



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.009>



Кулаковский А.Ю.¹✉, Кашаканова Н.М.¹, Федорова А.Ю.¹, Салимов ЭЛ.²,
Васильева И.В.³

¹ Централизованная лабораторно-диагностическая служба Клинического центра
Сеченовского университета, Москва, Россия

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского
университета, Москва, Россия

³ Институт цифрового биодизайна и моделирования живых систем Сеченовского
университета, Москва, Россия

Верификация прецизионности количественных методик в КЛД: практические аспекты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кулаковский А.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Кашаканова Н.М., Федорова А.Ю., Васильева И.В.; редактирование, сбор материала, написание текста – Салимов ЭЛ.

Подана: 04.07.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: kulakovskiy_a_yu@staff.sechenov.ru, kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru, fedorova_a_yu@staff.sechenov.ru,
salimov_e_l@staff.sechenov.ru, vasileva_i_v@staff.sechenov.ru

Резюме

В статье рассматриваются практические аспекты верификации прецизионности количественных методик измерения в клинической лабораторной диагностике (КЛД). Верификация методик измерения является критически важным этапом обеспечения качества лабораторных исследований. Процесс направлен на подтверждение того, что методика, используемая для измерения определенных параметров, соответствует установленным требованиям и стандартам, обеспечивая точные и надежные результаты. Статья описывает этапы верификации, включая выбор образцов, проведение измерений, анализ данных, выявление и обработку выбросов, а также расчет коэффициентов вариации. Адаптированы международные рекомендации CLSI EP15-A3 для практического применения в клинко-диагностической лаборатории. В случае недостижения заявленных производителем параметров предлагается использовать альтернативные критерии на основе биологической вариации и национальных стандартов.

Ключевые слова: верификация, прецизионность, контроль качества, клиническая лабораторная диагностика

Kulakovskiy A., Kashakanova N., Fedorova A., Salimov E., Vasilyeva I.

¹ Centralized laboratory and diagnostic service of the Clinical Center of Sechenov University, Moscow, Russia

² Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosov Sechenov University, Moscow, Russia

³ Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, Sechenov University, Moscow, Russia

Verification of Precision in Quantitative Methods in Clinical Laboratory Diagnostics: Practical Aspects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Andrey Yu. Kulakovskiy; the concept and design of research, editing, processing, writing text – Natalia M. Kashakanova, Alina Yu. Fedorova, Irina V. Vasilyeva; editing, collecting material, writing text – Emin L. Salimov.

Submitted: 04.07.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: kulakovskiy_a_yu@staff.sechenov.ru, kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru, fedorova_a_yu@staff.sechenov.ru, salimov_e_l@staff.sechenov.ru, vasileva_i_v@staff.sechenov.ru

Abstract

The article discusses the practical aspects of verifying the precision of quantitative measurement methods in clinical laboratory diagnostics. Verification of measurement methods is a critical step in ensuring the quality of laboratory tests. This process aims to confirm that the method used to measure specific parameters meets established requirements and standards, providing accurate and reliable results. The article describes the verification stages, including sample selection, measurement execution, data analysis, outlier detection and handling, and calculation of variation coefficients. International guidelines CLSI EP15-A3 have been adapted for practical application in a clinical diagnostic laboratory. In cases where the manufacturer's claimed parameters are not met, alternative criteria based on biological variation and national standards are suggested.

Keywords: verification, precision, quality control, clinical laboratory diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Прежде чем лаборатория может внедрить новую методику измерений для отчетности по результатам тестирования пациентов, она должна оценить аналитические характеристики методики. Обычно лаборатории определяют требуемые характеристики методики, а затем проверяют, что характеристики методики соответствуют указанным требованиям. Требования к характеристикам могут быть определены нормативными требованиями и/или требованиями клинической значимости.

Затем, если тест-система (внедряемая методика) имеет соответствующие аналитические характеристики, лаборатория может приступить к валидации или верификации этой методики перед внедрением ее в практику [1].



Валидация методики связана с вопросом, соответствует ли ее производительность установленным целям качества для предполагаемого медицинского применения. Верификация методики сосредоточена на том, соответствует ли производительность, наблюдаемая в лаборатории, заявленной производителем.

