает в авиакомпаниях США на уровне только 4,1 сигмы, поскольку приблизительно 1% багажа теряется или перемещается не по назначению, а в авиалиниях США процесс доставки багажа работает только на 2,3 сигмы, поскольку примерно 30% всех доставок багажа происходит с опозданием, что объясняет практически постоянные жалобы клиентов [2].

Для того чтобы получить заветные 6 сигм, лаборатория должна добиться такой дисперсии (разброса) для процесса, чтобы ± 6 сигм уложилось в интервале от нижнего предела приемлемости качества до верхнего. В медицинской лаборатории допустимые пределы лучше всего выражать в виде общей допустимой ошибки определения аналита (TEa) [14, 15].

Если образец измеряется очень много раз, то, естественно, получается много разных результатов, которые будут группироваться вокруг среднего значения и образуют кривую нормального распределения (рис. 5).

TEa – это предельно допустимое отклонение от истинного значения в обе стороны, а B (Bias) – это смещение полученного на практике среднего от истинного значения. Те результаты измерений, которые попали в диапазон истинного значения $\pm$ TEa, считаются правильными, а те измерения, которые выпали за этот диапазон, – ошибочными (на рисунке обозначены серым цветом) [2].

Для подсчета количества сигм используется формула $\text{Sigma} = (\text{TEa} - [\text{Bias}]) / \text{CV}$, где TEa – общая допустимая аналитическая ошибка (%), Bias – систематическая погрешность (%), CV – долгосрочный коэффициент вариации за период наблюдений (%).

Долгосрочный CV (%) лаборатория вычисляет, анализируя контрольные материалы для внутрилабораторного контроля качества (не менее 20 измерений в разных сериях – чем больше, тем лучше).

Bias (%) – это смещение относительно истинного значения. Чаще всего для получения Bias используются международные программы внешней оценки качества и программы межлабораторного сличения на основе внутренних контролей.

Очевидно, что при использовании для ведения внутрилабораторного контроля качества двух (или трех) уровней контрольного материала для каждого аналита будут получены два (или, соответственно, три) CV. Аналогичной будет ситуация и с определением Bias. Естественно, возникает вопрос: какие именно значения этих параметров следует использовать для расчета количества сигм? Эксперты советуют два варианта [16, 17]:

- 1) использовать CV и B для концентраций, лежащих в зоне принятия диагностического решения, т. к. именно в этой зоне цена ошибки наиболее высока;
- 2) использовать так называемый наихудший сценарий, т. е. максимальные значения CV и B.

Проверка изложенной теории на практике – на примере расчета количества сигм для глюкозы

Чтобы было понятнее и нагляднее, рассмотрим следующий пример. Допустим, лаборатория определила предельно допустимую ошибку для измерения концентрации глюкозы как 6,5%, учитывая данные индивидуальной и групповой биологической вариации при выборе базового уровня модели биологической вариации.

На основании результатов внутрилабораторного контроля был вычислен коэффициент вариации – 1,25%. Это долгосрочный CV на основе 50 измерений. Для расчета был использован подход «от наихудшего», т. е. рассматривали наибольшие величины CV лаборатории, полученные при обработке данных разных уровней контрольного материала.

Из результатов оценки внешнего контроля стало известно смещение (Bias) – 1,4%. По аналогии с CV был выбран наихудший Bias.

Используя формулу вычисления сигмы, устанавливаем показатель сигматрии для глюкозы в данной лаборатории: $\text{Sigma} = (\text{TEa} - [\text{Bias}]) / \text{CV}$; $\text{Sigma} = (6,5 - [1,4]) / 1,25 = 4$.

Таким образом, лаборатория выполняет данное исследование на уровне 4 сигм, что является приемлемым, так как DPMO при такой сигме равно 6210, что соответствует 0,6%. Но сотрудникам лаборатории все равно в этом случае следует приложить все усилия, чтобы в дальнейшем улучшить качество исследования глюкозы.

Таким образом, показатель сигматрии является критерием качества и хорошо применим в лабораторной диагностике. Чем он больше, тем меньше лаборатория выдает неправильных результатов по данному тесту.

Оценка для «проблемных» аналитов

Если аналитам присуща крайне низкая биологическая вариабельность либо слишком широкая внутрииндивидуальная вариация, для них необходимо обдуманно применять модель на основе биологической вариации. Данная модель предусматривает возможность установить как минимальные требования, так и оптимальные, самые жесткие требования.

Согласно трехуровневой модели сначала следует установить требования для желательного (базового) уровня и оценить полученные значения сигматрии.

При значениях сигмы в пределах от 4 до 6 следует продолжать придерживаться базовых требований при оценке качества.

Если количество сигм на базовом уровне получается больше 6, необходимо перейти на оптимальный уровень и провести расчеты заново. Для тех показателей, для которых после пересчета количество сигм оказалось больше 4, надлежит оставаться на данном оптимальном уровне. И затем в повседневной работе стараться удерживать качество определения таких показателей на данном достигнутом уровне. Для тех же аналитов, для которых после пересчета величина сигмы стала меньше 4, необходимо оставаться на прежнем, базовом уровне.

В случае если при использовании уравнений базового уровня для каких-то показателей количество сигм оказалось менее 4, необходимо перейти к минимальным требованиям и провести новые расчеты сигмы, но уже по формулам, соответствующим данному уровню. Если количество сигм в этом случае оказывается более 4, следует в дальнейшем применять минимальные требования к качеству для данных

аналитов. Но следует задуматься, как улучшить качество таких исследований, чтобы в дальнейшем вернуться к базовым требованиям.

Если же после использования минимальных требований остаются аналиты с количеством сигм меньше 4, то для них необходимо устанавливать требования к качеству, основанные на модели текущего уровня качества («state-of-the-art»). Кроме того, при получении таких показателей необходимо более тщательно разбираться в ситуации и обязательно подключать нестатистический контроль для анализа сложившейся проблемы. Возможно, в таких случаях следует стандартизировать техническое и пользовательское обслуживание, оптимизировать калибровку, улучшить условия хранения реагентов и калибраторов либо дополнительно обучить персонал. В некоторых случаях, когда, несмотря на все предпринятые меры, проблемы не решаются, необходимо сменить методику исследования.

Планирование качества с применением концепции «шести сигм»

В зависимости от показателя сигмаметрии для каждого теста можно изменить правила проведения внутреннего контроля качества.

Для тестов, у которых показатели сигмаметрии достаточно высокие, требования по контролю качества могут быть ослаблены, так как точность измерения, которую предполагает подход, использующий «классические» правила Вестгарда, является избыточной. В таких случаях можно применять правила Вестгарда, предполагающие использование сигмаметрии, – Westgard Sigma Rules™ [16, 17].

Правила применения сигмаметрии при проведении контроля качества по двум уровням представлены на рис. 6.