Верификация методики является менее строгой формой оценки производительности. Эксперименты требуют меньшего количества данных, но иногда более сложного их анализа. Предполагается, что заявленная производительность приемлема для предполагаемого медицинского применения, поэтому лаборатории необходимо только утвердить заявления производителя. Процесс верификации должен подтвердить, что метод работает как заявлено [2].

Верификация количественных методик измерения в клинической лаборатории представляет собой критически важный этап в обеспечении качества лабораторных исследований. Эта процедура направлена на подтверждение того, что методика, используемая для измерения определенных параметров, соответствует установленным требованиям и стандартам, а также обеспечивает точные и надежные результаты.

Верификация количественных методик измерения – это процесс оценки и документирования того, что конкретная методика, оборудование или процесс способны достичь ожидаемых результатов при конкретных условиях эксплуатации. В клинической лаборатории это включает подтверждение точности, прецизионности, специфичности, чувствительности, линейности и других параметров методики, которые важны для достоверности измерений.

Частой проблемой является выбор технических характеристик для верификации тест-системы, критерии приемлемости и способ экспериментального подтверждения процедуры [3].

В данной статье мы проводили анализ и адаптацию методик верификации точности (прецизионности).

Прецизионность (измерений) – степень близости согласования между показаниями или измеренными значениями величин, полученными при повторных измерениях одного и того же или аналогичных объектов в заданных условиях (JCGM 200:2012). Прецизионность обычно не представляется в виде числового значения, а выражается количественно в терминах непрецизионности – стандартного отклонения или коэффициента вариации результатов в наборе повторных измерений [4].

Также стоит упомянуть о повторяемости и условиях повторяемости.

Повторяемость (измерений) – прецизионность измерений в условиях повторяемости (JCGM 200:2012), в свою очередь, условиями повторяемости (измерений) являются условия измерений из набора условий, включающих одну и ту же методику измерений, тех же операторов, ту же измерительную систему, те же рабочие условия и то же местоположение, а также повторные измерения одного и того же или аналогичных объектов в течение короткого периода времени (JCGM 200:2012) [4].

■ МЕТОДЫ

Верификация – подтверждение истинности путем предоставления объективных доказательств того, что предусмотренные требования были выполнены [1].

Были проанализированы результаты работы рабочей группы Европейской федерации лабораторной медицины по аккредитации [5], мы пришли к выводу, что стоит

использовать международные рекомендации CLSI для проведения процедуры верификации прецизионности.

В своей работе мы опирались на CLSI EP15-A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias. Approved Guideline. Third Edition [6]. После анализа протокола и проведения верификации лаборатории перед нами возник вопрос о выборе критериев приемлемости, если лаборатория не достигает заявленных производителем тест-системы параметров.

Был проанализирован и адаптирован протокол расчета промежуточной прецизионности с использованием ANOVA-анализа [7], теста Граббса на выбросы [8] и расчета верхних верификационных интервалов.

Протокол верификации проводится в так называемых условиях промежуточной прецизионности, а именно в условиях, при которых результаты тестов или измерений получаются с использованием одной и той же методики измерений на идентичных тестируемых/измеряемых объектах в одном и том же испытательном или измерительном помещении, но при некоторых различных рабочих условиях (модифицировано из ISO 3534-2). Существует 4 элемента рабочих условий: время, калибровка, оператор и оборудование (ISO 3534-2) [9].

Мы считаем важным заметить, что приступать к процедурам верификации можно только после того, как все операторы (медицинские лабораторные техники, фельдшеры-лаборанты, врачи, биологи) пройдут период ознакомления с анализатором – время, предоставляемое операторам для того, чтобы они могли ознакомиться с особенностями эксплуатации прибора и методикой измерений и комфортно работать. Включение периода ознакомления в график верификационного исследования критически важно для получения достоверной оценки прецизионности. Если оператор не имел возможности для ознакомления, включая возможность выполнения измерений до начала выполнения протокола верификации, первые точки данных, полученные оператором, могут привести к тому, что лаборатория предположит, что тест-система имеет более высокий уровень nepřецизионности, чем это есть на самом деле.

Период ознакомления также является временем для проверки, что материалы контроля качества, которые лаборатория намеревается использовать для процедуры верификации, работают согласно ожиданиям [6].

Также прежде чем выбрать конкретную методику для измерения концентрации аналита и оценить ее производительность, лаборатория должна установить минимальные технические характеристики на основе клинических требований клиентов лаборатории или клиницистов [10, 11].

Верификация выполняется сравнением полученных лабораторией параметров прецизионности с заявленными производителем характеристиками тест-системы. Производится сравнение полученного коэффициента вариации для повторяемости или сходимости (CV_r, CV_r) и общего коэффициента вариации или воспроизводимости (CV_{WL}, CV_{WL}) с соответствующими коэффициентами вариации (σ_r, σ_r и σ_{WL}, σ_{WL}), полученными производителем тест-системы обычно в результате выполнения протокола CLSI EP05-A3 [12].

Дизайн процедуры верификации состоит из нескольких этапов.

Выбор образцов для измерения. Необходимы как минимум 2 разных уровня концентраций. Предпочтительно использовать индивидуальные образцы пациентов, их пулы или коммерческие материалы контроля качества, соответствующие тем,



которые использовались производителем для установления заявленных характеристик прецизионности. Образцы должны иметь разные концентрации измеряемого вещества, предпочтительно такие, которые представляют собой клинические точки принятия решений (пороги) или референсные пределы или просто попадать в нормальные и патологические диапазоны. Если цель состоит в том, чтобы подтвердить заявленные производителем характеристики на всем или большей части указанного интервала измерений, оптимальный выбор количества образцов и их концентраций будет зависеть от того, как изменяется nepřезизионность (другими словами, коэффициент вариации) по всему этому интервалу [6].

Непосредственно измерение выбранных образцов. В начале исследования производится калибровка методики согласно инструкциям производителя. Если прецизионные характеристики были получены в ходе нескольких циклов калибровки, рассмотрите возможность включения дополнительных калибровочных мероприятий в ходе исследования. Для каждого образца выполните 5 повторных измерений в 1 аналитической серии в течение 5 или более дней. Эти дни не обязательно должны быть последовательными календарными днями и не обязательно, чтобы все образцы обрабатывались в одних и тех же сериях или даже в одни и те же дни. В начале каждой аналитической серии проводите измерения контрольных материалов с заранее установленными критериями для принятия или отклонения, если они доступны.

Обработка полученных данных. Математическая обработка результата включает в себя анализ полученных данных на выбросы с помощью теста Граббса [8, 13] и расчет параметров прецизионности с помощью однофакторного ANOVA-анализа [7, 14]. Цель ANOVA состоит в том, чтобы разделить общую вариабельность набора данных для исследуемых образцов на внутригрупповую и межгрупповую вариации. В контексте процедуры верификации прецизионности фактор группировки представляет собой аналитическую серию (1 день процедуры верификации). Далее описываются непосредственные механизмы сбора и обработки данных:

1. Тест на выбросы данных.

Тест Граббса проводится для выявления результатов, являющихся выбросами, и дальнейшего исключения их из подсчета. После сбора данных производится подсчет среднего значения $\bar{X}$ и стандартного отклонения SD для каждого уровня образцов, для всех серий.

Далее выбирается фактор Граббса G с помощью табл. 1 согласно количеству полученных измерений. В общем случае для 5 аналитических серий (дней) по 5 измерений в каждой серии: $N=25$; $G=3,135$; $n_0=5$.

Таблица 1
Выбор фактора Граббса в зависимости от числа полученных данных
Table 1

Selection of Grubbs factor depending on the number of data obtained

5 аналитических серий		
N (всего результатов)	G (фактор Граббса)	n_0
23	3,087	4,565
24	3,112	4,792
25	3,135	5

После определения фактора G производится расчет пределов по Граббсу:
верхний предел: $GL_{\max} - GL_{\min} = X + G \times SD$
нижний предел: $GL_{\min} = X - G \times SD$
Если все результаты измерения находятся между $GL_{\min}$ и $GL_{\max}$, то считается, что выбросов в полученных данных нет и можно переходить к дальнейшему анализу.

2. Однофакторный дисперсионный анализ.

Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) используется для расчета повторяемости (внутрисерийной воспроизводимости $\%CV_R$) и общей воспроизводимости (межсерийной воспроизводимости $\%CV_{WL}$).

Анализ можно провести вручную с помощью статистического ПО (R-Studio [15]) или Excel [16] с включенной надстройкой «Анализ данных» (Data Analysis).

Расчет производится для каждого уровня концентрации отдельно. В качестве факторов используется номер серии. В результате ANOVA-анализа получается табл. 2, где SS – сумма квадратов, DF – степени свободы, MS – средние квадраты.

Далее рассчитываются компоненты общей вариации – внутрисерийная вариация V_w и межсерийная вариация V_b .

Для внутрисерийной вариации $V_w = MS_1 - MS_2$.

Для межсерийной вариации если $MS_1 \leq MS_2$, то $V_b = 0$.

Если же $MS_1 > MS_2$, то $V_b = (MS_1 - MS_2) / n_0$, где n_0 – коэффициент, полученный в результате теста Граббса.

Производится расчет коэффициентов вариации, для этого рассчитывается арифметическое среднее значение X по всем результатам измерения одного уровня концентрации образцов, выбранных для исследования, выбросы не участвуют в расчете.

Затем рассчитываются внутрисерийные (S_r) и общие (S_{wl}) стандартные отклонения.

Повторяемость, выраженная в виде стандартного отклонения S_r .

Повторяемость, выраженная в виде стандартного отклонения: $S_r = \sqrt{V_w}$.

Воспроизводимость, выраженная в виде стандартного отклонения S_{wl} .

Воспроизводимость, выраженная в виде стандартного отклонения: $S_{wl} = \sqrt{V_w + V_b}$.

Повторяемость, выраженная в виде коэффициента вариации CV_r .

Повторяемость, выраженная в виде коэффициента вариации: $CV_r = 100 \times S_r / X$.

Воспроизводимость, выраженная в виде коэффициента вариации CV_{wl} .

Воспроизводимость, выраженная в виде коэффициента вариации: $CV_{wl} = 100 \times S_{wl} / X$.

Таблица 2
Выполнение ANOVA-анализа
Table 2
Performing ANOVA analysis

Источник вариации	Сумма квадратов SS	Степени свободы DF	Средние квадраты MS
Между сериями (B)	SS_1	DF_1	MS_1
Внутри серии (W)	SS_2	DF_2	MS_2
	SS_{total}	DF_{total}	

Анализ результатов. Сравнение полученных лабораторией коэффициентов вариации CV_r, CV_r и CV_{wl}, CV_{wl} с соответствующими коэффициентами вариации σ_r, σ_r и σ_{wl}, σ_{wl} , заявленными производителем тест-системы. Если CV_r, CV_r и CV_{wl}, CV_{wl} и меньше или равны σ_r, σ_r и σ_{wl}, σ_{wl} соответственно, то верификация считается пройденной. В противном случае необходим расчет верхних верификационных пределов.

Расчет верхних верификационных пределов. Если фактическая nepřезиционность равна в среднем заявленной производителем, то можно ожидать, что наблюдаемая nepřезиционность (CV_{wl}, CV_{wl}) будет превышать заявленную производителем nepřезиционность (σ_{wl}, σ_{wl}) в 50% случаев только из-за случайных факторов. Чтобы ограничить вероятность неудачи при проведении верификации, можно рассчитать верхний верификационный предел (UVL) для параметров прецизионности (σ_r, σ_r и σ_{wl}, σ_{wl}), полученных производителем тест-системы. UVL представляет собой верхний 95-й перцентиль, ожидаемый для оценок nepřезиционности, полученных в эксперименте аналогичного размера и дизайна, как и исследование пользователя по верификации прецизионности, если заявленные характеристики верны. Разрешение критерию приемлемости верификации nepřезиционности быть равным UVL, а не самой заявленной характеристике защищает пользователя от необоснованной неудачи только из-за случайных факторов более чем в 5% случаев.

Для расчета UVL необходимо получить количество степеней свободы и рассчитать фактор F, на который умножаются требования по воспроизводимости

Таблица 3
Расчет степеней свободы для общей воспроизводимости
Table 3
Calculation of degrees of freedom for overall reproducibility

p	dfWL
2,74	5
2,06	6
1,78	7
1,62	8
1,51	9
1,43	10
1,37	11
1,32	12
1,28	13
1,24	14
1,21	15
1,19	16
1,16	17
1,14	18
1,12	19
1,1	20
1,08	21
1,05	22
1,03	23
1	24

от производителя тест-системы. Количество степеней свободы для повторяемости (сходимости) считается как $df_r = N - k$, где N – число всех измерений, k – количество серий (дней).

Для общей воспроизводимости степени свободы df_{wl} выбираются с помощью табл. 3 с использованием коэффициента $p = \sigma_{wl} \sigma_{wl} / \sigma_r \sigma_r$ или $p = CV_{wl} CV_{wl} / CV_r CV_r$.

Далее, применяя полученное число степеней свободы и количество уровней образцов, рассчитывается коэффициент F согласно табл. 4.

С использованием полученного коэффициента рассчитывается UVL для необходимого коэффициента вариации: $UVL_{wl} = F \times \sigma_{wl}$ для общего коэффициента вариации или $UVL_r = F \times \sigma_r$ для повторяемости.

Таблица 4
Фактор расчета верхнего верификационного предела (UVL)
Table 4
Upper Verification Limit (UVL) Calculation Factor

DF	1	2	3	4
5	1,49	1,60	1,6	1,71
6	1,45	1,55	1,61	1,65
7	1,42	1,51	1,56	1,60
8	1,39	1,48	1,53	1,56
9	1,37	1,45	1,50	1,53
10	1,35	1,43	1,47	1,50
11	1,34	1,41	1,45	1,48
12	1,32	1,39	1,43	1,46
13	1,31	1,38	1,42	1,44
14	1,30	1,37	1,40	1,42
15	1,29	1,35	1,39	1,41
16	1,28	1,34	1,38	1,40
17	1,27	1,33	1,36	1,39
18	1,27	1,32	1,35	1,37
19	1,26	1,31	1,34	1,36
20	1,25	1,31	1,34	1,36
21	1,25	1,30	1,33	1,35
22	1,24	1,29	1,32	1,34
23	1,24	1,29	1,31	1,33
24	1,23	1,28	1,31	1,32
25	1,23	1,28	1,30	1,32
26	1,22	1,27	1,30	1,31
27	1,22	1,26	1,29	1,31
28	1,22	1,26	1,28	1,30
29	1,21	1,26	1,28	1,30
30	1,21	1,25	1,27	1,29
31	1,20	1,25	1,27	1,29
32	1,20	1,24	1,27	1,28
33	1,20	1,24	1,26	1,28
34	1,20	1,24	1,26	1,27



Анализ выпадающих результатов. Если на предыдущих этапах не удалось достигнуть заявленных производителем тест-системы параметров, то производится разбор всего дизайна верификационного эксперимента, оценивается способ постановки проб внутри одной аналитической серии, лаборатория обращается к производителю тест-системы за разъяснениями. Разумно проконсультироваться с производителем, так как исследование по верификации прецизионности предполагает, что результаты, наблюдаемые пользователем (лабораторией), соответствуют тому, что производитель представляет как репрезентативные характеристики прецизионности для данной методики. Если характеристики внутрилабораторной (общей) воспроизводимости подтверждены, а характеристики повторяемости нет, то это может отражать различия в определении «аналитической серии». В частности, оценки повторяемости производителя могут часто основываться на тестировании пары смежных постановок, в то время как экспериментальный дизайн лаборатории может включать более продолжительный временной промежуток [6].

Если все же не удастся достичь параметров прецизионности, указанных производителем в инструкции к методике, то производится сравнение $CV_r CV_r$ и $CV_{wl} CV_{wl}$ с базовыми или оптимальными требованиями к воспроизводимости на основе биологической вариации [17] или с требованиями национальных стандартов [18]. При удовлетворении требованиям на основе биологической вариации или из национальных стандартов методика считается верифицированной по параметру прецизионности.

Мы добавили последний пункт, так как считаем, что в реальных условиях работы лаборатория не всегда может достигнуть идеальных результатов, заявленных производителем, и важно достигнуть характеристик метода, соответствующих предполагаемому использованию результатов исследования [1].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результатом нашей работы стала адаптация протокола CLSI EP15-A3 и реализация его в условиях работы клинико-диагностической лаборатории. Также мы пришли к выводам, что в случае недостижения тест-системой параметров, заявленных производителем, мы можем провести валидацию методики, выбрать альтернативные источники общей допустимой ошибки и уже использовать их в протоколе верификации.

После проведения анализа мы столкнулись с тем, что некоторые тесты не проходят процедуру верификации. В таких случаях мы выбирали критерии на основе базы данных биологической вариации EFLM [17], национальных стандартов [18], а также источников, опубликованных на westgard.com [19]. После выбора критериев происходила валидация применимости, затем уже верификация того, что методика отвечает выбранным нами параметрам.

Верификацию стоит проводить при вводе в эксплуатацию аналитической системы или метода, после ремонта анализатора или после получения информационных сообщений производителя о существенных изменениях в тест-системе [3].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Верификация количественных методик измерения является фундаментальной процедурой, обеспечивающей высокое качество и надежность клинических лабораторных исследований. Она играет важную роль в медицинской практике,

способствуя точной диагностике и эффективному лечению пациентов. Простой протокол верификации и возможность выбора различных целевых значений позволяют лаборатории удостовериться в том, что заявленные производителем параметры тест-системы достижимы в реальных условиях эксплуатации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Standardization IO for ISO 15189: 2022 Medical Laboratories Requirements for Quality and Competence. ISO; 2022.
2. Westgard JO, Person NB, Westgard SA. *Basic method validation: training in analytical quality management for healthcare laboratories*. 4th ed. Madison, Wisconsin: Westgard QC; 2020.
3. Berestovskaya VS, Kolupaev VE, Moshkin AV. Comments on the practical implementation of the new version ISO 15189:2022. Moscow; 2023.
4. BIPM IEC, IFCC I, IUPAC I, ISO O. The international vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM). *JcGM*. 2012. 200 p.
5. Roelofsens-de Beer R, Wielders J, Boursier G, Vodnik T, Vanstapel F, Huisman W, и др. Validation and verification of examination procedures in medical laboratories: opinion of the EFLM Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) on dealing with ISO 15189:2012 demands for method verification and validation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58:361–7.
6. Carey RN. *User verification of precision and estimation of bias: approved guideline*. 3rd ed. Wayne, Penn.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
7. Satterthwaite FE. Synthesis of variance. *Psychometrika*. 1941;6:309–16.
8. Iglewicz B, Hoaglin DC. *How to detect and handle outliers*. Milwaukee, Wis: ASQC Quality Press; 1993.
9. ISO 3534-2. Statistics. Vocabulary and symbols. Part 2: Applied statistics. 2006.
10. Burtis CA, Bruns DE. Selection and Analytical Evaluation of Methods With Statistical Techniques. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 7th ed Amsterdam: Elsevier. 2015. P. 6–31.
11. Garber C, Carey R. Evaluation of methods. *Clinical chemistry, theory, analysis, correlation*. 4th ed. Mosby; 2003. P. 402–26.
12. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Approved Guideline. 3rd ed. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. Available at: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep05/>.
13. Freeman J. Outliers in Statistical Data. 3rd edition. *Journal of the Operational Research Society*. 1995;46.
14. Burdick RK, Graybill FA. *Confidence intervals on variance components*. New York, NY: Dekker; 1992.
15. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA: RStudio, PBC; 2024. Available at: <http://www.rstudio.com/>.
16. Microsoft Excel. Microsoft Corporation; 2024. Available at: <https://office.microsoft.com/excel>.
17. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, Jonker N, Simon M, Braga F, Perich C, Boned B, Marques-Garcia F, Carobene A, Aslan B, Sezer E, Bartlett WA, Sandberg S. EFLM Biological Variation. Available at: <https://biologicalvariation.eu/>.
18. GOST R 53133/1-2008. Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests. Part. 1. Limits of permissible errors in the results of measuring analytes in clinical diagnostic laboratories: national standard of the Russian Federation. Moscow: Standartinform; 2009. 28 p. GOST R 53133/1-2008. Clinical laboratory technologies Quality control of clinical laboratory tests Part. 1.
19. Consolidated Comparison of Chemistry Performance Specifications. Westgard. Available at: <https://www.westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/consolidated-comparison-of-chemistry-performance-specifications.html>.