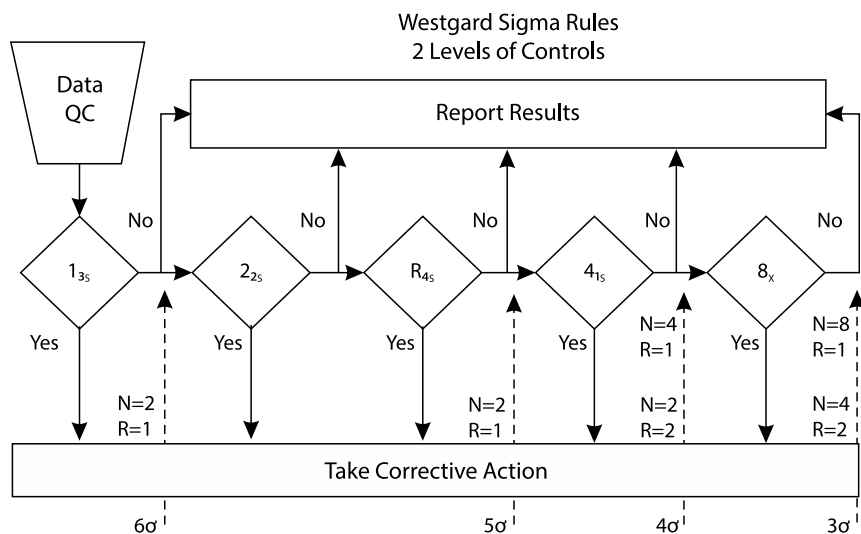


Рис. 6. Правила Вестгарда с использованием сигмаметрии
Fig. 6. Westgard rules using sigmametry

Таблица 3
Выбор правил Вестгарда в зависимости от уровня сигмы
Table 3
The choice of Westgard rules depending on the level of sigma

Значение сигмы	Число уровней контрольного материала	Количество измерений контрольного материала в аналитическую серию	Правила Westgard
6	2	1	1_{3s}
5	2	1	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$
4	4 контроля за одно измерение или 2 контроля, измеряемых 2 раза		$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$
<4	4 контроля, измеряемых 2 раза, или 2 контроля, измеряемых 4 раза		$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x$

На данной схеме нет всем привычного и «любимого» правила 1_{2s} , так как это предупредительное правило, а не правило отклонения серии.

Как можно заметить из схемы, при показателе сигматрии для теста, равном 6 сигмам и более, достаточно только следить, чтобы контроль не выходил за пределы 3_s , так как в таком случае система находится под контролем и можно спокойно выдавать результаты пациентам.

В случае если показатели сигматрии достаточно высоки, то можно уменьшить как количество уровней контрольных материалов, так и частоту проведения внутрилабораторного контроля качества.

Но в то же время, если показатели сигматрии не так хороши, как хотелось бы, следует ужесточить требования к проведению внутрилабораторного контроля.

Для практических целей, а именно для выбора контрольных правил в зависимости от уровня сигмы, можно воспользоваться табл. 3.

Так, если значения сигмы:

- меньше 4, то необходимо усилить контроль за счет использования контрольных материалов четырех уровней два раза в аналитической серии или двух уровней четыре раза в аналитической серии с использованием контрольных правил Westgard $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x$;
- от 4 до 5, то необходимо усилить контроль за счет использования контрольных материалов четырех уровней один раз в аналитической серии или двух уровней два раза в аналитической серии с использованием контрольных правил Westgard $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$;
- от 5 до 6, то для повышения качества проведения необходимо использовать два уровня контрольного материала один раз в день, используя для данных показателей контрольные правила Westgard $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$;
- больше 6, то для проведения внутрилабораторного контроля качества необходимо использовать два уровня контрольного материала один раз в день, используя одно контрольное правило 1_{3s} [18].

Такой подход продлевает «жизнь» лота реагентов и облегчает работу сотрудников лаборатории, сберегая их рабочее время и освобождая от решения не представляющих опасности проблем. Кроме того, за счет снижения количества повторных измерений и калибровок, а также ненужных замен реагентов имеет место и экономия финансовых средств – вследствие снижения потребления реактивов и калибровочных материалов [18].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность установки требований к качеству связана с высокой клинической значимостью лабораторных исследований. Каждый анализ нужно закрепить за одной из трех моделей требований к качеству лабораторных исследований.

На основе выбранной модели лаборатории устанавливают требования к аналитическому качеству для каждого анализа. Причем неправильно будет установить всем лабораториям универсальные требования общей допустимой ошибки. Это связано с разными возможностями лаборатории как по аналитическому оборудованию, так и по условиям хранения, логистике, обслуживанию, профессионализму сотрудников и многому другому. Универсальные требования не позволяют «сильным» лабораториям развиваться, т. к. они быстро смогут достигнуть оптимального качества и в итоге будут «топтаться на одном месте». Лаборатории с худшими возможностями при использовании универсальных требований, возможно, не смогут их достигнуть и потеряют интерес к управлению качеством. Поэтому благодаря данной модели каждая лаборатория может установить требования в зависимости от своих возможностей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aref'yeva I.A., Fedorova M.M., Moshkin A.V. (2013) *Analytical quality planning for quantitative laboratory studies using commercial control materials. Guidelines*. Moscow: Triada. (in Russian)
2. Westgard S. (2020) *Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes, Abbott Laboratories*. ADD-00058830.
3. Westgard James O. (2016) *Basic QC Practices, 4th EDITION, Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories*.
4. Aref'yeva I.A., Moshkin A.V. (2006) The concept of "Six Sigma" in relation to the assessment of the quality of laboratory research. *Laboratory*, no 4, pp. 14–16.
5. Nilsson Orsini J. (2013) *The Essential Deming: Leadership Principles from the Father of Quality W, Edwards Deming*. Mc-Graw Hill.
6. Westgard J.O., Burnett R.W., Bowers G.N. (1990) Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous improvement of quality. *Clinical Chemistry*, vol. 36, pp. 1712–1716.
7. Franklin R. (1979) Analytical Goals in Clinical Chemistry: Their Relationship to Medical Care. *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 71, no 6, pp. 624–630. doi: 10.1093/ajcp/71.6.624
8. Geriotti F., Fernandez-Calle P., Klee G.G., Nordin G., Sandberg G., Streichert S. (2017) Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med*, no 2, pp. 189–194. doi: 10.1515/cclm-2016-0091
9. *NGSP Harmonizing Hemoglobin A1c Testing. Protocol*. Updated January 2019. Available at: <https://www.ngsp.org/docs/Protocol.pdf> (accessed 20 January 2020).
10. Westgard S.A., Bayat H., Westgard J.O. (2018) Selecting a Risk-Based SQC Procedure for a HbA1c Total QC Plan. *Journal of Diabetes Science and Technology*, no 4, pp. 780–785. Available at: <https://doi.org/10.1177/19322968177294> (accessed 20 January 2020).
11. Ricos C., Alvarez V., Cava F., Garcia-Lario J.V., Hernandez A., Jimenez C.V., Minchinela J., Perich C., Simon M. (2008) *Desirable specifications for Total Error, Imprecision and Bias derived from Biologic Variation*. Available at: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (accessed 12 December 2008).
12. Westgard J.O., Westgard S.A. *Total Analytic Error From Concept to Application*. Source: Clinical Laboratory News. Available at: <https://www.aacc.org/cln/articles/2013/september/total-analytic-error>
13. Blázquez R., Prada E., Ricos C., Gutiérrez-Bassini G., Moranchó J., Salas Á., Jou J.M., Ramón F. (2015) Consensus minimum analytical performance specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers. *Revista de Calidad Asistencial*, vol. 30, no 6, pp. 341–343. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cali.2015.06.006>
14. Westgard J.O. (2006) *Six Sigma QC Design and Control, 2nd Edition, Madison WI*. Westgard QC.
15. Westgard J.O., Westgard S.A. (2006) The Quality of Laboratory Testing Today: An assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the criteria for acceptable performance. *Am J Clin Pathol*, vol. 125, pp. 343–354. Available at: <https://doi.org/10.1309/V50H4FRVWVX12C79> (accessed 20 January 2020).
16. Westgard S. *From Method Validation to Six Sigma: Translating Method Performance Claims into Sigma Metrics*. Available at: <https://www.westgard.com/six-sigma-calculators.htm>
17. Breugelmans J., Wauters A. (2006) *Review of Internal Quality Control System for Routine Chemistry Testing Using OPSpecs Charts and Sigma Metrics*. Paper presented at the International Conference «Quality in the Spotlight», March 20–21, 2006.
18. Westgard J.O., Westgard S.A. (2014) *Introducing Westgard Sigma Rules™*. September 2014. Available at: <https://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm>