

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гигиены и медицинской экологии

**Т.В. БАШУН, Л.Л. БЕЛЫШЕВА, Е.О. ГУЗИК**

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ  
САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИСПЫТАНИЙ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО

2023

УДК 614.3:613:005.311.121(075.9)

ББК 51.2я78

Б 33

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 11 от 30.12.2022

**Авторы:**

*Башун Т.В.*, доцент кафедры гигиены и медицинской экологии БелМАПО,  
к.м.н., доцент

*Бельшева Л.Л.*, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов  
ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»

*Гузик Е.О.*, заведующий кафедрой гигиены и медицинской экологии  
БелМАПО, д.м.н., профессор

**Рецензенты:**

*Ключенович В.И.*, заведующий отделением социально-гигиенического  
мониторинга ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и  
общественного здоровья», кандидат медицинских наук, доцент

*Кафедра общей гигиены УО «Белорусский государственный медицинский  
университет»*

**Башун Т.В.**

Б 33      Статистические методы контроля санитарно-гигиенических  
лабораторных испытаний : учеб.-метод. пособие / Т.В. Башун,  
Л.Л. Бельшева, Е.О. Гузик. – Минск : БелМАПО, 2023. –112 с.

ISBN 978-985-584-829-6

Учебно-методическое пособие посвящено современным аспектам контроля  
качества санитарно-гигиенических лабораторных исследований.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих  
образовательные программы повышения квалификации врачей-лаборантов  
центров гигиены и эпидемиологии, а также специалистов испытательных  
лабораторий.

УДК 614.3:613:005.311.121(075.9)

ББК 51.2я78

ISBN 978-985-584-829-6

© Башун Т.В., Бельшева Л.Л.,  
Гузик Е.О., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКЕ</b> .....	6
1.1. Содержание математической статистики .....	6
1.2. Классификация ошибок .....	10
1.3. Теоретические основы выборочного метода .....	12
1.4. Закон нормального распределения .....	14
1.5. Статистические сравнения .....	16
<b>2. НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ</b> .....	18
2.1. Погрешность и неопределенность .....	19
2.2. Процесс оценивания неопределенности .....	21
2.3. Количественное описание составляющих неопределенности.....	23
2.3.1. Оценивание неопределенности по типу А.....	24
2.3.2 Оценивание неопределенности по типу В.....	26
<b>3. КОНТРОЛЬНЫЕ КАРТЫ ШУХАРТА</b> .....	27
3.1 Основы контрольных карт Шухарта .....	28
3.2. Принципы построения контрольных карт .....	31
3.3. Типы контрольных карт.....	33
3.4. Метод управления и интерпретация контрольных карт для количественных данных .....	35
3.5. Проверка структур на особые причины .....	37
<b>4. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК</b> .....	39
4.1. Определения понятия «Валидация» .....	39
4.2. Верификация .....	41
4.3. Принципы валидации аналитических методик. ....	41
4.4. Подходы к валидации методов .....	43
4.5. Этапы валидации методов .....	44
4.6. Оценка селективности метода.....	54
4.7 Установление пределов метода.....	55
4.8. Определение рабочего диапазона метода .....	63

4.9. Регрессионный анализ .....	67
<b>5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК .....</b>	<b>80</b>
5.1. Пример организации проведения валидации методики измерений, включающей использование градуировочного графика для вычисления результатов измерений.....	80
5.2. Оценивание неопределенности, обусловленной построением и использованием градуировочного графика .....	87
5.3. Пример процедуры валидации и методики определения патулина в свежих ягодах, плодах, овощах, фруктах.....	90
<b>6. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧЕТОМ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ.....</b>	<b>92</b>
6.1. Общие подходы к управлению рисками .....	93
6.2. Оценка риска.....	97
6.3. Идентификация рисков .....	98
6.4. Анализ и оценка рисков.....	100
6.5. Установление критериев риска .....	101
6.6. Разработка плана мероприятий по снижению уровня риска .....	104
6.7. Анализ оценки эффективности реализованных мероприятий .....	107
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>108</b>

## ВВЕДЕНИЕ

В современных сложных технологических процессах и анализах рациональная организация контроля качества лабораторных исследований объектов окружающей среды должна базироваться на хорошо поставленной аналитической службе, широко использующей в своей работе методы математической статистики. Это связано с тем, что сегодня надо учитывать целый ряд факторов: пробоотбор, технически и экономически обоснованные требования к точности и чувствительности, разумный выбор числа параллельных определений, способы контроля за самопроизвольным смещением результатов анализа во времени. В связи с этим, объективное суждение о надежности метода анализа и о полноте результатов анализа могут дать методы математической статистики.

Химика-аналитика в первую очередь интересуется, как с пользой применить методы математической статистики для своих целей. Известно, что только статистика полностью предохраняет от недооценки или переоценки результатов и тем самым помогает осмысленно интерпретировать данные анализа.

Комплекс мероприятий, гарантирующий качество результатов измерений включает: использование методов анализа, которые прошли оценку пригодности, применение процедур внутреннего контроля качества, участия в проверках квалификации и в межлабораторных сличительных испытаниях, установление метрологической прослеживаемости полученных результатов.

Испытательные лаборатории должны демонстрировать качество своих результатов путем указания меры доверия, которой на сегодняшний день является неопределенность измерений. Теоретические основы концепции неопределенности достаточно широко освещены в литературе.

Еще одним важным требованием к испытательным лабораториям является осуществление процессного подхода к выявлению рисков, связанных с испытательной деятельностью и работы с ними.

Далее будут подробно описаны основные современные подходы к контролю качества санитарно-гигиенических лабораторных испытаний, основой которых является классическая математическая статистика.

# 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКЕ

## 1.1. Содержание математической статистики

Методы математической статистики являются общепринятыми, а их справедливость общепризнана.

Однако, статистика имеет свои границы. Она не может дать для специальных единичных случаев соответствующие специальные сведения. Статистика дает сведения лишь с заданной или оговоренной вероятностью и риском соответствующей ошибки. Неправильно проведенный анализ не может дать при помощи статистики надежный результат. Методы математической статистики не могут заменить аналитику критический склад ума, но, вероятно, они могут оказать эффективную помощь.

При анализе пробы аналитик обычно проводит несколько параллельных определений. При этом отдельные результаты этих определений должны лежать как можно ближе друг к другу и соответствовать истинному значению. Следовательно, существуют два фактора, по которым аналитик судит о своих результатах:

- Воспроизводимость полученных результатов;
- Соответствие их содержанию в пробе;

Воспроизводимость зависит от случайной ошибки метода анализа. Чем больше случайная ошибка, тем больше разброс значений при повторении анализа, тем меньше точность метода анализа.

Отклонения полученных результатов от истинного содержания вызываются систематической ошибкой.

Метод анализа лишь тогда может дать правильные значения, когда он свободен от систематических ошибок. Случайные ошибки делают неточным результат анализа, систематические ошибки делают неверным сам анализ.

Появляющиеся в аналитической химии случайные и систематические ошибки можно объяснить разными причинами. При этом обычно принимают во внимание следующие соображения:

- Большинство исследуемых веществ надо рассматривать как неоднородные. Поэтому отдельные небольшие части пробы имеют неодинаковый состав. По этой же причине результаты анализа также будут иметь случайные колебания. Вследствие неправильного одностороннего отбора проб может быть отдано предпочтение отдельной составной части, что повлечет за собой систематическое изменение состава пробы;

- Полученные в результате анализа величины, такие, например, как масса осадка или экстинкция окрашенного раствора, можно установить только с ограниченной точностью. Это определяется использованным методом

измерений, величиной, подлежащей измерению, а часто и субъективными влияниями. Если исключить влияние неправильно отрегулированных измерительных приборов, то ошибки измерений появляются в основном в форме случайных отклонений. Должным подбором условий измерений эти ошибки следует сводить к минимуму;

– При классических химических методах анализа выявляются как случайные ошибки (например, изменение растворимости вследствие различных концентраций средней соли), так и систематические ошибки (например, явление соосаждения). Задачей аналитика является выбор метода, наиболее пригодного для соответствующей цели.

Если отбросить ошибку, вводимую при отборе пробы, как не относящуюся непосредственно к методу анализа, то общая ошибка состоит из ошибок измерения и ошибок, вызываемых химической реакцией. В общем ошибки измерения должны быть меньше, чем ошибки метода. В то время как ошибки измерения можно оценивать обсуждением ошибки, постоянно совершаемой при физических исследованиях, для ошибки метода этого сделать нельзя или можно сделать только в виде исключения. Описание этой ошибки и общей ошибки можно дать только с привлечением методов математической статистики.

Эти методы исходят из идеализированного представления о бесконечно большом числе измерений. Это множество результатов измерений называют генеральной совокупностью. Из нее выводят закономерность для процессов, кажущихся наблюдателю чисто случайными. Однако при практических измерениях всегда имеется очень ограниченное число значений. Они образуют выбор конечного объема из генеральной совокупности, называемый выборкой. Выборку следует брать так, чтобы возможно лучше охарактеризовать (представить) генеральную совокупность. Эта цель достигается тем лучше, чем больше объем выборки и чем удачнее сделан случайный отбор отдельных измерений.

Также принципиально важно, чтобы правильно взятая выборка имела лишь случайные отличия от генеральной совокупности. Эти случайности и вероятность их появления можно описать при помощи математической статистики. По измерениям, сделанным на выборках, можно дать сведения о поведении генеральной совокупности. Поэтому из конечного числа значений можно сделать вывод о случайной ошибке примененного метода и предсказать подобные случаи в будущем.

Если внутри серии анализов существенна только случайная ошибка, то результаты беспорядочно рассеиваются внутри небольшой области значений, несмотря на постоянные условия опыта. Наиболее правильный результат

лежит внутри этой области колебаний. Случайная ошибка может иметь размерность измеряемых величин (например, мг, мг/л или может быть выражена в процентах). В этом случае говорят об абсолютной ошибке измерения. Но случайная ошибка может быть также отнесена к среднему значению измеряемой величины. В этом случае говорят об относительной ошибке измерения. При представлении результатов измерения следует иметь в виду, что речь может идти о двух таких возможностях.

Наиболее просто оперировать абсолютной ошибкой. Она дает непосредственную характеристику достоверности полученного значения. Напротив, относительная ошибка часто является наглядной для характеристики метода анализа из-за ее связи с измеряемым значением.

Случайные и систематические ошибки совершенно различно отражаются на результатах анализа.

Систематические ошибки влияют на все измерения всегда в одинаковой степени. При этом истинное значение лежит вне области колебаний. Если все значения сдвинуты на одинаковую величину, то говорят о постоянной ошибке (например, неизвестное значение «холостого» опыта). Отклонения, которые изменяются с величиной измеряемого значения, называют изменяющейся ошибкой. При пропорциональности между значением измерения и величиной ошибки говорят о линейно изменяющейся ошибке (такую ошибку создает, например, неправильный титр при титровании жидкости). Оба вида ошибок могут, естественно, появляться одновременно. Систематические отклонения в основном даются в форме абсолютной ошибки.

Вследствие случайной ошибки значения параллельных определений при анализе беспорядочно рассеиваются вокруг истинного значения пробы.

Систематическая ошибка дополнительно сдвигает значения измерений в том или ином направлении. Таким образом, метод дает «неверное значение».

Несмотря на это, между обоими видами ошибок существуют определенные зависимости.

Если анализируемую пробу исследуют в различных лабораториях, то в одних лабораториях появляются систематические положительные ошибки различной величины, а в других - систематические отрицательные ошибки различной величины. Эти систематические отклонения явно больше, чем случайная ошибка метода. Так как эти отклонения имеют разную величину и разный знак, они появляются в виде беспорядочного разброса результатов или в виде увеличенной случайной ошибки. Одновременное появление систематических ошибок разной величины и знака также вызывает увеличение случайной ошибки.



Цель всех аналитических исследований – нахождение результата, наиболее близкого к истинному при помощи найденных значений анализа. Чтобы достигнуть этой цели, при выборе метода анализа мирятся с небольшой систематической ошибкой, в случае если метод дает малую случайную ошибку, так как, несмотря на небольшой систематический сдвиг результатов, можно получить значение более близкое к истинному содержанию пробы, чем применением метода, который хотя и «правильный», но дает очень большую случайную ошибку.

Все появляющиеся при анализах ошибки - как случайные, так и систематические - можно приписать использованному методу анализа. Кроме того, на них, например, влияют условия работы в лаборатории и квалификация исполнителей. Ошибки также могут быть подвержены колебаниям времени. При всех исследованиях аналитик должен стремиться получить возможно меньшую случайную ошибку, поддерживая постоянный контроль и постоянно исключая систематические ошибки. Последнее нужно проводить устранением причин ошибок, но не дополнительной корректурой результатов.

Обсуждение ошибок играет решающую роль при планах и оценках химико-аналитических исследований. Поэтому аналитик нуждается в широкой информации о возможных видах ошибок в области его работы.

При рассмотрении типов ошибок аналитик изучает информацию об имеющемся в его распоряжении числовом материале. Методы математической статистики позволяют использовать «профессиональный материал» для получения ответов на определенно поставленные вопросы, например, может быть поставлен вопрос о сравнении средних значений, об анализе совместных опытов или об определении систематической ошибки.

Задача аналитика - выбрать из различных математико-статистических методов наиболее подходящие для решения поставленной им специальной задачи.

Если рассматривать проводимые химические анализы в лаборатории как аналитические процессы, то задача статистического управления этими процессами - обеспечение и поддержание их на приемлемом и стабильном уровне, гарантируя соответствие установленным требованиям. Главный статистический инструмент, используемый для этого - контрольная карта - графический способ представления и сопоставления информации, основанной на последовательности выборок, отражающих текущее состояние процесса, с границами, установленными на основе внутренне присущей процессу изменчивости. Метод контрольных карт помогает определить, действительно ли процесс достиг статистически управляемого состояния на правильно заданном уровне или остается в этом состоянии, а затем поддерживать

управление и высокую степень однородности важнейших характеристик проводимого анализа посредством непрерывной записи информации о качестве измерений в процессе анализа. Использование контрольных карт и их тщательный анализ ведут к лучшему пониманию и совершенствованию процессов.

## **1.2. Классификация ошибок**

Во всякой практической работе большое значение имеет точность измерений, воспроизводимость и правильность результатов. Считается, что любая измеряемая величина имеет свою ошибку, которая суммируется из целого ряда погрешностей. Это обусловлено несовершенством приборов, их ограниченной точностью, влиянием внешних условий, потерей вещества, загрязнением, неправильно проведенными записями и т.д. В зависимости от способа выражения различают абсолютную и относительную ошибки:

– Абсолютной ошибкой измеряемой величины называют разницу в абсолютных цифрах между истинным или точнее, наиболее достоверным значением определяемой величины и полученным результатом, выраженная в единицах измеряемой величины;

– Относительная ошибка – это отношение абсолютной ошибки к среднему значению измеряемой величины, выраженной в процентах.

По источникам происхождения погрешности, в свою очередь, делятся на инструментальные, методические, реактивные, пробоотборные.

Важным моментом обработки полученных данных методами математической статистики является выяснение и устранение причин, обуславливающих появление ошибок. В связи с этим классификация погрешностей по характеру причин их вызывающих делится на систематические, случайные и промахи, и является одной из главных в теории ошибок:

– Систематические ошибки – это ошибки, вызванные одной или несколькими причинами, действующими по определенным законам. Они бывают постоянные и переменные. Появление первых обуславливается постоянно действующими причинами (дефектность измерительной аппаратуры). Переменные систематические ошибки вызываются причинами, изменяющимися определенным и закономерным образом (равномерное изменение температуры). Можно либо исключить систематические ошибки, либо ввести в расчет соответствующие поправки, которые находят опытным путем.

– Случайные ошибки – это ошибки определения (измерения), принимающие при повторных измерениях одной и той же величины, в одних

и тех же условиях различные положительные или отрицательные значения, независимые друг от друга. Различают два вида случайных ошибок:

– Ошибки воспроизводимости, зависящие от случайных причин, помех, несовершенства приборов и органов чувств наблюдателя.

– Ошибки, обусловленные особенностями химического (а иногда физического) состава пробы. Именно этот тип ошибок обрабатывается путем статистического анализа, поскольку устранить их при работе невозможно, но, пользуясь методом теории ошибок, можно уменьшить их влияние на результаты анализа и более точно установить вероятную ошибку определения. Чтобы охарактеризовать случайную величину, необходимо задать набор ее допустимых значений и указать, как часто она эти значения принимает. Если значения равновероятны, то говорят о равномерном распределении.

– Промахи (грубые ошибки) связаны в основном с субъективными свойствами экспериментатора: невнимательность, неряшливость, недостаточная тщательность в работе. Промахи или «выскакивающие» результаты значительно отличаются по величине от других и нетипичны для данного вариационного ряда. Если установить достоверно причину появления «выскакивающего» результата невозможно, ее исключают из вариационного ряда, путем расчетов.

Точность, получаемого результата характеризует одновременно два вида ошибок: рассеяние результатов вследствие случайных ошибок (воспроизводимость) и систематические ошибки (правильность):

– Воспроизводимость анализа определяется отклонением повторных результатов относительно их среднего значения и обуславливается наличием случайных ошибок.

– Правильность анализа характеризуется величиной систематической ошибки. Результаты анализа правильны, если они не искажены систематической ошибкой и тем правильней, чем меньше эта ошибка. Правильность анализа оценивается при помощи стандартных образцов или эталонов. В качестве стандартных образцов могут быть использованы простые вещества, стабильные химические соединения, или образцы, приготовленные в лабораторных условиях с учетом состава анализируемой пробы.

Хорошая воспроизводимость не доказывает правильности результатов и наоборот. Судить о точности метода можно только сопоставлением правильности и воспроизводимости данных определений.

### 1.3. Теоретические основы выборочного метода

В метрологии измерения делятся на прямые и косвенные.

При прямых (непосредственных) измерениях числовое значение измеряемой величины  $x$  сразу получается из показаний прибора, при помощи которого выполняется данное измерение, например, значение оптической плотности при отсчете по шкале прибора.

Результат каждого прямого измерения включает случайную ошибку, которая зависит от большого числа случайных факторов.

Чтобы провести различие между характеристикой случайной величины, найденной по достаточно большому (в пределе – бесконечно большому) и малому числу наблюдений введено понятие генеральной совокупности, т.е. это совокупность единиц, представляющая изучаемое явление, объект исследования. Часть генеральной совокупности, отобранная для обследования и изучения, т.е. ограниченное число наблюдений, называется выборочной совокупностью.

Сущность математической теории выборочного метода, основанной на теории вероятностей, сводится к тому, что позволяет определять размер ошибки, репрезентативности, оценивать точность выборочного наблюдения и обосновывать меры, направленные на уменьшение отклонения выборочных характеристик от соответствующих характеристик генеральной совокупности.

Теория выборочного метода возникла как теория случайной выборки. При случайном отборе создаются условия для действия закона больших чисел и становится возможным применение теории вероятностей.

Важнейшими характеристиками случайных величин, наиболее часто используемыми на практике, являются среднее значение случайной величины  $\bar{x}$  и ее дисперсия  $s^2$ . Это связано с тем, что в санитарной статистике значения интересующего нас признака у большинства объектов близки к их среднему и с явной вероятностью отклоняются от него в большую или меньшую сторону, поэтому лучшими характеристиками совокупности будут само среднее значение и стандартное отклонение.

Пусть  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$  обозначают  $n$  результатов измерений какой-либо величины. Предполагается, что все измерения проделаны одним методом и с одинаковой тщательностью. Такие измерения называются равноточными.

В теории ошибок доказывается, что при условии выполнения нормального закона при  $n$  измерениях одинаковой точности среднее арифметическое из результатов, полученных при всех измерениях, является наиболее вероятным и наилучшим значением измеряемой величины:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (1.1)$$

Зная среднее значение случайной величины, необходимо иметь количественный показатель разброса отдельных значений относительно среднего. Ясно, что для характеристики разброса все равно в какую сторону отклоняется значение – в большую или меньшую. Иными словами, отрицательные и положительные отклонения должны вносить равный вклад в характеристику разброса. Воспользуемся тем, что квадраты двух равных по абсолютной величине чисел равны между собой, и вычислим средний квадрат отклонения от среднего. Этот показатель носит название дисперсии и обозначается  $s^2$ . Чем больше разброс значений, тем больше дисперсия. Дисперсия - отношение суммы квадратов абсолютных ошибок к числу опытов (или числу опытов минус 1):

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n - 1)} \quad (1.2)$$

– Стандартное отклонение единичного определения – корень квадратный из дисперсии:

$$s_x = \sqrt{s^2} \quad (1.3)$$

– Стандартное отклонение среднего результата – корень квадратный из дисперсии, деленный на число параллельных опытов:

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n(n - 1)}} \quad (1.4)$$

– Относительное стандартное отклонение – отношение стандартного отклонения к среднему значению:

$$s_r = \frac{s_x}{\bar{x}} \times 100\% \quad (1.5)$$

Математические понятия, характеризующие случайные величины:

– Отдельное значение случайной величины – результат единичного определения;

– Выборочная совокупность (выборка) – совокупность случайно отобранных объектов. Число объектов этой совокупности называют ее объемом, т.е. набор из некоторого числа  $n$  результатов единичных определений;  $n$  – объем выборки;

– Варианта – значение одной из случайных величин, взятое из выборочной совокупности, т.е. отдельное значение определяемого содержания из выборки;

– Среднее значение  $\bar{x}$  – оценка положения центра рассеяния вариантов, составляющих выборку - среднее арифметическое;

– Дисперсия  $s^2$  – характеристика рассеяния вариант относительно среднего;

– Стандартное отклонение  $s$  - характеристика рассеяния вариант, обычно рассчитанная как корень квадратный из дисперсии, взятый со знаком «плюс» - стандартное отклонение единичного определения.

Связь между указанными характеристиками случайной величины выражает закон нормального распределения.

#### 1.4. Закон нормального распределения

В статистике известны ряд законов распределения случайных величин: закон нормального распределения, закон биномиального распределения, закон Пуассона, распределение Максвелла и др.

Нормальное распределение занимает важное место в статистике. Многие медико-биологические признаки, характеризующиеся непрерывной вариацией, являются суммой большого числа независимых слагаемых и с достаточной степенью точности следуют закону нормального распределения.

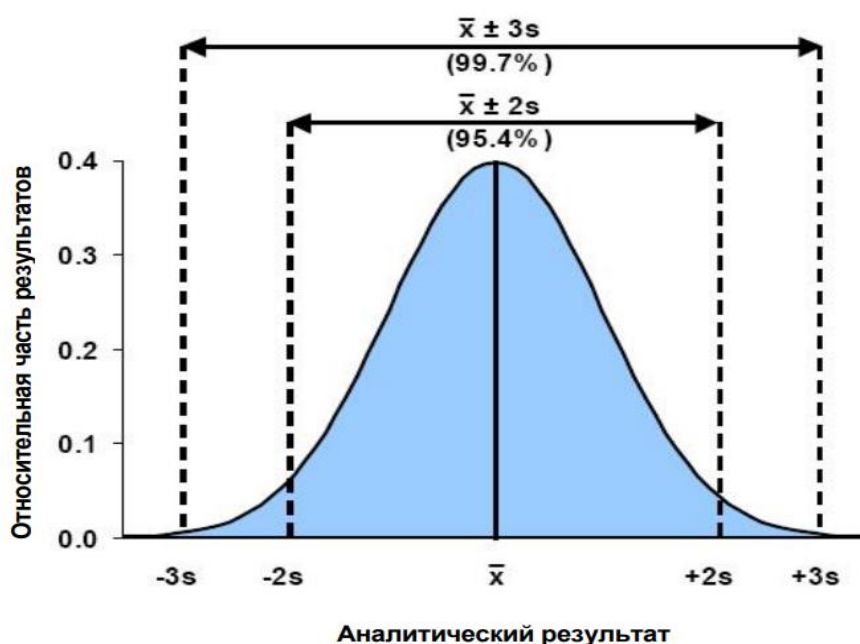


Рисунок 1.1 – Кривая нормального распределения

На рисунке 1.1 представлена кривая нормального распределения, имеющая максимум в точке средней арифметической. От этой точки кривая симметрично опускается слева и справа, т.е. положительные и отрицательные ошибки одной величины встречаются одинаково часто. На кривой имеются две точки перегиба, расстояние которых от значения  $\bar{x}$  по оси абсцисс является стандартным отклонением  $s$ . Чем меньше  $s$ , тем меньше разброс данных и тем более воспроизводим анализ. Если площадь, ограниченную кривой нормального распределения, принять за 1 (или за 100 %), то можно рассчитать площадь, заключенную между кривой и любыми двумя ординатами. Установлено, что площадь между ординатами, проведенными на расстоянии одного стандартного отклонения ( $1 \cdot s$ ) с каждой стороны от  $\bar{x}$ , составляет 0,683 всей площади. Это означает, что 68,3 % всех исследованных единиц (частот) отклоняется от  $x$  не более, чем на  $1 \cdot s$ , т.е. находится в пределах  $\bar{x} \pm s$ . Площадь, заключенная между ординатами, проведенными на расстоянии  $2 \cdot s$  от  $x$ , составляет 0,954, т.е. 95,4 % от всех единиц совокупности находится в пределах  $\bar{x} \pm 2 \cdot s$ . И наконец, 0,997, или 99,7 % всех единиц находятся в пределах  $\bar{x} \pm 3 \cdot s$ .

Таким образом, то, что находится в пределах  $3 \cdot s$ , относится к данному ряду, то, что за пределами  $3 \cdot s$ , вероятнее всего, к этому ряду уже не относится. Это явление получило название «правило  $3 \cdot s$ ». Зная среднюю квадратичную ошибку, можно установить интервал значений, который принимает измеряемая величина. Этот интервал называется доверительным интервалом.

Вероятность того, что новое значение измеряемой величины попадает в доверительный интервал называется доверительной вероятностью, надежностью или коэффициентом надежности  $\alpha$ .

При доверительной вероятности 0,95, а эта величина наиболее корректна при проведении санитарно-гигиенических измерениях, любые случайно взятые величины в 95 случаях из 100 будут попадать в доверительный интервал, равный  $\bar{x} \pm 2 \cdot s$ .

Следовательно, для характеристики случайной ошибки необходимо задавать два числа: величину самой ошибки (или доверительного интервала) и величину доверительной вероятности.

Закон нормального распределения вероятностей применим для большого числа наблюдений ( $n \geq 30$ ).

С начала XX века в математической статистике было разработано новое направление, которое получило название статистики малых выборок, или микростатистики. Большое практическое значение для малых выборок получило открытое в 1908 г. английским химиком и статистом Гассетом  $t$ -

распределение, получившее название распределение Стьюдента (Стьюдент – псевдоним Гассета).

Распределение Стьюдента зависит от числа степеней свободы, по которым определяется среднее квадратичное отклонение, т.е. выборочная дисперсия  $s^2$ . Под числом степеней свободы понимают число классов, значения которых можно задать произвольно, т.е. это общее число классов минус число ограничений, наложенных на изучаемую систему:

$$k = n - 1$$

где :  $k$  – число степеней свободы

$n$  – число классов, вариант

1 – число ограничений

Кривые  $t$ -распределения по форме напоминают кривые нормального распределения, но при малых значениях числа степеней свободы  $k = n - 1$  они очень медленно сближаются с осью абсцисс.

В статистическом анализе при обработке экспериментального материала проводят четкое разграничение между параметрами малых выборок.

Выборочная дисперсия  $s^2$  определяется по формуле (1.2).

Величина  $t$ -критерия характеризует распределение выборочных средних в нормальной генеральной совокупности в зависимости от объема выборки, а  $t$ -распределение зависит только от двух величин: нормированного отклонения и числа степеней свободы. С увеличением числа наблюдений  $t$ -распределение быстро приближается к нормальному (к значению  $2 \cdot s$  при  $\alpha = 0,95$  и к значению  $3 \cdot s$  при  $\alpha = 0,97$ ) и уже при  $n = 30$  не отличается от него. Следовательно, для  $n \geq 30$  величина  $t$ -распределения нормально, тогда как при  $n < 30$  (малая выборка) распределение  $t$  зависит от числа наблюдений, т.е. для  $n \geq 30$  при  $\alpha = 0,97$ . Для практического использования  $t$ -распределения имеются таблицы Стьюдента.

## 1.5. Статистические сравнения

При нормальном распределении признаков чем ближе значения вариант к средней арифметической, тем чаще они встречаются; чем дальше от средней арифметической, тем реже частота их появления. Таким образом, вариационный ряд с характерным для него расположением большинства вариант вблизи его центральной части и рассеянием к краям ряда является в тоже время и распределением вероятностей.

Вероятность  $p$  – это числовая мера объективной возможности осуществления определенного события в некотором количестве случаев из общего числа возможных. Обозначив абсолютную численность вариант через



$n$ , численность случаев появления интересующего признака через  $m$ , доля  $p$  вариант, обладающих данным признаком, выразится формулой:

$$p = \frac{m}{n} \quad (1.6)$$

Оставшаяся доля ( $q$ ) вариант той же совокупности при альтернативной группировке данных свидетельствует о частоте непоявления события. Поскольку  $p + q = 1$ , то в числовом выражении вероятность представляет собой число, заключенное между 0 и 1 и, стало быть выраженное в долях единицы, а при умножении доли на 100, 1000, 10 000, 100 000 выражается соответственно в процентах (%), промилле (‰), продецимилле (‱), просантимилле (‱‱‱).

При  $p = 1$  событие называется достоверным, т.е. единственно возможным при наличии комплекса условий, необходимых для его реализации. При  $p = 0$  событие становится невозможным. Если же событие в данных условиях может произойти и не произойти, а при многократных испытаниях обязательно наступит, то оно называется возможным. Таким образом количественной характеристикой вероятности того или иного явления может быть его относительная частота.

Для определения границ доверительного интервала выборочной доли  $p$  определяется ошибка выборки для доли  $q$  и предельная ошибка  $\Delta$ :

$$s_p = \pm \sqrt{\frac{p \times q}{n}} \text{ при } n \geq 30 \quad (1.7)$$

$$s_p = \pm \sqrt{\frac{p \times q}{n - 1}} \text{ при } n \leq 30 \quad (1.8)$$

где:  $s_p$  – ошибка выборки для доли;

$p$  – доля вариант, обладающих изучаемым признаком;

$q$  – доля вариант, не обладающих изучаемым признаком;

$n$  – объем выборки.

Предельная ошибка выборки равна –  $\Delta = t_{0,95} \times s_p$

Следовательно, границы доверительного интервала будут находиться в пределах –  $P \pm t_{0,95} \times s_p$ .

Выборка репрезентативна, если полученная величина доли превышает ошибку выборки  $s_p$  на величину  $t$ - критерия при уровне значимости  $P < 0,05$  для данного числа степеней свободы.

На практике, как правило, приходится сравнивать две или несколько долей между собой. Последовательность расчетов при работе на непрограммируемых микрокалькуляторах следующая:

- Определяется разность  $d$  между  $P_1$  и  $P_3$ :

$$d = |P_1 - P_3| \quad (1.9)$$

- Вычисляется средняя ошибка разности  $s_d$ :

$$s_d = \pm \sqrt{s_{P_1}^2 + s_{P_3}^2} \quad (1.10)$$

- Определяется величина  $t$ -критерия

$$t_{\text{расч}} = \frac{d}{s_d} \quad (1.11)$$

- Полученная величина  $t$ -критерия сравнивается с критическим значением при уровне значимости  $P < 0,05$  с учетом степеней свободы  $n'$

$$n' = (n_1 - 1) + (n_3 - 1) \quad (1.12)$$

Если  $t_{\text{расч}}$  больше  $t_{\text{табл.}}$ , то разность между сравниваемыми показателями признается достоверной.

## 2. НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ

Любые измерения сопровождаются действием и взаимодействием большого числа разнообразных и порой трудно учитываемых факторов, каждый из которых в большей или меньшей степени влияет на точность наших результатов. То есть результат измерения всегда является лишь **оценкой** истинного значения величины, причем не обязательно хорошей. Чтобы предоставить не просто наилучшую оценку измеряемой величины, а максимально достоверную оценку, необходимо учесть все существенные обстоятельства процедуры измерения и выразить в виде неопределенности результата измерения, численно отражая как случайные, так и систематические эффекты. Неопределенность является неотъемлемой частью любого результата испытания. Поэтому лишь наилучшая оценка измеряемой величины вместе с соответствующей неопределенностью является корректным способом представления окончательных результатов измерений.

Без информации о неопределенности невозможно разумно и обосновано интерпретировать аналитические результаты, невозможно грамотно сделать заключение о соответствии либо несоответствии полученных данных требованиям технических нормативных правовых документов и судить о качестве продукции. Без неопределенности невозможно на международном уровне подтвердить высокое качество продукции и защитить репутацию предприятия, ее выпускающего.

### 2.1. Погрешность и неопределенность

Несмотря на то, что многие аналитики уже давно столкнулись с необходимостью количественного расчета неопределенности измерений, все еще имеет место непонимание различия понятий погрешности и неопределенности.

Ниже проведены смысловые параллели для разъяснения этих хоть и связанных, но не тождественных понятий (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Понятия «Погрешность» и «Неопределенность»

<b>Погрешность</b>	<b>Неопределенность</b>
Разница между измеренным и истинным (опорным) значением величины.	Неотрицательный параметр, связанный с результатом измерения и характеризующий рассеяние значений величины, которые с достаточным основанием могут быть приписаны измеряемой величине
Всегда относится к конкретному результату измерения. Для каждого результата измерения имеет единственное значение.	Рассчитанная неопределенность может относиться ко всем результатам, полученным согласно данной методики и для заданного типа объектов.
Оценка погрешности может быть использована для внесения поправки в результат измерения.	Неопределенность не может быть использована для исправления результата измерения.
После внесения такой поправки окончательный результат будет представлен новым единичным значением, которое предположительно будет ближе к истинному.	Результат измерения с указанной неопределенностью принимает форму интервала значений, который содержит истинное значение измеряемой величины с высоким уровнем достоверности.

Погрешность измерения можно разделить на две составляющие: на случайную и на систематическую погрешности (таблица 2.2.):

Таблица 2.2 – Составляющие погрешности

Случайная погрешность	Систематическая погрешность
Составляющая погрешности измерения, которая при повторных измерениях изменяется <i>непредсказуемо</i> .	Составляющая погрешности измерения, которая остается постоянной или закономерно изменяется при повторных измерениях.
Проявляется в том, что каждое последующее, измеренное значения отличается от предыдущего при неизменности условий эксперимента	Проявляется в том, что полученное значение измеряемой величины содержит сдвиг (приводит к смещению).
Величина случайных погрешностей определяет прецизионность результатов.	Величина систематической погрешности определяет правильность метода измерения.
Случайную погрешность среднего значения можно уменьшить путем увеличения числа параллельных измерений.	Не зависит от числа выполненных измерений и не может быть уменьшена путем увеличения числа повторных определений при одних и тех же условиях.
Нельзя скомпенсировать с помощью поправки	Можно уменьшить путем внесения поправки.

Результат анализа после внесения поправки, компенсирующей выявленные значимые систематические эффекты, может быть очень близким к истинному значению измеряемой величины и, следовательно, иметь пренебрежимо малую погрешность. Однако неопределенность такого исправленного окончательного результата может быть большой, поскольку она включает как неопределенность неисправленного значения, так и неопределенность внесения поправки, что показано на рисунке 2.1.

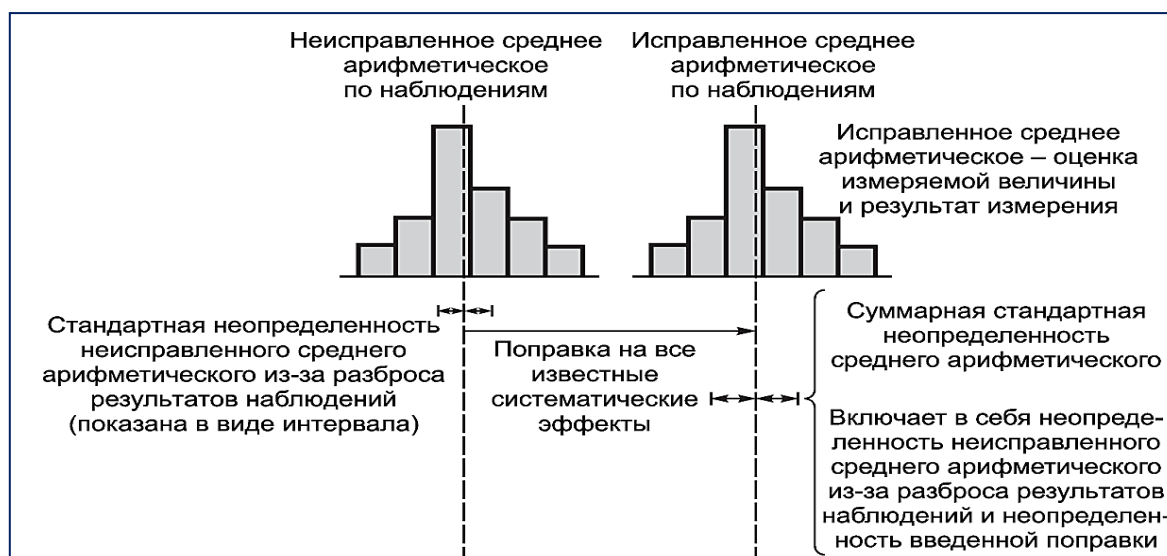


Рисунок 2.1 – Графическая иллюстрация понятий «погрешность» и «неопределенность»

Таким образом, неопределенность является параметром более широким, так как она должна учитывать как случайные, так и систематические эффекты, то есть включать количественную оценку случайной и систематической погрешности.

Необходимо понимать, что неопределенность не означает сомнения в результате, а позволяет количественно отразить, что для любой измеряемой величины и для любого результата измерения существует бесконечное множество значений, рассеянных вокруг полученного результата измерения, которые согласуются со всеми условиями проведения эксперимента и с разной степенью уверенности могут быть приписаны измеряемой величине. По сути, лишь неопределенность результата измерения, отражая отсутствие точного знания значения измеряемой величины, позволяет получить интервал значений, который действительно содержит истинное значение измеряемой величины, а не некоторое единичное значение, которое может быть далеко от искомого.

## 2.2. Процесс оценивания неопределенности

Условно в процессе оценивания неопределенности можно выделить четыре этапа:

- описание измеряемой («выходной») величины  $y$ ;
- выявление источников неопределенности измеряемой величины – входных величин  $x_i$ ;
- количественное описание выявленных составляющих неопределенности;
- вычисление суммарной неопределенности.

Этап 1. На этом этапе необходимо четко сформулировать, что именно измеряют и записать математическое уравнение, используемое для вычисления результата.

Этап 2. На втором этапе составляют список всех возможных источников неопределенности. Оптимально будет начать с основного выражения – с составления подробной математической модели измерения  $y = f(x_1, x_2, \dots)$ : она будет включать многие явные источники неопределенности. Последовательное рассмотрение каждого этапа методики измерения позволит выявить другие потенциальные факторы, обуславливающие неопределенность результатов – «скрытые» источники неопределенности. После получения исчерпывающего списка источников неопределенности, можно по возможности объединить связанные факторы.

Типичных источников неопределенности физико-химического анализа множество, среди них можно выделить следующие:

– Нерепрезентативность выборки, пробоотбор (смещение при отборе пробы и при подготовке пробы, различное распределение аналитов в объеме и на поверхности пробы);

– Хранение пробы (условия, продолжительность);

– Влияние пробы (стабильность пробы/компонента, влияние формы нахождения определяемого компонента, эффект матрицы, поправка на холостую пробу),

– Чистота реактивов и стандартных образцов (характеризуется своей неопределенностью, наличие изомеров аналитов);

– Предполагаемая стехиометрия (ее возможные отклонения);

– Неполное определение измеряемой величины;

– Несовершенная реализация методики измерения;

– Неточные значения, приписанные эталонам,

– Условия измерений (неопределенное знание влияния условий окружающей среды на результат измерения/неточное измерение величин, характеризующих эти условия);

– Эффекты, связанные с измерительным оборудованием (погрешности средств измерения массы и объема, конечная разрешающая способность/порог чувствительности прибора);

– Используемые приближения и допущения;

– Вычислительные эффекты (выбор неподходящей модели при градуировке, округление результата);

– Неточное знание физических констант и других параметров, полученных из сторонних источников и используемых при обработке данных;

– Влияние оператора (субъективность при регистрации показаний, незначительные отличия при выполнении методики);

– Случайные эффекты.

Часть этих потенциальных источников практически невозможно количественно описать, но можно свести их влияние к минимуму благодаря разумному планированию эксперимента.

Этап 3. На этом этапе количественно описывают ранее идентифицированные источники неопределенности. Некоторые входные величины можно описать, используя теоретическую информацию либо ранее полученные данные, для описания других факторов может понадобится запланировать и провести эксперимент в заданных и контролируемых условиях. Оценки всех составляющих должны быть получены в виде стандартных отклонений – стандартных неопределенностей входных величин  $u(x)$ .

Этап 4. Для получения суммарной стандартной неопределенности результата измерений суммируют все оценки, полученные в виде стандартных отклонений, согласно закону суммирования дисперсий.

Стандартная неопределенность  $u(x_i)$  – неопределенность входного параметра  $x_i$ , выраженная в виде стандартного отклонения.

Такая комбинированная неопределенность результата равнозначна стандартному отклонению  $s$ . Для нормально распределенных результатов ожидается, что в интервале  $\pm 1 \cdot s$  от среднего арифметического лежит приблизительно 68 % значений, которые могут быть приписаны измеряемой величине. Чтобы увеличить вероятность нахождения истинного значения измеряемой величины в полученном интервале значений, суммарную стандартную неопределенность «расширяют», как правило, до уровня, охватывающего 95 % значений. Этого достигают путем умножения суммарной стандартной неопределенности на коэффициент охвата  $k = 2$ . Таким образом получают расширенную неопределенность  $U(x_i)$  результата измерения.

Расширенная неопределенность измерения (расширенная неопределенность)  $U$  – произведение комбинированной стандартной неопределенности измерения и коэффициента большего, чем число один.

Коэффициент охвата – число большее, чем один, на которое умножается комбинированная стандартная неопределенность измерения для получения расширенной неопределенности измерения.

Интервал охвата – интервал, основанный на имеющейся информации, который содержит совокупность истинных значений измеряемой величины с заданной вероятностью.

Вероятность охвата (уровень доверия) – вероятность, с которой указанный интервал охвата содержит совокупность истинных значений измеряемой величины.

### **2.3. Количественное описание составляющих неопределенности**

Входные величины можно условно разделить на две группы: на величины, значения и неопределенности которых исследователь непосредственно получает в результате повторных измерений, и на величины, чьи значения и неопределенность получены из сторонних источников.

Неопределенность первой группы входных величин оценивают путем статистического анализа ряда полученных наблюдений и численно характеризуют стандартным отклонением. Это, так называемое, оценивание неопределенности по типу А. Таким образом могут быть охарактеризованы влияние случайных факторов, оценка правильности метода и введение

поправок на смещение метода, использование градуировочной характеристики.

Стандартные неопределенности второй группы источников получают через функции плотности вероятности на основании опыта или другой доступной информации. Такую оценку называют оцениваем неопределенности по типу В. Данным способом характеризуют неопределенность величин, связанных со стандартными образцами веществ и материалов, аттестованных эталонов, величин, значения которых указаны в справочниках (физические константы, коэффициенты объемного расширения, молярные массы, плотности и т.д.).

### 2.3.1. Оценивание неопределенности по типу А

Для оценивания неопределенности по типу А получают совокупность (выборку) из  $n$  наблюдений  $x_i$  при неизменных заданных условиях измерения. В силу случайных эффектов независимые результаты будут разбросаны относительно друг друга, подчиняясь закону нормального распределения. Разброс полученных значений относительно среднего  $\bar{x}$  количественно описывают с помощью выборочной дисперсии  $s^2(x_i)$  и выборочного стандартного отклонения  $s(x_i)$ :

$$s^2(x_i) = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{x})]^2 \quad (2.1)$$

$$s(x_i) = \sqrt{s^2(x_i)} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{x})]^2} \quad (2.2)$$

Выборочная дисперсия  $s^2(x_i)$  и выборочное стандартное отклонение  $s(x_i)$  являются оценками генеральной совокупности  $\sigma^2$  и стандартного отклонения  $\sigma$  генеральной совокупности:

$$\sigma^2(x_i) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(x_i - \mu)]^2 \quad (2.3)$$

$$\sigma(x_i) = \sqrt{\sigma^2(x_i)} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(x_i - \mu)]^2} \quad (2.4)$$



где  $\mu$  – математическое ожидание генеральной совокупности:

$$\mu = \sum_{i=1}^{n \rightarrow \infty} x_i \quad (2.5)$$

Поскольку серия результатов, как правило, включает весьма ограниченное число наблюдений  $n$ , то выборочные оценки, рассчитанные по формулам (2.3) и (2.4), оказываются смещенными относительно соответствующих генеральных. Для получения несмещенных оценок используют формулы (2.1) и (2.2), где уменьшение знаменателя на единицу непосредственно связано с тем, что величина  $\bar{x}$ , относительно которой берут отклонения, сама зависит от элементов выборки. Каждая величина, зависящая от элементов выборки и входящая в формулу выборочной дисперсии, называется связью. Можно доказать, что знаменатель выборочной дисперсии всегда равен разности между объемом выборки  $n$  и числом связей  $L$ , наложенных на эту выборку. Эта разность называется числом степеней свободы выборки (2.6).

$$f = n - L \quad (2.6)$$

Далее рассчитывают дисперсию среднего  $s^2(\bar{x})$  и стандартное отклонение среднего  $s(\bar{x})$ , которые количественно определяют, насколько хорошей оценкой математического ожидания генеральной совокупности является выборочное среднее из  $n'$  наблюдений:

$$u^2(x_i) = s^2(\bar{x}) = \frac{s^2(x_i)}{n'} = \frac{1}{n'(n-1)} \sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{x})]^2 \quad (2.7)$$

$$\begin{aligned} u(x_i) &= s(\bar{x}) = \sqrt{s^2(\bar{x})} = \sqrt{\frac{s^2(x_i)}{n'}} = \frac{s(x_i)}{\sqrt{n'}} \\ &= \sqrt{\frac{1}{n'(n-1)} \sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{x})]^2} \end{aligned} \quad (2.8)$$

Собственно стандартное отклонение среднего  $s(\bar{x})$  и является стандартной неопределенностью  $u(x_i)$ , оцененной по типу А.

В случае, когда для заданных условий получено не одна, а  $p$  выборок, то в качестве выборочного стандартного отклонения следует рассчитать

средневзвешенное выборочное стандартное отклонение среднего, которое будет являться лучшей оценкой неопределенности рассматриваемой входной величины.

При заявлении оценки неопределенности типа А всегда необходимо указывать соответствующее ей число степеней свободы  $f$ , поскольку оно характеризует значимость полученной оценки.

### 2.3.2 Оценивание неопределенности по типу В

Оценивание (стандартной неопределенности) по типу В основывается на базе научного суждения, основанного на всей доступной информации о возможной изменчивости  $x_i$ .

Фонд информации может включать:

- Данные предварительных измерений;
- Данные, полученные в результате опыта, или общие знания о поведении и свойствах соответствующих материалов и приборов;
- Спецификация изготовителя;
- Данные, которые приводятся в свидетельствах о калибровке и в других сертификатах;
- Неопределенности, приписываемые справочным данным, взятым из справочников;
- литературные данные об объекте исследования.

Если оценку неопределенности получают на основании результатов предшествующих исследований или имеющихся данных, она, возможно, уже выражена в виде стандартного отклонения. Если же указан доверительный интервал с соответствующим доверительным уровнем (в виде  $\pm a$  при вероятности  $p$  %), то значение  $a$  нужно поделить на соответствующую процентную точку нормального распределения для заданного доверительного уровня.

Пример:

Техническое описание устанавливает, что показания весов находятся в пределах  $\pm 0,2$  мг при доверительном уровне 95 %. По таблицам процентных точек нормального распределения 95 %-й доверительный интервал вычисляется исходя из значения 1,96. Использование этого соотношения дает стандартную неопределенность  $(0,2 / 1,96) \approx 0,1$ .

Если пределы  $\pm a$  даны без указания доверительного уровня, и есть основания ожидать, что крайние значения столь же вероятны, как и значение в центре, обычно уместно принять прямоугольное распределение со стандартным отклонением  $a / \sqrt{3}$

Пример:

Мерная колба класса А вместимостью  $10 \text{ см}^3$ ; указанное в сертификате допусковое отклонение  $\pm 0,2 \text{ см}^3$ . Стандартная неопределенность равна  $0,2 / \sqrt{3} \approx 0,12 \text{ см}^3$ .

Если пределы  $\pm a$  даны без указания доверительного уровня, но есть основания ожидать, что крайние значения маловероятны, обычно уместно принять треугольное распределение со стандартным отклонением  $a / \sqrt{6}$ .

Пример:

Мерная колба класса А вместимостью  $10 \text{ см}^3$ ; указанное в сертификате допусковое отклонение  $\pm 0,2 \text{ см}^3$ , но опыт проверок показывает, что крайние значения относительно редки. Стандартная неопределенность равна  $0,2 / \sqrt{6} \approx 0,08$ .

В тех случаях, когда оценка должна быть сделана на основании суждений, составляющую неопределенности можно выразить сразу в виде стандартного отклонения. Если это невозможно, то следует оценить максимальное отклонение, которое, вероятно, могло бы иметь место на практике, исключая промахи. Если меньшие значения отклонения можно считать существенно более вероятными, то следует принять треугольное распределение. Если же нет оснований предполагать большую вероятность незначительных отклонений, то это следует трактовать как прямоугольное распределение.

Правильное использование фонда доступной информации для оценивания стандартной неопределенности по типу В требует интуиции, основанной на опыте и общих знаниях, и является мастерством, которое приходит с практикой и опытом.

### **3. КОНТРОЛЬНЫЕ КАРТЫ ШУХАРТА**

Важность контрольных карт для управления производственными процессами впервые была показана доктором У. Шухартом в 1924 году.

Теория контрольных карт различает два вида изменчивости.

Первый вид – изменчивость из-за «случайных (обычных) причин», обусловленная бесчисленным набором разнообразных причин, присутствующих постоянно, которые нелегко или невозможно выявить. Каждая из таких причин составляет очень малую долю общей изменчивости, и ни одна из них не значима сама по себе. Тем не менее сумма всех этих причин измерима и предполагается, что она внутренне присуща процессу. Исключение или уменьшение влияния обычных причин требует

управленческих решений и выделения ресурсов на улучшение процесса и системы.

Второй вид – реальные перемены в процессе. Они могут быть следствием некоторых определяемых причин, не присущих процессу внутренне и могут быть устранены, по крайней мере, теоретически. Эти выявляемые причины рассматриваются как «неслучайные» или «особые» причины изменения. К ним могут быть отнесены поломка инструмента, недостаточная однородность материала, производственного или контрольного оборудования, квалификация персонала, невыполнение процедур и т. д.

Цель контрольных карт – обнаружить неестественные изменения в данных из повторяющихся процессов и дать критерии для обнаружения отсутствия статистической управляемости. Процесс находится в статистически управляемом состоянии, если изменчивость вызвана только случайными причинами. При определении этого приемлемого уровня изменчивости любое отклонение от него считают результатом действия особых причин, которые следует выявить, исключить или ослабить.

### **3.1. Основы контрольных карт Шухарта**

Карта Шухарта требует данных, получаемых выборочно из процесса через примерно равные интервалы. Интервалы могут быть заданы либо по времени (например, ежечасно), либо по количеству продукции (каждая партия). Обычно каждая подгруппа состоит из однотипных единиц продукции или услуг с одними и теми же контролируемыми показателями, и все подгруппы имеют равные объемы. Для каждой подгруппы определяют одну или несколько характеристик, таких как среднее арифметическое подгруппы  $\bar{x}$  и размах подгруппы  $R$  или выборочное стандартное отклонение  $\bar{s}$ .

Карта Шухарта – это график значений определенных характеристик подгрупп в зависимости от их номеров. Она имеет центральную линию (CL), соответствующую эталонному значению характеристики. При оценке того, находится ли процесс в статистически управляемом состоянии, эталонным обычно служит среднее арифметическое рассматриваемых данных. При управлении процессом эталонным служит долговременное значение характеристики, установленное в технических условиях, или ее номинальное значение, основанное на предыдущей информации о процессе, или намеченное целевое значение характеристики продукции или услуги. Карта Шухарта имеет две статистически определяемые контрольные границы относительно центральной линии, которые называются верхней контрольной границей (UCL) и нижней контрольной границей (LCL) (рисунок 3.1).

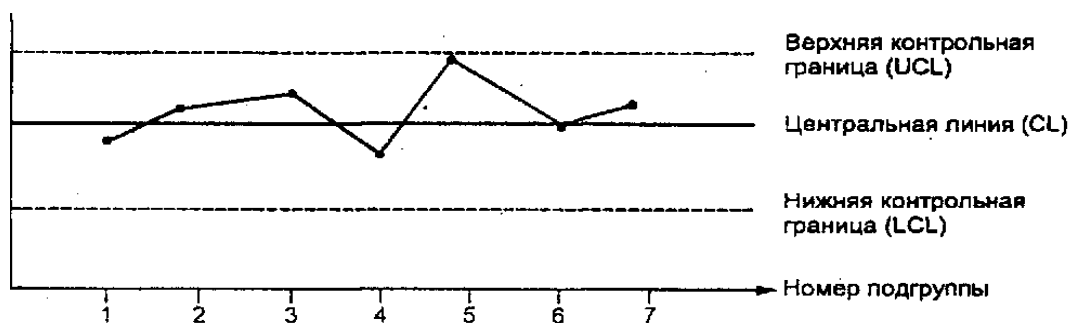


Рисунок 3.1 – Вид контрольной карты

Контрольные границы на карте Шухарта находятся на расстоянии  $3 \cdot \sigma$  от центральной линии, где  $\sigma$  - генеральное стандартное отклонение используемой статистики. Изменчивость внутри подгрупп является мерой случайных вариаций. Для получения оценки  $\sigma$  вычисляют выборочное стандартное отклонение или умножают выборочный размах на соответствующий коэффициент. Эта мера не включает межгрупповых вариаций, а оценивает только изменчивость внутри подгрупп.

Границы  $\pm 3 \cdot \sigma$  указывают, что около 99,7 % значений характеристики подгрупп попадут в эти пределы при условии, что процесс находится в статистически управляемом состоянии. Другими словами, есть риск, равный 0,3 % (или в среднем три на тысячу случаев), что нанесенная точка окажется вне контрольных границ, когда процесс стабилен. Употребляется слово «приблизительно», поскольку отклонения от исходных предположений, таких как вид распределения данных, будут влиять на назначения вероятности.

Некоторые консультанты предпочитают вместо множителя, равного 3, значение 3,09, чтобы обеспечить номинальное значение вероятности 0,2 % (в среднем два вводящих в заблуждение наблюдения на тысячу), но Шухарт выбрал число 3, чтобы не давать поводов к рассмотрению точных вероятностей. Аналогично некоторые консультанты применяют фактические значения вероятностей для карт, основанных на ненормальных распределениях, таких как карты размахов и долей несоответствий, и в этом случае в карте Шухарта также используют границы на расстоянии  $\pm 3 \cdot \sigma$  вместо вероятностных пределов, упрощая эмпирическую интерпретацию.

Вероятность того, что нарушение границ в самом деле случайное событие, а не реальный сигнал, считается столь малой, что при появлении точки вне границ следует предпринять определенные действия. Так как действие предпринимается именно в этой точке, то  $3 \cdot \sigma$  контрольные границы иногда называются «границами действий».

Часто на контрольной карте границы проводят еще и на расстоянии  $2 \cdot \sigma$ . Тогда любое выборочное значение, попадающее за границы  $2 \cdot \sigma$ , может

служить предостережением о грозящей ситуации выхода процесса из состояния статистической управляемости. Поэтому границы  $\pm 2\cdot\sigma$  иногда называют «предупреждающими».

При применении контрольных карт возможны два вида ошибок: первого и второго рода.

Ошибка первого рода возникает, когда процесс находится в статистически управляемом состоянии, а точка выскакивает за контрольные границы случайно. В результате неправильно решают, что процесс вышел из состояния статистической управляемости, и делают попытку найти и устранить причину несуществующей проблемы.

Ошибка второго рода возникает, когда рассматриваемый процесс не управляем, а точки случайно оказываются внутри контрольных границ. В этом случае неверно заключают, что процесс статистически управляем и упускают возможность предупредить рост выхода несоответствующей продукции. Риск ошибки второго рода – функция трех факторов: ширины контрольных границ, степени неуправляемости и объема выборки. Их природа такова, что можно сделать лишь общее утверждение о величине ошибки.

Система карт Шухарта учитывает только ошибки первого рода, равные 0,3 % в пределах границ  $3\cdot\sigma$ . Поскольку в общем случае непрактично делать полную оценку потерь от ошибки второго рода в конкретной ситуации, а удобно произвольно брать малый объем подгруппы (4 или 5 единиц), целесообразно использовать границы на расстоянии  $\pm 3\cdot\sigma$  и сосредоточивать внимание в основном на управлении и улучшении качества самого процесса.

Если процесс статистически управляем, контрольные карты реализуют метод непрерывной статистической проверки нулевой гипотезы о том, что процесс не изменился и остается стабильным. Шухарт подчеркивал именно эмпирическую полезность контрольных карт для установления отклонений от состояния статистической управляемости, а не их вероятностную интерпретацию.

Когда наносимое значение выходит за любую из контрольных границ или серия значений проявляет необычные структуры, состояние статистической управляемости подвергается сомнению. В этом случае надо исследовать и обнаружить неслучайные (особые) причины, а процесс можно остановить или скорректировать. Как только особые причины найдены и исключены, процесс снова готов к продолжению работы. При возникновении ошибки первого рода можно не найти никакой особой причины. Тогда считают, что выход точки за границы представляет собой достаточно редкое

случайное явление при нахождении процесса в статистически управляемом состоянии.

Если контрольную карту процесса строят впервые, то часто оказывается, что процесс статистически неуправляем. Контрольные границы, рассчитанные на основе данных такого процесса, будут иногда приводить к ошибочным заключениям, поскольку они могут оказаться слишком широкими. Следовательно, прежде чем устанавливать постоянные параметры контрольных карт, надо привести процесс в статистически управляемое состояние.

### 3.2. Принципы построения контрольных карт

Составление контрольных карт - мощный и простой инструмент для ежедневного контроля качества обычной аналитической работы. В основе лежит то, что лаборатория анализирует контрольные образцы вместе с обычными пробами в аналитическом цикле (рисунок 3.2). Материалом контрольных образцов могут быть стандартные растворы, обычные реальные пробы, холостые пробы, внутренние материалы контроля качества и сертифицированные стандартные образцы.

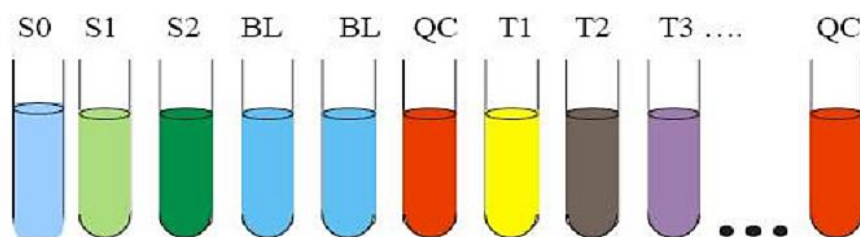


Рисунок 3.2 - Пример анализа двух контрольных образцов в аналитическом цикле

SO-S2      Стандартные растворы

BL      Холостые пробы

QC      Образцы Контроля качества

T1...      Испытываемые пробы

Сразу после того, как аналитический цикл закончен, контрольные значения наносятся на контрольную карту. При представлении контрольных значений мы рекомендуем:

- Представлять на одну значащую цифру больше, чем в обычных результатах;
- Представлять значения ниже предела количественного определения (LOQ);
- Представлять отрицательные значения.

Соотношение между нормальной кривой распределения и эквивалентной контрольной картой (X-карта) показано на рисунке 3.3. Карта основана на статистических характеристиках случайных вариаций, описываемых нормальной кривой распределения.

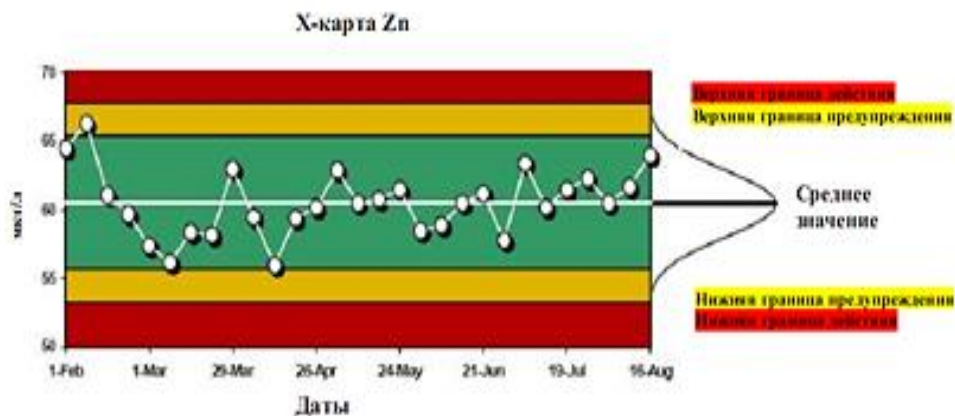


Рисунок 3.3 - Взаимосвязь между кривой нормального распределения и контрольной картой

**Центральная линия (CL)** на контрольной карте представляет собой среднее значение результатов измерений контрольных образцов или аттестованное значение сертифицированного стандартного образца. Вдобавок к центральной линии на контрольной карте еще имеются четыре линии. Две из них - так называемые **границы предупреждения**, расположены на расстоянии двух стандартных отклонений от центральной линии ( $CL \pm 2 \cdot \sigma$ ). Предполагается, что если результаты нормально распределены, то 95 % результатов находятся внутри этих границ. Две другие линии расположены на расстоянии трех стандартных отклонений от центральной линии ( $CL \pm 3 \cdot \sigma$ ). Эти линии называются **границами действия** и 99,7 % нормально распределенных данных лежат внутри этих границ. Статистически только три из 1000 измерений лежат за пределами границ действия. Если контрольное значение лежит за границами действия, то велика вероятность, что анализ ошибочен.

Границы предупреждения и действия могут быть установлены либо, как показано выше, на основании характеристик метода, статистические контрольные границы, либо, используя независимые качественные критерии - целевые контрольные границы.

Используя контрольные карты, мы сможем быть предупреждены, если контрольные значения находятся вне пределов границы предупреждения или показывают тренды (тенденции). Если значения контрольных образцов находятся вне пределов границы действия, результаты анализа обычных образцов не вносятся в протокол.



### 3.3. Типы контрольных карт

Контрольные карты Шухарта бывают двух основных типов: для количественных и альтернативных данных.

Для каждой контрольной карты встречаются две ситуации:

- Стандартные значения не заданы;
- Стандартные значения заданы.

Стандартные значения – значения, установленные в соответствии с некоторыми конкретными требованиями или целями.

– Контрольные карты, для которых не заданы стандартные значения.

Цель таких карт — обнаружение отклонений значений характеристик (например,  $\bar{x}$ ,  $R$  или какой-либо другой статистики), которые вызваны иными причинами, чем те, которые могут быть объяснены только случайностью. Эти контрольные карты основаны целиком на данных самих выборок и используют для обнаружения вариаций, которые обусловлены неслучайными причинами.

– Контрольные карты при наличии заданных стандартных значений.

Целью таких карт является определение того, отличаются ли наблюдаемые значения,  $\bar{x}$ ,  $R$  и т. п. для нескольких подгрупп (каждая объемом  $n$  наблюдений) от соответствующих стандартных значений  $x_0$  (или  $\mu$ ) и т. п. больше, чем можно ожидать при действии только случайных причин. Особенностью карт с заданными стандартными значениями является дополнительное требование, относящееся к положению центра и вариации процесса. Установленные значения могут быть основаны на опыте, полученном при использовании контрольных карт без априорной информации, или на заданных стандартных значениях, а также на экономических показателях, установленных после рассмотрения потребности в услуге и стоимости производства, или указаны в технических требованиях на продукцию.

Предпочтительно, чтобы установленные значения определялись на основе исследования предварительных данных, которые, как предполагается, станут типичными для всех будущих данных. Для эффективного использования контрольных карт стандартные значения должны быть сопоставимы с присущей процессу изменчивостью. Карты, основанные на таких стандартных значениях, особенно полезны для управления процессами и поддержания однородности продукции на желаемом уровне.

Существуют различные типы контрольных карт для количественных и качественных признаков.

Контрольные карты для количественных данных:

– Карты средних значений ( $\bar{x}$ ) и размахов ( $R$ ) или выборочных стандартных отклонений ( $\sigma$ );

– Карта индивидуальных значений ( $x$ ) и скользящих размахов ( $R$ );

– Карта медиан ( $Me$ ) и размахов ( $R$ ).

Контрольные карты для альтернативных данных:

– Карта долей несоответствующих единиц продукции ( $p$ ) или карта числа несоответствующих единиц ( $np$ );

– Карта числа несоответствий ( $c$ ) или карта числа несоответствий, приходящихся на единицу продукции ( $u$ ).

Количественные данные представляют собой наблюдения, полученные с помощью измерения и записи значений некоторой характеристики для каждой единицы, рассматриваемой в подгруппе, например длина в метрах, сопротивление в омах, шум в децибелах и т. д. Карты для количественных данных, и особенно простейшие из них ( $\bar{x}$ - и  $R$ -карты), – это классические контрольные карты, применяемые для управления процессами.

Контрольные карты для количественных данных имеют ряд преимуществ:

– Большинство процессов и их продукция на выходе имеют характеристики, которые могут быть измерены, так что применимость таких карт потенциально широка;

– Измеренное значение содержит больше информации, чем простое утверждение «да - нет»;

– Характеристики процесса могут быть проанализированы безотносительно установленных требований. Карты запускаются вместе с процессом и дают независимую картину того, на что процесс способен. После этого характеристики процесса можно сравнивать или нет с установленными;

– Несмотря на то, что получение количественных данных дороже, чем альтернативных, объемы подгрупп для количественных данных почти всегда гораздо меньше и при этом намного эффективнее. Это позволяет в некоторых случаях снизить общую стоимость контроля и уменьшить временной разрыв между производством продукции и корректирующим воздействием.

Для контрольных карт, использующих количественные данные, предполагается нормальное (Гауссово) распределение для вариаций внутри выборок, причем отклонения от этого предположения влияют на эффективность карт. Коэффициенты для вычисления контрольных границ

выведены при условии нормальности. Поскольку контрольные границы используются только как эмпирические критерии при принятии решений, целесообразно пренебрегать малыми отклонениями от нормальности. Благодаря центральной предельной теореме выборочные средние имеют распределение, приближающееся к нормальному с ростом объема выборки, даже когда отдельные наблюдения не подчиняются нормальному закону. Это обосновывает возможность предположения о нормальности для  $\bar{x}$ -карт даже при объемах выборок, столь малых как 4 или 5 единиц, взятых для проведения контроля. Если используют отдельные наблюдения для изучения возможностей процесса, истинное распределение важно. Рекомендуется периодически перепроверять выполнение таких предположений, чтобы убедиться, что используемые данные принадлежат одной совокупности.

Распределения размахов и стандартных отклонений отличаются от нормального, хотя предположение нормальности использовалось при оценке коэффициентов для вычисления контрольных границ. Такие границы, как правило, приемлемы для процедур принятия эмпирических решений.

– Карты средних значений ( $\bar{x}$ ) и размахов ( $R$ ) или выборочных стандартных отклонений ( $\sigma$ ).

Карты для количественных данных отражают состояние процесса через разброс (изменчивость от единицы к единице) и через расположение центра (среднее процесса). Поэтому контрольные карты для количественных данных почти всегда применяют и анализируют парами – одна карта для расположения и одна - для разброса. Наиболее часто используют пару  $\bar{x}$ - и  $R$ -карты.

### **3.4. Метод управления и интерпретация контрольных карт для количественных данных**

Система карт Шухарта опирается на следующее условие: если изменчивость процесса от единицы к единице и среднее процесса остаются постоянными на данных уровнях (оцененные, соответственно, по  $\bar{R}$  и  $\bar{x}$ ), то размахи  $R$  и средние  $\bar{x}$  отдельных подгрупп будут меняться только случайным образом и редко выходить за контрольные границы. Не допускаются очевидные тренды или структуры данных, кроме возникающих случайно с некоторой долей вероятности.

$\bar{x}$ -карта показывает, где находится среднее процесса и какова его стабильность. Та же карта выявляет нежелательные вариации между подгруппами и вариации относительно их среднего.  $R$ -карта выявляет любую нежелательную вариацию внутри подгрупп и служит индикатором изменчивости исследуемого процесса. Это мера состоятельности и

однородности процесса. Если  $R$ -карта показывает, что вариации внутри подгрупп не изменяются, то это значит, что процесс остается в статистически управляемом состоянии. Такое происходит только в том случае, если все выборки обрабатывались одинаково. Если  $R$ -карта показывает, что процесс вышел из управляемого состояния или уровень на  $R$ -карте возрастает, то это может означать, что либо отдельные подгруппы подверглись разной обработке, либо в процессе действует несколько различных систем причинно-следственных связей.

На  $\bar{x}$ - карты также могут повлиять условия, при которых процесс вышел из состояния статистической управляемости по  $R$ -карте.

Возможность интерпретировать размахи или средние подгрупп зависит от оценки изменчивости от единицы к единице, поэтому  $R$ -карту необходимо анализировать первой.

Процедура управления приведена ниже:

- Собирают и анализируют данные, вычисляют средние и размахи.
- Строят  $R$ -карту. Сопоставляют нанесенные точки размахов с контрольными границами, выделяют точки вне границ, необычные структуры или тренды. Для каждого сигнала о наличии неслучайной причины в значениях размаха проводят анализ операций процесса, чтобы определить причину. Проводят корректирующие действия и действия по предотвращению повторения данной причины.

- Исключают все подгруппы, на которые повлияла неслучайная причина, затем пересчитывают и наносят на карту новые средний размах  $\bar{R}$  и контрольные границы. Необходимо получить подтверждение того, что все точки размахов при сравнении с новыми границами указывают на статистическую управляемость. Если требуется, повторяют последовательность действий «идентификация - корректировка - пересчет».

- Если некоторые подгруппы исключены из  $R$ -карты из-за выявленных особых причин, их надо исключить и из  $\bar{x}$ -карты. Пересмотренные значения  $\bar{R}$  и  $\bar{x}$  надо использовать для пересчета пробных контрольных границ для средних значений.

Исключение подгрупп, представляющих причину выхода процесса из состояния статистической управляемости, это не «исключение плохих данных». Скорее, здесь исключаются точки, на которые повлияли известные неслучайные причины, и мы получаем лучшую оценку основного уровня изменчивости из-за случайных причин. Это дает наиболее подходящую основу для контрольных границ, применение которых позволяет наиболее

эффективным образом обнаруживать будущие проявления неслучайных причин вариаций.

– Когда размахи находятся в статистически управляемом состоянии, разброс процесса (отклонения внутри подгрупп) считается стабильным. В этом случае можно проанализировать средние, чтобы увидеть, меняется ли со временем среднее положение процесса.

– Далее строят  $\bar{x}$ -карту и сравнивают точки с контрольными границами. Выделяют точки вне границ, необычные структуры точек или тренды. Так же, как и для  $R$ -карты необходимо анализировать любое из состояний статистической неуправляемости и проводить корректирующие и превентивные меры. Надо исключить точки, которые характеризуют это состояние и для которых были найдены неслучайные причины.

– Повторно вычисляют и наносят на график новое среднее процесса ( $\bar{x}$ ) и контрольные границы. Проверяют, чтобы, по сравнению с новыми границами, все точки демонстрировали статистически управляемое состояние, при необходимости возобновляя последовательные действия: «идентификация - корректировка - пересчет».

– Если исходные данные для установления эталонных значений контрольных границ располагаются устойчиво внутри пробных пределов, расширяют границы, чтобы охватить будущие данные.

– Исполнители (оператор и/или инженер) должны пользоваться этими границами для последующего управления процессом, реагировать на сигналы о выходе процесса из управляемого состояния на любой из  $\bar{x}$  и  $R$  карт и выполнять надлежащие действия.

### **3.5. Проверка структур на особые причины**

Для интерпретации хода процесса по картам Шухарта существует набор из восьми дополнительных критериев, который схематически показан на рисунке 3.4.

Этот набор критериев можно принять за основу, но пользователи должны обращать внимание на любую необычную структуру точек, которая может указывать на проявление особых (неслучайных) причин. Поэтому эти критерии следует рассматривать только как примеры ситуаций, когда может быть установлено проявление неслучайных причин. Появление любого из случаев, описанных в этих критериях, - указание на присутствие особых причин, которые должны быть проанализированы и скорректированы.

Верхняя и нижняя контрольные границы установлены на расстоянии  $3 \cdot \sigma$  над и под центральной линией. Для применения этих критериев контрольная карта делится на шесть равных зон шириной  $\sigma$ . Эти зоны обозначаются А, В,

С, С, В, А, причем зоны С расположены симметрично центральной линии. Данные критерии применимы к  $\bar{x}$ - картам средних значений и x-картам индивидуальных значений. Предполагается нормальное распределение соответственно  $\bar{x}$  и индивидуальных значений.

 <p>UCL A B C <math>\bar{x}</math> C B A LCL</p> <p><b>КРИТЕРИЙ 1 – Особая точка вне зоны А</b></p>	 <p>UCL A B C <math>\bar{x}</math> C B A LCL</p> <p><b>КРИТЕРИЙ 2 – Девять точек подряд в зоне С, или по одну сторону от центральной линии</b></p>
 <p>UCL A B C <math>\bar{x}</math> C B A LCL</p> <p><b>КРИТЕРИЙ 3 – Шесть возрастающих или убывающих точек подряд</b></p>	 <p>UCL A B C <math>\bar{x}</math> C B A LCL</p> <p><b>КРИТЕРИЙ 4 – Четырнадцать попеременно возрастающих и убывающих точек</b></p>
 <p>UCL A B C <math>\bar{x}</math> C B A LCL</p> <p><b>КРИТЕРИЙ 5 – Две из трех последовательных точек в зоне А, или вне ее</b></p>	 <p>UCL A B C <math>\bar{x}</math> C B A LCL</p> <p><b>КРИТЕРИЙ 6 – Четыре из пяти последовательных точек в зоне В, или вне ее</b></p>



Рисунок 3.4 — Критерии для особых причин

## 4. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

### 4.1. Определения понятия «Валидация»

Валидация метода – это по сути своей процесс установления аналитических требований и подтверждения того, что возможности рассматриваемого метода соответствуют поставленной задаче. Неотъемлемой частью этого является оценивание характеристик метода. Важным моментом в данном определении является оценка пригодности метода; в прошлом валидация метода, как правило, сводилась только к оцениванию его характеристик,

Определения валидации, взятые из международных документов приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 Определение понятия «валидация» в ISO 9000, ISO/IEC 17025 и VIM

Определение	Ссылка
Подтверждение путем предоставления объективных доказательств того, что требования, установленные для конкретной задачи или применения, были выполнены	ISO 9000 <sup>a</sup>
Подтверждение путем исследования и предоставления объективных доказательств того, что определенные требования, установленные для конкретного применения, выполняются	ISO/IEC 17025
Верификация, при которой установленные требования соответствуют предполагаемому применению	VIM <sup>b</sup>

Определение	Ссылка
<p><sup>a</sup> ISO 9000 определяет «процесс квалификации» как «процесс демонстрации способности выполнить установленные требования».</p> <p><sup>b</sup> VIM определяет «верификацию» как «предоставление объективных доказательств того, что данный объект соответствует установленным требованиям»</p>	

Валидации подлежат:

- Нестандартные методы;
- Методы, разработанные лабораторией;
- Стандартные методы, применяемые для более широких целей, чем они предназначены;
- Усложненные и модифицированные стандартные методы;
- Стандартные методы, чтобы подтвердить, что данные методы сохранили характеристики и пригодны для применения по назначению.

Лаборатория несет ответственность за применение невалидированных методик выполнения измерений. Необходимо использовать соответствующие методы и процедуры для всех испытаний в пределах своей области, включающие отбор образцов, обработку, транспортировку, хранение и подготовку для испытаний, и, при необходимости, оценку неопределенности измерений, а также статистическую обработку.

Критериями валидации являются требования действующего законодательства, технические требования на исследуемый объект, заказчика.

Необходимость валидации методов устанавливают и ряд других государственных и международных документов, таких как Решение Комиссии ЕС, касающееся характеристик аналитических методов контроля и интерпретации результатов, требования Всемирной организации здравоохранения, СТБ, ИСО, ГОСТ, ГОСТ Р и другие документы в области методов испытаний окружающей среды, здравоохранения, медицинских изделий, лекарственных средств, ветеринарии, безопасности машин, топлив, информационных технологий и т.д.

Лаборатория должна самостоятельно определить методы, которые подлежат валидации. Для этого необходимо провести анализ всех используемых методов и определить, какие из них подпадают под валидацию в первую очередь и какие методы не требуют валидации в ближайшее время (валидированы недавно, вновь введенные международные методики, работают стабильно, что подтверждено статистически).

Таким образом, валидация – это процедура конкретной лаборатории, относящаяся к конкретному методу, используемому лабораторией, с учетом



технической оснащенности лаборатории, условий проведения испытаний, используемых стандартных образцов, химических реактивов, градуировочных графиков, компетентности персонала лаборатории и других факторов, влияющих на результат.

## **4.2. Верификация**

Если лаборатория использует стандартизированные методы (ГОСТ, СТБ, аттестованные МВИ) она может не делать их валидацию. Тем не менее, лаборатория должна проверить – верифицировать – характеристики метода.

*«...До внедрения методов в работу лаборатория должна подтвердить, что она может надлежащим образом применять выбранные методы, обеспечивая требуемое исполнение».* [ГОСТ ISO/IEC 17025-2019, п.7.2.1.5]

Подтверждение пригодности используемого стандартизированного метода заключается в документальном подтверждении того, что при выполнении измерений характеристики метода, такие как, линейность, точность измерений, повторяемость, воспроизводимость и др., соответствуют представленным в используемом стандарте. Это значит, что нужно выполнить некоторые эксперименты, которые подтвердят, что метод нормально работает в лаборатории. Необходимо провести сравнительный анализ полученных характеристик метода с целью демонстрации того, что они не хуже заявляемых в стандартизированной методике измерений.

Верификация также необходима при внесении существенных изменений при выполнении измерений, например, при замене прибора на аналогичный новый, перемещении оборудования, проведение технического обслуживания и/или ремонтных работ и т.д. Это также относится к тем случаям, когда в приборе обновлено программное обеспечение или когда при контроле качества установлено, что характеристики применяемого метода изменяются со временем.

## **4.3. Принципы валидации аналитических методик**

При валидации методов в каждом конкретном случае необходимо руководствоваться именно тем документом, который непосредственно распространяет требования к валидации конкретного метода.

В официальной литературе нет рекомендаций по последовательности экспериментов валидации, и оптимальная последовательность может зависеть от метода непосредственно.

При выборе формы и последовательности экспериментов валидации лаборатория должна руководствоваться действующими документами (Директивами, стандартами ISO, рекомендациями EURACHEM), которые

устанавливают требования к эксперименту с целью валидации метода. Лаборатория должна организовать и провести эксперимент именно таким образом, как описано в соответствующем документе.

Лаборатория и ее персонал несут ответственность за результаты измерений посредством постоянного доказательства и предоставления соответствующего подтверждения компетентности и постоянной оценки компетентности. Персонал лаборатории, участвующий в валидации методов, должен обладать соответствующей компетентностью, как по вопросам проведения измерений, представления результатов, статистических методов оценки результатов, обработки данных, так и по теории валидации, в части владения терминологией, знаниями законодательства, требованиями ТНПА и международных документов.

Необходимо, чтобы персонал лаборатории мог доказать, что результаты измерений соответствуют «поставленным целям».

Лаборатория обязана уделить должное внимание соответствующей компетентности и знаниям оператора, связанным с проводимой работой, чтобы иметь возможность принимать соответствующие решения на основании наблюдений в процессе исследований.

Лаборатория должна оценить ресурсы для проведения валидации.

Для проведения валидации лаборатория должна располагать соответствующими ресурсами. Кроме компетентного персонала, в лаборатории должна быть нормативная база, техническое оснащение требуемой точности, заинтересованность (вовлечение) персонала, уровень производственной культуры.

В лаборатории должны быть инструкции по использованию и эксплуатации оборудования и по обработке и подготовке элементов для тестирования. Все инструкции, стандарты, руководства и справочные данные, относящиеся к работе лаборатории должны поддерживаться в актуальном состоянии и быть доступными для персонала.

Подготовка к любой работе требует определенных пошаговых периодов. Поэтому лаборатории должны оформить рабочий процесс валидации в виде пошаговой инструкции, в которой определить периоды подготовки, организации, проведения и оформления валидации методов.

В результате, основные принципы валидации можно изложить следующим образом:

– Измерения должны соответствовать согласованному требованию (поставленной цели).

– Измерения должны проводиться с использованием оборудования, которое проверено на пригодность поставленным задачам.

– Персонал, выполняющий измерения, должен обладать соответствующей квалификацией и компетентностью для выполнения поставленных задач" (и иметь возможность продемонстрировать свои способности выполнять анализ соответствующим образом).

– Должна проводиться регулярная оценка технической компетентности лаборатории.

– Результаты измерений, полученные в одном месте, должны соответствовать результатам измерений, полученным в другом.

– Организации, проводящие аналитические измерения, должны располагать четко определенными процедурами контроля и обеспечения качества.

#### **4.4. Подходы к валидации методов**

В зависимости от способа оценки результата методы подразделяются на:

– Метод А. Количественный метод – метод измерений, который определяет количественное значение определяемого показателя в виде численного значения соответствующих единиц.

– Метод В. Скрининговый метод – метод, используемый для обнаружения присутствия вещества (материала, свойства) или класса веществ на заданном уровне. Такой метод обладает способностью высокой производительности по образцам и используется для отсеивания потенциально несоответствующих образцов.

– Метод С. Качественный метод – метод измерений, который выявляет вещество (материал, свойство) на основании его химических, биологических или физических свойств.

– Метод D. Метод подтверждения – метод, обеспечивающий полную дополнительную информацию, позволяющую однозначно идентифицировать вещество (материал, свойство) и, при необходимости, определить его количество на заданном уровне.

Любой из этих методов подвергается валидации.

Процедуры и параметры валидации, как правило, различаются для каждого из указанных видов, исходя из рабочих характеристик, характеризующих каждый метод.

Руководитель организации назначает руководителя соответствующих этапов валидации, а также рабочую группу для проведения валидации. Подразделение, проводящее валидацию метода, составляет программу проведения его валидации.

Программа валидации, как правило, включает следующую информацию:

- Руководитель этапа и рабочая группа;
- Процедура валидации;
- Порядок проведения валидации;
- Пошаговое планирование валидационных экспериментов;
- Сроки проведения валидации;
- Перечень организаций, лабораторий, сотрудников, принимающих участие в валидации;
- Форму протокола валидации;
- Сроки и порядок представления результатов испытаний;

Руководствуясь принципами, изложенными в общих положениях, лаборатория должна определить этапы валидации для конкретного метода, используемого ею и подлежащего валидации.

Этапы валидации, в общем случае, могут быть:

- Разработка СОП (стандартная операционная процедура) для выполнения метода;
- Определение необходимых рабочих инструментов;
- Проведение экспериментальных исследований для набора статистических данных;
- Определение типа и частоты подтверждения пригодности метода и точности результата (верификация);
- Документирование эксперимента и результатов валидации.

#### **4.5. Этапы валидации методов**

Валидацию метода рекомендовано начинать с разработки ряда стандартных операционных процедур (СОП), т.е. инструкций, связанных с проведением валидации метода, например:

- СОП «О порядке проведения работ по валидации», в котором определяется: политика предприятия по валидации; виды, стадии и этапы валидации; перечень объектов, подлежащих валидации;
- СОП «О разработке заполняемых форм валидационных протоколов»;
- СОП «О метрологическом обеспечении оборудования»;
- СОП «О валидации методов».

Также лаборатория может составить СОП по непосредственному проведению измерений определенного для валидации метода. В этот документ включают:

– Область применения (объект измерений, в том числе наименования продукции и контролируемых параметров), а также область использования для одного предприятия, для отрасли, для сети отраслевых и межотраслевых лабораторий и т. п.;

– Наименование (при необходимости развернутое определение) измеряемой величины;

– Характеристики измеряемой величины (диапазон и частотный спектр, значения неинформативных параметров и т. п.);

– Метод (методы) измерений;

– Требования к средствам измерений (в том числе к стандартным образцам, аттестованным смесям), вспомогательным устройствам, материалам, реактивам, растворам или приводятся типы средств измерений, их характеристики и обозначения документов, где имеются требования к средствам измерений (стандарты, технические условия);

– Условия выполнения измерений;

– Требования к квалификации операторов;

– Методика проведения измерений;

– Операции обработки и вычислений результатов измерений.

Следующим этапом является определение необходимых рабочих инструментов для проведения валидации: оборудование, реактивы, персонал и т.д. При этом:

– Оборудование должно быть внесено в Реестр РБ либо пройти метрологическую аттестацию, подтвердить метрологическую пригодность, пройти калибровку, подвергаться постоянному контролю с использованием карт Шухарта;

– Документы, устанавливающие методы измерений должны быть утверждены в установленном порядке, в лаборатории должен быть официальный зарегистрированный экземпляр документов, документы должны быть в актуальном состоянии;

– ГСО, внесенные в Реестр РБ, должны обеспечивать требуемую точность и однородность;

– Реактивы должны быть требуемой квалификации;

– При необходимости в лаборатории должны быть сертифицированные стандартные образцы (CRM), эталонные источники, вещества и материалы;

– Персонал должен обладать соответствующей квалификацией для проведения валидации;

– Условия проведения валидации должны обеспечивать требования методов, в лаборатории должна быть культура производства.

Перед началом проведения экспериментальных исследований для набора статистических данных необходимо определить характеристики метода, для которых будет проводиться валидация.

Исходя из различных источников (директивы, стандарты ISO, рекомендации EURACHEM и др.) характеристики метода выбираются исходя из рекомендуемого перечня, приведенного в таблице 4.2:

Таблица 4.2 - Рекомендуемые характеристики метода

Характеристика метода	Условное обозначение метода			
	А	В	С	Д
Специфичность (селективность)	+	+	+	+
Линейность	+	+	-	-
Предел обнаружения метода	+	+	+	+
Предел чувствительности метода	+	+	-	+/-
Предел количественного определения	+	+	-	-
Диапазон измерения	+	+	-	-
Поддиапазоны измерений	+	+	-	-
Правильность	+	+	+	-
Повторяемость,	+	+	+	-
Воспроизводимость	+	+/-	-	-
Устойчивость (стабильность)	+	+		+
Неопределенность измерений	+			

Условные обозначения методов:

- Метод А - Количественный метод измерений
- Метод В - Скрининговый метод.
- Метод С - Качественный метод.
- Метод Д - Метод подтверждения.

Характеристики методов для валидации выбираются в зависимости от применения метода в различных областях.

Лаборатория сама определяет валидируемые характеристики метода измерения и проводит набор достаточного количества статистических данных для последующей математической обработки. Статистическая характеристика метода и его математическая оценка представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Статистическая характеристика метода и его математическая оценка

Характеристика метода		Как оценивается
Специфичность	Специфичность – способность метода определять исключительно определяемый показатель, вещество, материал	Для оценки специфичности может быть использован метод проведения измерений в различных условиях, метод добавок и стандартные образцы, материалы, CRM.
Линейность	Линейность метода – способность метода в пределах заданного диапазона давать результаты, пропорциональные количеству определяемого показателя в образце	Определяется математической обработкой результатов теста образцов с различными концентрациями аналита в пределах интервала, установленного для данного метода. Обычно производится расчет линии регрессии методом наименьших квадратов для результатов с различными концентрациями аналита. Наклон регрессионной линии и его вариация дает математическую степень линейности. Для оценки степени линейности должны быть рассчитаны коэффициенты корреляции
Предел обнаружения	Предел обнаружения характеризует минимальное значение определяемого показателя, которое может выявлять метод	Предел обнаружения может быть установлен с использованием визуальной или инструментальной оценки. При использовании инструментальной оценки предел обнаружения устанавливают расчетным путем – по соотношению аналитического сигнала анализируемой пробы и контрольного раствора (это соотношение должно быть не менее 3:1)

Характеристика метода		Как оценивается
Предел количественного определения	Предел количественного определения характеризует минимальное количество вещества, которое может быть количественно определено	Установление предела количественного определения может проводиться расчетным путем на основании величины стандартного отклонения и угла наклона графика при определении линейности.
Чувствительность	Чувствительность - эта способность метода регистрировать минимальные изменения концентрации	Мерой чувствительности является наклон линии регрессии при определении линейности.
Диапазон определяемых величин	Диапазон определяемых величин – это интервал между верхним и нижним значениями определяемого показателя	Диапазон определяемых величин – это интервал между верхним и нижним значениями определяемого показателя (включая эти значения), для которого продемонстрирована пригодность данной методики с точки зрения линейности, повторяемости, воспроизводимости и правильности в одной лаборатории.
Поддиапазоны	Деление диапазона измерения метода (с учетом нижнего и верхнего предела) на требуемые поддиапазоны таким образом, чтобы характеристики точности сохранялись как в нижнем, так и в верхнем пределе поддиапазона, а также в середине поддиапазона.	При проведении измерений, пробы (образцы, объекты измерений) должны обеспечить выполнение измерений и набор требуемого количества статистических данных в нижней, верхней, средней точке каждого поддиапазона.
Правильность	Правильность – близость среднего значения, полученного на основании большой серии результатов испытаний, к принятому эталонному значению	$\bar{\delta} = \bar{y} - \mu$ где $\bar{\delta}$ – смещение $\bar{y}$ – общее среднее арифметическое всех лабораторий



Характеристика метода	Как оценивается
<p>величины. Показатель правильности выражают в терминах смещения. Смещение – разность между математическим ожиданием результатов испытаний и принятым эталонным значением</p>	<p><math>\mu</math> - принятое эталонное значение величины</p>
<p>Смещение – это общая систематическая ошибка в противоположность случайной ошибке и может иметь одну или несколько составляющих. Большее систематическое отклонение от принятого значения соответствует большему значению смещения.</p> <p>Различают:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- смещение метода,</li> <li>- лабораторное смещение,</li> <li>- лабораторную составляющую смещения.</li> </ul> <p>Лабораторное смещение – разность между математическим ожиданием результатов испытаний, полученных в отдельной лаборатории, и принятым эталонным значением.</p> <p>Смещение метода измерений – разность между математическим ожиданием результатов испытаний, полученных во всех лабораториях, использующих данный метод, и принятым эталонным значением.</p> <p>Лабораторная составляющая смещения – разность между</p>	

Характеристика метода		Как оценивается
	лабораторным смещением и смещением метода измерений. Лабораторная составляющая смещения является специфической для данной лаборатории и условий измерений в пределах лаборатории, и ее значения также могут быть различными на разных уровнях испытаний принятым эталонным значением.	
	Смещение метода измерений $\delta$ - разность между математическим ожиданием результатов испытаний, полученных во всех лабораториях, использующих данный метод, и лабораторное смещение $\Delta$ - разность между математическим ожиданием результатов испытаний, полученных в отдельной лаборатории, и принятым эталонным значением.	$\Delta = \bar{y} - \mu$ где $\bar{y}$ - среднее арифметическое в отдельной лаборатории
Прецизионность в условиях повторяемости	Повторяемость - прецизионность в условиях повторяемости. Условия повторяемости – условия, при которых независимые результаты испытаний получены одним методом на идентичных образцах испытаний в одной лаборатории одним оператором с использованием одного оборудования и за короткий интервал времени	дисперсия повторяемости $\sigma_r^2 = \overline{var(e)} = \overline{\sigma_w^2}$

Характеристика метода		Как оценивается
Прецизионность в условиях воспроизводимости	<p>Воспроизводимость - прецизионность в условиях воспроизводимости</p> <p>Условия воспроизводимости – условия, при которых результаты испытаний получены одним методом на идентичных испытательных образцах в различных лабораториях разными операторами с использованием различного оборудования.</p>	<p>межлабораторная дисперсия <math>\sigma_L^2 = var(B)</math></p> <p>дисперсия воспроизводимости</p> <p><math>\sigma_R^2 = \sigma_r^2 + \sigma_L^2</math></p>
Устойчивость	Устойчивость – изучение возможности определения показателя во времени	Оценка устойчивости метода включает изучение возможности определения показателя во времени, продолжительности и сохранности условий (например, хранения рабочих растворов реактивов и стандартных образцов), а также изучение влияния параметров окружающей среды на результаты измерения
Неопределенность	Неопределенность - параметр, связанный с результатом измерений и характеризующий рассеяние значений, которые можно приписать измеряемой величине	<p>Параметром может быть стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение или число, кратное ему) или половина интервала, имеющего установленный уровень доверия.</p> <p><math>U = k \cdot x \cdot \sum c_i^2 u^2(x_i)</math></p>

Далее, путем межлабораторных сличений с участием организаций, использующих метод, определяют правильность и воспроизводимость метода с точки зрения межлабораторной совместимости.

Для любого валидированного метода необходимо проведение процедуры верификации (проверки) в целях постоянного подтверждения пригодности

метода, оценки точности и подтверждения способности лаборатории выполнять данный метод.

Верификация валидированного метода – это подходящая процедура проверки, проводимая в целях подтверждения способности лаборатории к повторению, с приемлемым уровнем выполнения валидированного (стандартного или нестандартного) метода.

Путем набора статистики подтверждается соблюдение установленных критериев точности, по специальной матрице подтверждается специфичность метода.

Также необходимо проверять, на какие установленные при валидации параметры могут оказать внесенные изменения выполнения измерений (другие реагенты, посуда, оборудование, условия окружающей среды и т.д.).

Экспериментальная часть и полученные результаты валидации должны быть задокументированы.

В отчет о валидации методики обычно рекомендуется включать следующее:

- Цель и область применения метода;
- Описание определяемых показателей;
- Детальную информацию об используемых реактивах, материалах, CRM, стандартных образцах;
- Требования безопасности;
- Характеристики метода, оцениваемые показатели точности и их описание;
- Перечень оборудования и его функциональных и эксплуатационных характеристик, например (для хроматографии), размеры ячейки, шум базовой линии, диапазон температур колонки;
- Детальные условия проведения экспериментов, включая подготовку пробы (образца, объекта испытаний);
- Процедуры вычислений и статистической обработки результатов;
- Процедуры для подтверждения пригодности метода и точности результата в процессе эксплуатации методики (например, по СТБ ISO 5725);
- Графическую информацию, например хроматограммы, спектры и калибровочные кривые;
- Пределы рабочих диапазонов для принятия метода;
- Ожидаемую неопределенность результатов измерения;
- Критерии для ревалидации;
- Специалистов, которые разрабатывали и первоначально валидировали метод;

- Резюме и заключения.
- Процесс валидации метода.

Подводя итог, можно рекомендовать лаборатории, получившей конкретное задание от заказчика по валидации метода, сначала установить аналитические требования, т.е. определить какими должны быть характеристики метода, чтобы можно было выполнить это задание (рисунок 4.1).

Исходя из этих требований, лаборатория должна выбрать подходящий имеющийся метод или, если это необходимо, разработать/модифицировать необходимый метод.

Примечание: валидация метода включает этап, на котором оценивают характеристики и затем сравнивают их с аналитическими требованиями. Независимо от уже имеющихся, возможно, данных по характеристикам метода, его пригодность к применению будет определяться тем, какие характеристики получает конкретный аналитик на имеющихся приборах/оборудовании.

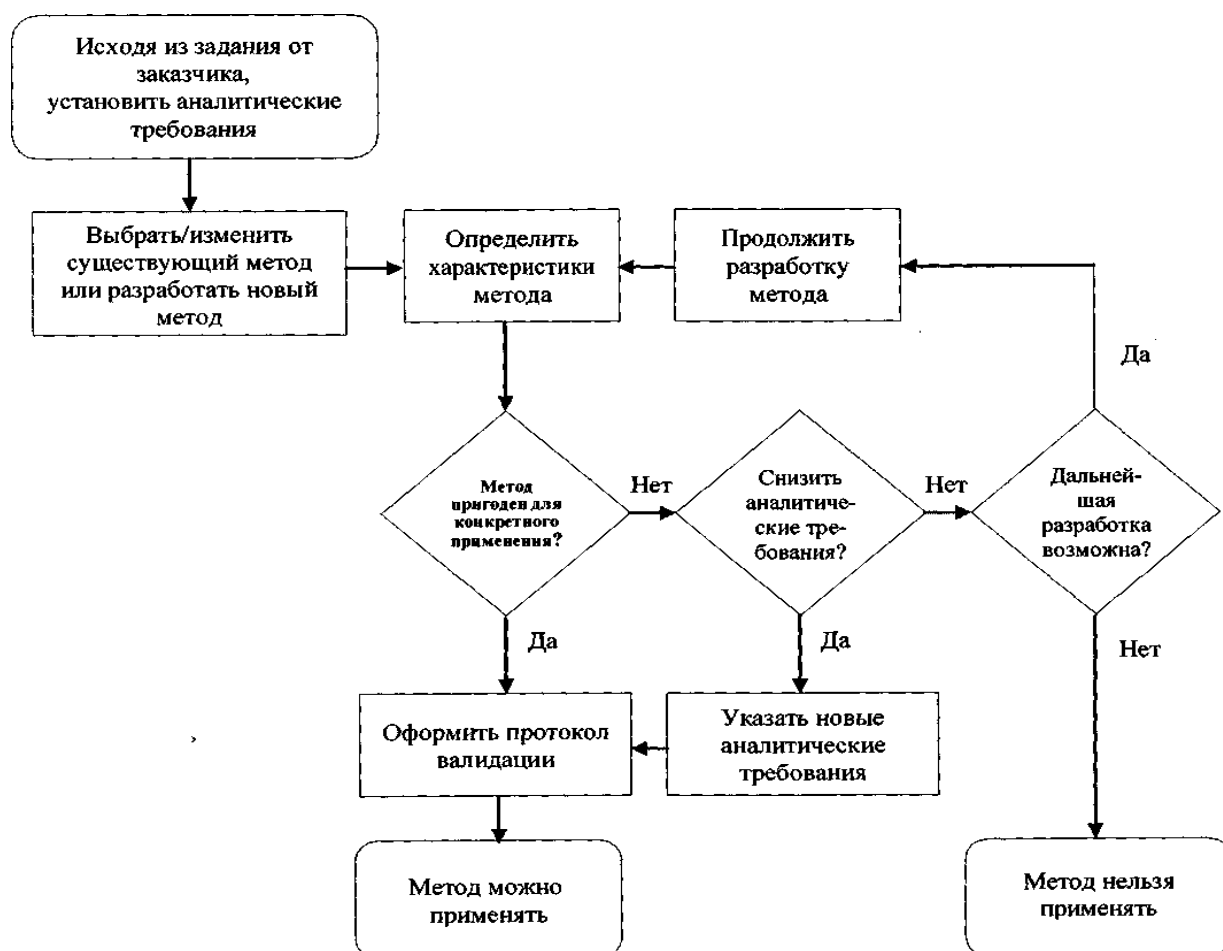


Рисунок – 4.1. Процесс валидации метода: от задачи, поставленной заказчиком, до решения лаборатории о том, возможно ли удовлетворить запрос заказчика с помощью определенного метода

#### 4.6. Оценка селективности метода

Селективностью аналитической методики называют степень пригодности методики для определения аналитов в смесях и матрицах без помех от других компонентов с аналогичными химическими или физическими свойствами. Такими мешающими веществами могут выступать изомеры определяемого соединения, его метаболиты и продукты распада, компоненты матрицы и т.д. Чем менее получаемые результаты подвержены влиянию таких соединений, тем более методика селективна по отношению к целевому компоненту. Если методика способна определять только целевое соединение и не подвержена влиянию мешающих веществ, то она является специфичной. Надо отметить, что степень специфичности методики оценить нельзя: методика либо специфична, либо нет.

Концентрацию аналита определяют посредством измерения некоторой заданной характеристики (например, интенсивности излучения), поэтому важно изначально убедиться, что измеряемая характеристика связана исключительно с аналитом, не имеет отношения к сопутствующим веществам и не является следствием взаимодействия, вызывающего значительное смещение результатов измерений.

В проверке селективности нуждаются методики, разработанные в лаборатории, взятые из научной литературы и опубликованные органами стандартизации, используемые за пределами указанной рабочей области. Когда опубликованную органами стандартизации методику используют в соответствии с областью применения, исходят из того, что ее селективность была оценена ранее в процессе стандартизации.

В рамках оценки селективности методики исследуют свободные от аналита образцы типичных матриц, чтобы выявить присутствие в рутинных пробах компоненты, вносящие дополнительный вклад в регистрируемый сигнал. Также определяют круг потенциально мешающих веществ, которые могут присутствовать в образцах наряду с целевым соединением, вносят их в чистые пробы, проводят анализ и выясняют, влияют ли они на сигнал аналита. Кроме того, селективность методики можно исследовать путем сравнения результатов анализа проб либо стандартных образцов, полученных согласно валидируемой и альтернативной методикам. Необходимую для оценки селективности информацию можно получить и в рамках изучения правильности и калибровочных кривых.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют практические вопросы, связанные с исследованием селективности.

Пример 1. Хроматографический пик может быть идентифицирован как соответствующий аналиту на основании того, что его время удерживания

совпадает с ранее установленным временем удерживания целевого соединения. Однако данный сигнал может принадлежать как определяемому соединению, так и другому совместно элюирующемуся веществу. В таком случае метод не селективен и идентификация аналита не достоверна без дополнительного подтверждения. Чтобы подтвердить полученные результаты, можно проводить хроматографическое разделение одновременно на двух колонках различной полярности, либо проводить идентификацию не только на основании совпадения времени удерживания, но и на основании другой, более специфичной информации, например, использовать спектральные характеристики. Так применение масс-спектрометрии совместно с газовой либо жидкостной хроматографией позволяют достичь высокой селективности.

Пример 2. Группа исследователей разработала методику определения антибиотиков группы нитроимидазола – метронидазола, ронидазола, диметридазола и их метаболитов – в молоке с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Для проверки селективности разработанной методики исследователи перед началом проведения пробоподготовки внесли в «чистые» пробы молока растворы других полярных основных антибиотиков – амоксициллина, сульфадиазина, сульфадиметоксина и стрептомицина. Чистые пробы и чистые пробы с внесением были проанализированы согласно разработанной процедуре. На полученных хроматограммах не зафиксировали дополнительных пиков вблизи времен удерживания аналитов, на основании чего сделали вывод, что разработанная методика селективна.

В случае установления малой селективности методики, методику необходимо доработать. Методику химического анализа можно сделать более селективной, изменив условия проведения анализа (рН среды, концентрации реагентов, растворитель и т.д.), устранив влияние мешающих компонентов переводением их в нереакционноспособную форму (маскированием) или отделив их (осаждением, приемами экстракции, хроматографии) от основного компонента.

Важным аспектом селективности является правильное описание измеряемой величины, поскольку аналит может присутствовать в образце в нескольких формах: в связанной и несвязанной форме, в виде неорганического и металлорганического соединений, в различных степенях окисления и т.п.

#### **4.7. Установление пределов метода**

Чтобы охарактеризовать способность методики по обнаружению и количественному определению аналита в области низких концентраций используют три характеристики: критическое значение (предел принятия

решения,  $CC_\alpha$ ), предел обнаружения ( $LOD, CC_\beta$ ) и предел определения ( $LOQ$ ). В таблице 4.4 представлены характеристики пределов.

Таблица 4.4 – Характеристика пределов

	<b>Критическое значение <math>CC_\alpha</math></b>	<b>Предел обнаружения <math>LOD</math></b>	<b>Предел определения <math>LOQ</math></b>
Определение предела	Наименьшая концентрация, для которой сигнал статистически значимо отличается от фонового	Наименьшая концентрация, которой соответствует сигнал, статистически значимо превышающий сигнал критического значения	Наименьшая концентрация, которую можно количественно определить с приемлемыми прецизионностью, правильностью и неопределенностью
Для чего используют	Заключение о наличии аналита в пробе с вероятностью ложноположительно го заключения $\alpha$	Заключение об отсутствии аналита в пробе с вероятностью ложноотрицательного заключения $\beta$	Минимальный уровень, приемлемый для количественного определения
Простейшая формула расчета	$CC_\alpha = 1,64s_0$	$LOD = 3s_0$	$LOQ = 10s_0$
Математическое обоснование расчета предела	$P(\hat{X} > CC_\alpha   X = 0) \leq \alpha,$ где $\hat{X}$ – оценка содержания аналита в пробе, $X$ – истинное содержание аналита в пробе, $P$ – вероятность.	$P(\hat{X} \leq CC_\alpha   X = LOD) = \beta$	$\frac{s_{LOQ}}{LOQ} = 0,1$
Вероятность ложноположительного заключения $\alpha$	$\alpha = 0,05$ (рекомендация IUPAC)	$\alpha = 0,05$ (рекомендация IUPAC)	-
Вероятностью ложноотрицательного заключения $\beta$	$\beta \sim 0,5$	$\beta = 0,05$ (рекомендация IUPAC)	-



Критическое значение ( $CC_\alpha$ ) соответствует наименьшему сигналу, который статистически значимо отличается от фонового. Критическое значение устанавливают так, чтобы в случае отсутствия аналита в пробе вероятность получения результата измерения, превышающего  $CC_\alpha$ , не превышала  $\alpha$ , т.е. так, чтобы вероятность ложноположительного заключения о присутствии определяемого соединения – вероятность ошибки первого рода – не превышала заданного значения  $\alpha$ . Обычно  $\alpha$  принимают равной 0,05 (5 %). Критическое значение может быть использовано для принятия решения о несоответствии – о наличии аналита в пробе.

Однако важно понимать, что результат меньший критического значения нельзя интерпретировать как отсутствие аналита, поскольку для пробы с истинным значением равным  $CC_\alpha$  приблизительно 50 % результатов измерений окажется ниже критического значения и уровень ложноотрицательных результатов  $\beta$  – вероятность ошибки второго рода – составит 50 % (0,5). Таким образом, очевидно, что критическое значение нельзя использовать для принятия решения об отсутствии аналита из-за высокой вероятности получения ложноотрицательных результатов.

Для того чтобы исключить высокую вероятность ложноотрицательного заключения используют другой предел – предел обнаружения. Предел обнаружения  $LOD$  – это концентрация, для которой вероятность оценки результата, как не превышающего критического значения  $CC_\alpha$ , составляет  $\beta$  (по умолчанию  $\beta = 0,05$ ). То есть и вероятность ошибки первого рода  $\alpha$ , и вероятность ошибки второго рода  $\beta$  невелики и согласно рекомендациям ИЮПАК составляют 0,05 каждая. Можно сказать, что предел обнаружения – это концентрация, которой соответствует сигнал равный или больший сигнала критического значения с высокой статистической достоверностью.

Поскольку неопределенность получаемых результатов на уровне предела обнаружения относительно высока, количественное определение соединений осуществляют с уровня, для которого рабочие характеристики методики приемлемы для типичного способа применения, т.е. характеризуются приемлемыми прецизионностью, правильностью и неопределенностью. Данному уровню соответствует предел определения  $LOQ$ .

Из трех описанных пределов при валидации методик обычно оценивают  $LOD$  и  $LOQ$ , однако в действительности для расчета значения  $LOD$  на первом этапе необходимо оценить и критическое значение  $CC_\alpha$ . Оценка значений пределов основана на теории проверки статистических гипотез и принятых значениях вероятностей ошибок 1 и 2 рода. Статистически строгая схема расчета пределов может показаться не простой, но ряд общепринятых

упрощений позволяет значительно облегчить практическое решение задачи. Тем не менее, чтобы правильно понимать суть производимых операций следует ознакомиться со статистическими основами расчета пределов.

Принцип расчета критического значения заложен в том, что данный предел  $CC_\alpha$  следует установить таким образом, чтобы вероятность ложноположительного заключения о присутствии аналита ( $\hat{x} > CC_\alpha$ ) в чистой пробе ( $x = 0$ ) не превышала  $\alpha$ . Это соответствует односторонней статистической проверке:

$$P(\hat{x} > CC_\alpha | x = 0) \leq \alpha, \quad (4.1)$$

где  $\hat{x}$  – оценка содержания аналита в пробе,  
 $x$  – истинное содержание аналита в пробе,  
 $P$  – вероятность.

Из этого следует, что для нормально распределенных результатов с известным значением стандартно отклонения на уровне холостой пробы  $\sigma_0$ :

$$CC_\alpha = z_{1-\alpha} \cdot \sigma_0, \quad (4.2)$$

где  $z_{1-\alpha}$  – критическое значение z-статистики при одностороннем тесте,  
 $\sigma_0$  – стандартное отклонение оцениваемой величины при отсутствии аналита.

Как правило, значение  $\sigma_0$  неизвестно, а известна только его оценка  $s_0$ , полученная на основе  $n$  измерений независимо подготовленных холостых проб. Такой оценке  $s_0$  соответствует  $f = n - 1$  степеней свободы. В таком случае для расчета используют  $t$ -распределение Стьюдента:

$$CC_\alpha = t_{1-\alpha, f} \cdot s_0, \quad (4.3)$$

где  $t_{1-\alpha, f}$  – значение одностороннего  $t$ -критерия Стьюдента при уровне значимости  $\alpha$  для числа степеней свободы  $f$ .

Значение одностороннего  $t$ -критерия Стьюдента при  $\alpha = 0,05$  составляет:

2,13 для  $f = 4$ ;  
1,83 для  $f = 9$ ;  
1,76 для  $f = 14$ ;  
1,73 для  $f = 19$ ;  
1,70 для  $f = 29$ ;  
1,64 для  $f = \infty$ .

Предел обнаружения  $LOD$  устанавливают так, чтобы при истинном содержании аналита на уровне данного предела ( $x = LOD$ ) вероятность

ложноотрицательного заключения об отсутствии аналита ( $\hat{x} \leq CC_\alpha$ ) была равна  $\beta$ :

$$P(\hat{x} \leq CC_\alpha | x = LOD) = \beta \quad (4.4)$$

Из чего следует, что для нормально распределенных результатов с известным значением стандартно отклонения на уровне предела обнаружения  $\sigma_{LOD}$ :

$$LOD = CC_\alpha + z_{1-\beta}\sigma_{LOD} \quad (4.5)$$

В случаях, когда стандартное отклонение в границах между  $x = 0$  и для  $x = LOD$  постоянно, а значения  $\alpha$  и  $\beta$  установлены одинаковыми, уравнение можно преобразовать:

$$\begin{aligned} LOD &= z_{1-\alpha}\sigma_0 + z_{1-\beta}\sigma_0 = (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})\sigma_0 = 2z_{1-\alpha}\sigma_0 \\ &= 2CC_\alpha. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Если известно только значение оценки стандартного отклонения  $s_0$  или  $s_{LOD}$ , которому соответствует  $f = n - 1$  степеней свободы, используют  $t$ -распределение Стьюдента:

$$LOD = 2t_{1-\alpha,f}s_0 = 2t_{1-\alpha,f}s_{LOD} \quad (4.7)$$

Таким образом, с учетом значительных упрощений (не все из которых приведены в настоящей короткой справке) предел обнаружения в зависимости от числа степеней свободы можно оценить как:

$$LOD = 2t_{1-\alpha,f}s_0 = 2t_{1-\alpha,f}s_{LOD} \quad (4.8)$$

Для различного числа степеней свободы  $f$ , при условии, что  $\alpha = 0,05$  и  $\beta = 0,05$ :

$$f = 4: LOD = 4,26s_0 = 4,26s_{LOD} \quad (4.9)$$

$$f = 9: LOD = 3,66s_0 = 3,66s_{LOD} \quad (4.10)$$

$$f = 14: LOD = 3,52s_0 = 3,52s_{LOD} \quad (4.11)$$

$$f = 19: LOD = 3,46s_0 = 3,46s_{LOD} \quad (4.12)$$

$$f = 29: LOD = 3,40s_0 = 3,40s_{LOD} \quad (4.13)$$

$$f = \infty: LOD = 3,28s_0 = 3,28s_{LOD} \quad (4.14)$$

При валидационных исследованиях зачастую осуществляют приближительную оценку согласно подходу «трех стандартных отклонений» без учета числа степеней свободы:

$$LOD = 3s_0 = 3s_{LOD}. \quad (4.15)$$

Значение предела определения  $LOQ$ , как и значения  $CC_\alpha$  и  $LOD$ , рассчитывают как кратную величину стандартному отклонению результатов на уровне предела определения:

$$LOQ = k_Q s_{LOQ}. \quad (4.16)$$

Значения коэффициента  $k_Q$  по умолчанию принимают равным 10:

$$LOQ = 10s_{LOQ} \quad (4.17)$$

Такой выбор значения коэффициента основан на том, что относительное стандартное отклонение получаемых результатов на уровне предела определения должно быть невелико. Коэффициент  $k_Q = 10$  соответствует приблизительно 10 % относительному стандартному отклонению:

$$\frac{s_{LOQ}}{LOQ} = \frac{s_{LOQ}}{10s_{LOQ}} = 0,1 \quad (4.18)$$

При условии, что величина стандартного отклонения не зависит от значения концентрации, также принимают, что:

$$LOQ = 10s_{LOQ} = 10s_{LOD} = 10s_0 \quad (4.19)$$

Значения пределов зависят от прецизионности результатов близких к нулю (или равных нулю) и рассчитываются путем умножения стандартного отклонения на соответствующий коэффициент, поэтому для оценки  $LOD$  и  $LOQ$  в первую очередь необходимо экспериментально определить стандартное отклонение результатов. Обычно для этого проводят серию исследований типичных анализируемых проб в условиях повторяемости (промежуточной прецизионности), на основании зарегистрированных откликов рассчитывают значения концентраций и значение стандартного отклонения  $s_0$ . При планировании такого эксперимента «с повторами» следует учитывать нижеописанные моменты.

Пробы должны быть пригодны для оценок стандартного отклонения. Предпочтительно использовать:

- холостые пробы чистые от аналита, либо
- контрольные пробы с концентрациями аналита близкими к ожидаемому значению  $LOD$  или ниже.

Для таких методов как хроматография для регистрации сигнала над уровнем шума и получения ненулевого стандартного отклонения, необходимы пробы с концентрациями близкими либо превышающими  $LOD$ , которые можно приготовить внесением растворов стандартных образцов в холостые пробы.

Если холостые пробы и чистые пробы с низким уровнем содержания аналита недоступны, то можно использовать пробы «контроля реактивов», проведенные через всю процедуру пробоподготовки.

Вне зависимости от выбранного типа пробы в дальнейшем для обозначения искомого стандартного отклонения будем использовать  $s_0$ ,

приняв допущение, что значения стандартного отклонения гомогенны в области значений от нуля до  $LOQ$  (гомоскедастичны) и  $s_0 \approx s_{LOD} \approx s_{LOQ}$ .

– Пробы должны быть репрезентативны. Для проведения эксперимента необходимо использовать пробы матриц согласно области применения валидируемой методики. При этом настоятельно рекомендуется определение стандартного отклонения для каждого типа матрицы отдельно. Пробы должны быть проанализированы согласно с валидируемой методикой, включая все этапы пробоподготовки.

– Каждое полученное наблюдение должно быть независимым, т.е. наблюдения должны быть получены на основании анализа параллельных проб. Повторные измерения одной и той же пробы недопустимы.

– Эксперимент обычно проводят в условиях повторяемости. Более достоверные оценки можно получить в условиях промежуточной прецизионности.

– Число повторов  $n$  должно быть достаточным для адекватной оценки стандартного отклонения (15 – 20). Различные руководства рекомендуют использовать различное число повторов, зачастую десять.

Расчет стандартного отклонения  $s_0$  возможно проводить следующим образом.

В результате проведения эксперимента получают совокупность значений откликов  $y_{oi}$ , на основании которых должны быть рассчитаны значения концентрации аналита в проанализированных пробах  $x_{oi}$ . В простейшем случае эту операцию можно осуществить путем деления значения отклика на известное значение чувствительности – на коэффициент регрессии  $b$  в уравнении калибровочной кривой типа  $y = bx$ .

Такой подход оправдан в случаях, когда функция калибровки линейна, а неопределенность значения величины  $b$  незначительна и в случаях, когда исходя из целей валидации достаточно ориентировочного расчета пределов для демонстрации того, что концентрации аналита в пробах будут значительно превышать значения  $LOD$  и  $LOQ$ . По полученной совокупности  $n$  значений концентраций рассчитывают стандартное отклонение по нижеописанной схеме:

– Рассчитывают среднее арифметическое значение  $\bar{x}_0$ :

$$\bar{x}_0 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_{oi} \quad (4.20)$$

– Рассчитывают стандартное отклонение единичных наблюдений откликов  $s_0(x_i)$ :

$$s_0(x_{0i}) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_{0i} - \bar{x}_0)^2} \quad (4.21)$$

– Рассчитывают искомое стандартное отклонение  $s_0$  среднего арифметического из  $n_{\text{пар}}$  результатов:

$$s_0 = \frac{s_0(x_{0i})}{\sqrt{n_{\text{пар}}}} \quad (4.22)$$

где  $n_{\text{пар}}$  – число параллельных наблюдений, необходимых для получения конечного результата согласно валидируемой методике.

В случаях, когда согласно валидируемой методике получаемые результаты исправляют, вычитая значение холостой пробы,  $s_0$  рассчитывают следующим образом:

$$s_0 = s_0(x_{0i}) \sqrt{\frac{1}{n_{\text{пар}}} + \frac{1}{n_{\text{хол}}}}, \quad (4.23)$$

где  $n_{\text{хол}}$  – число параллельных результатов холостых проб, необходимых для корректировки получаемых наблюдений.

На основании полученного значения оценки стандартного отклонения рассчитывают значения пределов:

$$LOD = 3s_0, \quad (4.24)$$

$$LOQ = 10s_0 \quad (4.25)$$

Такой способ расчета предполагает целый ряд допущений, является ориентировочным, но зачастую достаточным.

В случаях, когда согласно требованиям нормативных документов необходима более точная оценка пределов и когда от значения пределов зависит принятие решения о соответствии, уместен более точный подход, например, учитывающий степени свободы, связанные с  $s_0$  и неопределенность используемых в расчетах коэффициентов регрессии  $a$  и  $b$ . Также предел определения может быть получен непосредственно в эксперименте с построением калибровочной кривой, диапазон которой должен обязательно включать и нулевой уровень содержания аналита, и хотя бы один уровень близкий к предполагаемому  $LOD$ . Данный подход исчерпывающе описан в ГОСТ Р ИСО 11843-2. Также для методов хроматографии и спектрометрии широко используют способ установления значений пределов по величине отношения сигнала аналита  $S$  к шуму базовой линии  $N$ :

$$LOD = f \left( S / \left( \frac{S}{N} \right) = 3 \right), \quad (4.26)$$

$$LOQ = f \left( S / \left( \frac{S}{N} \right) = 10 \right) \quad (4.27)$$

Величину  $S/N$  можно рассчитать с помощью программного обеспечения либо визуально (рисунок 4.2).

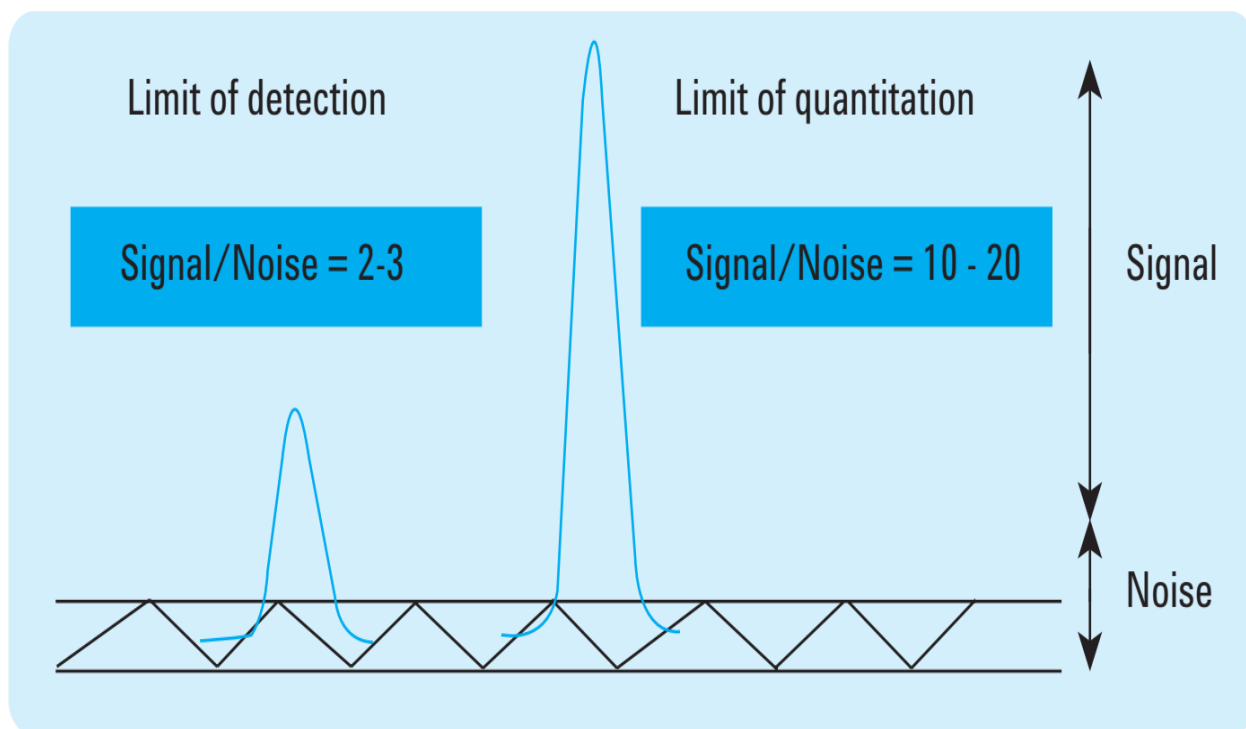


Рисунок 4.2. - Расчет пределов обнаружения и определения по величине отношения сигнал / шум

Значения пределов, полученные на основании следования разным процедурам будут значительно отличаться, поэтому важно указывать ссылку на руководство по определению пределов

#### 4.8. Определение рабочего диапазона метода

При валидации необходимо подтвердить, что метод можно использовать в рабочем диапазоне.

Рабочий диапазон - это интервал, в пределах которого метод обеспечивает результаты с приемлемой неопределенностью. Снизу диапазон ограничен пределом количественного определения  $LOQ$ .

Верхняя граница рабочего диапазона определяется концентрацией, при которой наблюдаются значительные аномалии аналитической чувствительности. Примером этого является эффект плато при высоких значениях оптической плотности в  $UV/VIS$  спектрометрии.

Для оценки рабочего диапазона метода необходимо следующее:

- Наличие проб с известной концентрацией и холостых проб;
- Пробы должны быть подвергнуты всем операциям методики измерения;
- Концентрация различных проб должна, по возможности, охватывать весь интересующий диапазон;
- Прибор должен быть откалиброван в соответствии с предложенной методикой калибровки.

Результат измерения для каждой пробы рассчитывают в соответствии с документом на методику.

Строят график, на котором вдоль оси  $y$  откладывают измеренные значения, а вдоль оси  $x$  – известную концентрацию в пробах.

Рабочий диапазон метода и линейность оценивают визуально по графику и подтверждают оценку с помощью статистических данных и графика остатков для линейной регрессии.

Диапазон измерений. Диапазон концентраций калибровочных растворов должен охватывать диапазон содержания аналита в типичных пробах: превышать его на  $\pm (10 - 20) \%$ .

Концентрация нижнего калибровочного уровня не должна быть меньше предела определения методики  $LOQ$  с учетом неопределенности:

$$\geq LOQ + U(LOQ) \quad (4.28)$$

Согласно общим практическим рекомендациям, отношение наибольшей концентрации к наименьшей должно составлять от 10 до 20.

Количество калибровочных уровней. Разные источники рекомендуют применять разное число концентрационных уровней: от трех до десяти (табл. 4.5). Для оценки калибровочной функции желательно включать и «нулевой» уровень (холостые пробы).

Увеличением числа калибровочных уровней достигают более узкого доверительного интервала, при этом использование более десяти уровней пользы не приносит и поэтому статистически не оправдано. Рекомендации по числу калибровочных уровней представлены в таблице 4.5.



Таблица 4.5 – Рекомендации по числу калибровочных уровней

Источник	Рекомендации числу калибровочных уровней	Минимальное число «ненулевых» калибровочных уровней	Включение «нулевого» калибровочного уровня
IUPAC Guide	Не определено	-	-
ГОСТ Р ИСО 11095	Для начальной оценки функции калибровки (при валидации) – больше трех. В рутинной работе (после установления линейности) – не менее трех.	$\leq 3$  $> 3$ (для начальной оценки)	Не указано
2002 / 657 / EC	Не менее пяти, включая «нулевой» уровень.	4	1
LGC / VAM / 2003/ 032	Для начальной оценки функции калибровки – не менее семи, включая «нулевой» уровень. В рутинной работе (после установления линейности) – меньшее число.	6	1
EURACHEM Guide	От <i>шести</i> до <i>десяти</i> и «нулевой» уровень.	6 – 10	1

Концентрации калибровочных растворов должны быть равноудалены друг от друга по всему диапазону. Эта рекомендация объясняется тем, что чем больше концентрация калибровочного раствора, тем больший «вес» она оказывает при расчете калибровочной функции, что может привести к искажению рассчитанных значений коэффициентов регрессии из-за одной калибровочной точки с наибольшей концентрацией, далеко отстоящей от точек с меньшими концентрациями. Математически данное искажение заложено в применяемом методе наименьших квадратов.

Количество повторных исследований одного калибровочного уровня должно быть не менее двух, при этом проведение более пяти повторов является статистически не обоснованным и не приносит пользы. Калибровочные растворы одного уровня в идеале должны быть приготовлены независимо друг от друга. Повторные измерения одних и тех же растворов дают частичную информацию об изменчивости результатов, которая отражает

лишь инструментальную составляющую и не включает эффекты, связанные с приготовлением калибровочных растворов, в том числе связанные с процедурой пробоподготовки в случае использования матричной калибровки. Количество повторов должно быть одинаковым для каждого калибровочного уровня.

Состав калибровочных растворов должен быть насколько возможно приближен к составу анализируемых проб. В случаях незначительного матричного эффекта достаточным будет приготовление калибровочных растворов в чистом растворителе. Для методов с выраженным матричным эффектом (например, ВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС) следует использовать матричные калибровочные растворы, при этом важно, чтобы используемая матрица соответствовала составу анализируемых образцов.

В случаях, когда концентрация аналита в пробе превышает верхний уровень калибровки, следует с осторожностью применять простое разбавление растворов анализируемых проб до уровня, входящего в рабочий диапазон, с последующим повторным измерением. В ряде случаев (например, ВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС) такое разбавление по умолчанию считается недопустимым из-за изменения матричного эффекта и искажения результатов.

Приготовление стандартных растворов разных уровней должно быть независимым насколько это возможно и в идеале не должно осуществляться из одного и того же исходного стандартного раствора. В случае получения калибровочных растворов путем последовательного разбавления из одного и того же исходного стандартного раствора, любая ошибка в его приготовлении распространится на все последующие, что приведет к смещению калибровочной функции. Также наиболее приемлемая схема приготовления калибровочных растворов может быть выбрана на основании предварительного расчета соответствующих значений неопределенностей получаемых концентраций аналитов.

Проведение измерений калибровочных растворов рекомендуют проводить в произвольном порядке, а не в порядке увеличения концентрации.

– Графическое изображение полученных результатов.

Первичную оценку полученных данных стоит проводить путем визуального анализа точечных графиков полученных наблюдений (рисунок 4.3). Такой анализ позволяет провести раннюю диагностику предположения о линейности функции калибровки и предположения о постоянстве стандартного отклонения остатков, выявить необычное поведение измерительной системы и потенциальные выбросы. Выбросы в экстремальных областях диапазона приводят к искажению угла наклона графика и влияют на значения обоих коэффициентов регрессии  $a$  и  $b$  (рисунок

4.3б). Выбросы в середине диапазона приводят к смещению калибровочной кривой вверх или вниз по оси ординат, искажая в первую очередь значение коэффициента  $a$  (рисунок 4.3в). Также на стадии предварительной визуальной оценки данных можно провести раннюю диагностику предположения о линейности функции калибровки и предположения о постоянстве стандартного отклонения остатков.

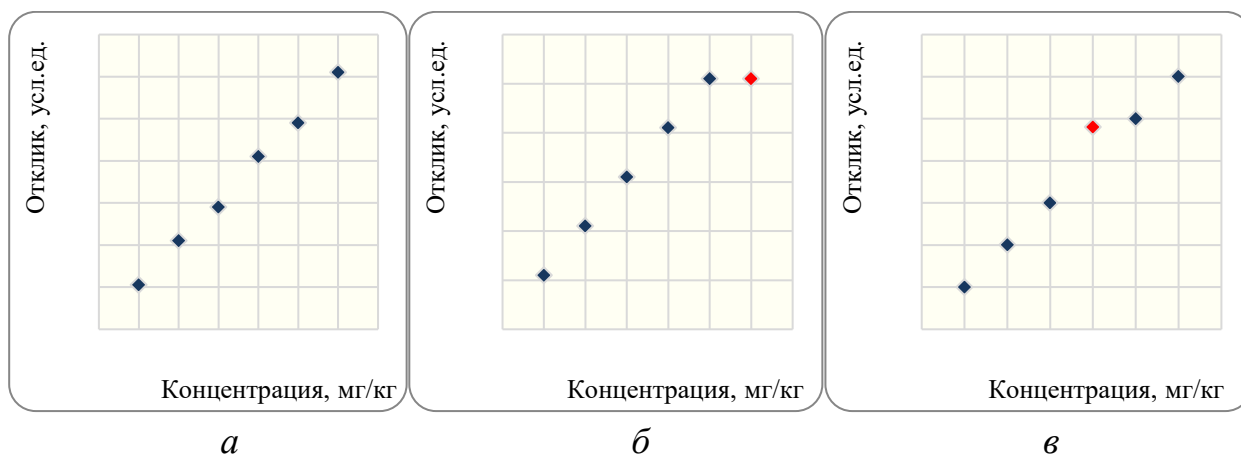


Рисунок 4.3 - Точечные графики результатов наблюдений

Если некоторые из данных вызывают сомнения, то необходимо выявить причины отклонений, устранить их, повторить эксперимент и затем перейти к регрессионному анализу данных.

#### 4.9. Регрессионный анализ

Задачей регрессионного анализа является установить уравнение, наилучшим образом описывающее зависимость отклика измерительной системы  $y$  от концентрации аналита  $x$ . Линейная зависимость описывается уравнением типа  $y = a + bx$ , где  $a$  и  $b$  – коэффициенты регрессии, которые и рассчитывают с помощью регрессионного анализа.

Понимание принципов линейной регрессии требует понимания того, что такое остаток. Остаток – это разница между экспериментально полученным значением отклика системы  $y$  и соответствующим значением отклика  $Y$ , рассчитанным по установленному уравнению. Величина остатков говорит о том, насколько хорошо уравнение описывает данные: чем меньше сумма квадратов остатков, тем лучше подобрано уравнение, связывающее  $y$  и  $x$ . Поэтому в регрессионном анализе расчет коэффициентов  $a$  и  $b$  основан на минимизации этой суммы и проводится методом наименьших квадратов.

Линейный регрессионный анализ проводят, принимая ряд допущений:

– Неопределенность значений  $x$  несравнимо меньше неопределенности значений  $y$ . Такое допущение справедливо во многих

случаях, поскольку приготовить калибровочные растворы с неопределенностью концентраций несравнимо меньшей случайной изменчивости откликов вполне возможно.

– Значения откликов получены независимо друг от друга. Выполнение данного допущения должно быть обеспечено условиями проведения эксперимента.

– Стандартное отклонение остатков гомогенно на всех калибровочных уровнях, т.е. не зависит от величины  $x$  (гомоскедастичность).

Нарушение любого из допущений не позволит получить адекватное уравнение калибровочной кривой методом линейной регрессии.

Для оценки параметров линейной регрессии, первоначально проводят численную оценку коэффициентов линейной регрессии в предположении о постоянстве стандартного отклонения остатков (о гомоскедастичности): рассчитывают значения коэффициентов регрессии  $a$  и  $b$ , остатки  $(Y_i - y_i)$  для каждого  $i$ -ого наблюдения и величину остаточного стандартного отклонения.

Коэффициент регрессии  $b$  определяет угол наклона калибровочной кривой, т.е. является тангенсом ее угла наклона и характеризует чувствительность измерительной системы к определяемому веществу. Свободный коэффициент регрессии  $a$  определяет, где калибровочный график пересекает ось ординат. На основании стандартных отклонений коэффициентов регрессии  $s_a$  и  $s_b$  можно рассчитать доверительные интервалы коэффициентов, а также проверить, значимо ли они отличаются от нуля. Такая статистическая проверка актуальна для оценки коэффициента  $a$ , поскольку в идеале мы ожидаем, что калибровочная кривая должна проходить через начало координат ( $a=0$ ). Однако даже в случае получения небольшого значения свободного коэффициента  $a$ , принудительно проводить график через ноль можно только, когда статистически установлено, что  $a$  отличается от нуля не значимо.

Стандартное отклонение остатков является мерой отклонения экспериментальных данных относительно построенной калибровочной кривой.

Далее по полученному уравнению строят калибровочный график зависимости отклика измерительной системы от концентрации аналита (рисунок 4.4а), по которому удобно визуально оценивать линейность калибровки. Также строят график остатков в зависимости от оцененных значений откликов  $Y$  или от величины  $x$  (рисунок 4.4б).

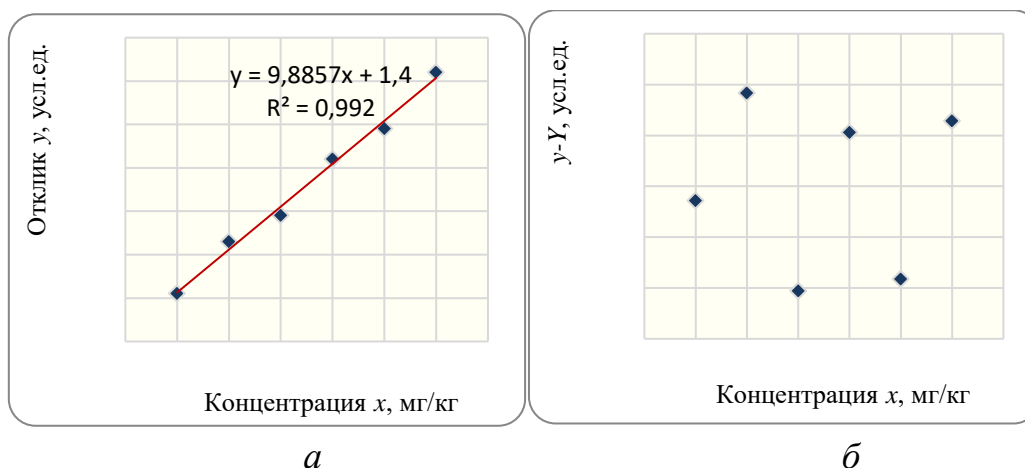


Рисунок 4.4 - Графики: калибровочный график (а), график остатков как функция от  $x$  (б)

График остатков позволяет выявлять нарушения предположений о линейности калибровки и о постоянстве стандартного отклонения остатков. Если эти два предположения выполняются, то график остатков представляет собой беспорядочно, случайным образом распределенные вокруг нуля точки, а зависимость величины смещения точек с изменением концентрации не наблюдается (рисунок 4.5а). На нарушение предположения о постоянстве стандартного отклонения остатков указывает закономерное увеличение или уменьшение расброса данных с изменением значения измеряемой величины (рисунок 4.5б). На нарушение предположения о линейности функции калибровки указывает систематическая закономерность расположения остатков в зависимости от концентрации (рисунок 4.5с). Рисунок 4.5d иллюстрирует возможное распределение остатков, когда график ошибочно проведен через ноль. Надо отметить, что свободный коэффициент регрессии  $a$  может быть принят равным нулю только после статистической проверки, в случае заключения о его незначимом отличии от нуля.

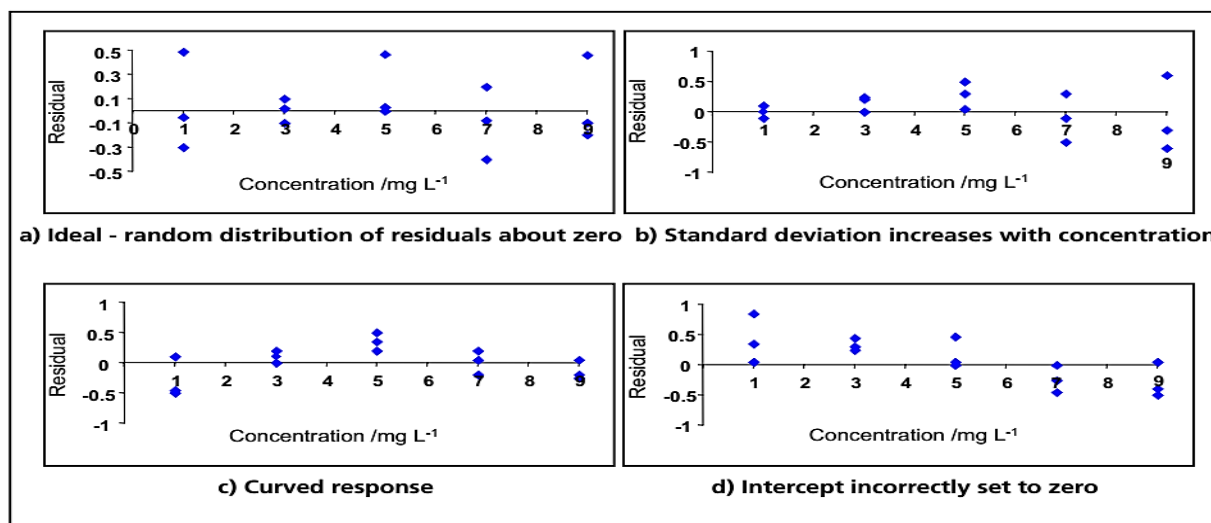


Рисунок 4.5 - Примеры графиков остатков

- Коэффициенты корреляции  $r$  и детерминации  $r^2$ .

Для оценки силы и направления взаимосвязи значений  $x$  и  $y$  используют коэффициент корреляции  $r$ . Коэффициент  $r$  может принимать значения от  $-1$  до  $1$ ; его знак говорит об отрицательной (обратной) либо положительной (прямой) взаимосвязи; а степень близости его модуля к единице – о силе корреляции. К сожалению, полученные значения  $r$  зачастую интерпретируют неправильно.

Чтобы избежать ошибочных суждений следует принимать во внимание следующие замечания:

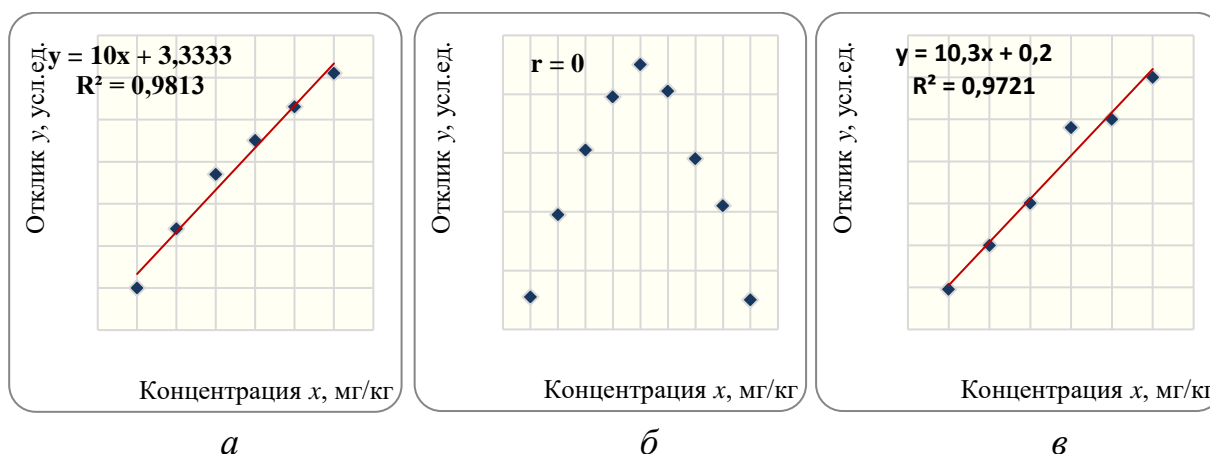
- Корреляция и линейность – не одно и то же, а коэффициент является именно мерой корреляции, а не линейности. Более того, одно из условий его применимости – линейный характер взаимосвязи.

- Небольшое значение  $|r|$  не обязательно говорит об отсутствии корреляции: возможно, взаимосвязь значений  $x$  и  $y$  носит нелинейный характер.

- Чтобы неопределенности оценок  $x$ , полученных по калибровочной кривой были небольшими,  $r$  по модулю должен быть близок к единице.

- Довольно легко получить данные, характеризующиеся значением корреляции близким к единице, в то время как график полученных данных явно говорит о том, что он не пригоден для задач калибровки.

Таким образом, не стоит полагаться только на рассчитанные значения  $r$  и пренебрегать визуальной оценкой полученных данных. На рисунке 4.6 показаны примеры, когда значение коэффициента корреляции может вводить в заблуждение.



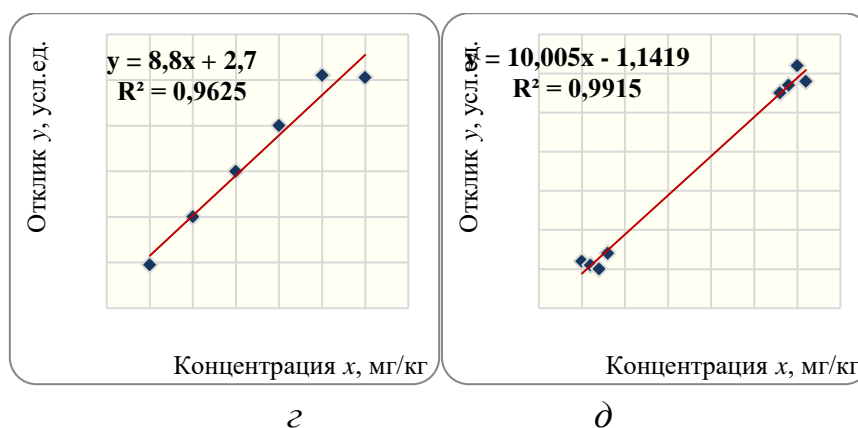


Рисунок 4.6 - Интерпретация коэффициента регрессии  $r$ . (а) Отсутствует во всем диапазоне концентраций. (б) Явная сильная нелинейная корреляция. (в) Наличие выброса, обуславливающего смещение калибровочной кривой. (г) Наличие выброса, обуславливающего изменение угла наклона калибровочной кривой. (д) Неудачное планирование эксперимента

С коэффициентом регрессии  $r$  связан другой параметр – коэффициент детерминации  $r^2$  (или  $R^2$ ). Данный параметр может принимать значения от 0 до 1 и отражает долю изменчивости зависимой переменной  $y$ , которую объясняет регрессионная модель. Чем ближе значение коэффициента детерминации к единице, тем большую часть изменчивости зависимой переменной  $y$  обуславливается ее взаимосвязью с независимой переменной  $x$  и тем лучше полученное уравнение калибровочной кривой предсказывает значение отклика в зависимости от концентрации.

Помимо графической оценки линейности рекомендуют проверять численными методами – с помощью простого дисперсионного анализа ANOVA, идея которого основана на разбиении общей изменчивости всех данных на части и последующем сравнении выделенных дисперсий по критерию Фишера.

Итак, общая изменчивость полученных наблюдений  $SST$  представляет собой сумму квадратов отклонений единичных наблюдений  $y_{jk}$  от общего среднего значения всех наблюдений  $\bar{y}$ .

$$SST = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \bar{y})^2. \quad (4.29)$$

Общей изменчивости результатов соответствует число степеней свободы  $(JK - 1)$ , которое является разностью между количеством всех наблюдений и одной зависимой переменной, включенной в расчет (среднее  $\bar{y}$ ).

Общую изменчивость  $SST$  можно разложить на составляющие согласно их источникам: на сумму квадратов отклонений остатков  $SSE$  и на сумму квадратов отклонений значений регрессии  $SSR$ :

$$SST = SSR + SSE. \quad (4.30)$$

Первое слагаемое характеризует разброс значений откликов, предсказанных по полученному уравнению регрессии, для каждого калибровочного уровня  $\hat{y}_j$  относительно общего среднего  $\bar{y}$ :

$$SSR = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(\hat{y}_j - \bar{y})^2 = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(a + bx_j - \bar{y})^2. \quad (4.31)$$

Сумме  $SSR$  соответствует число степеней свободы 1.

Второе слагаемое – сумма квадратов остатков  $SSE$  – характеризует отклонение наблюдаемых значений  $y_{jk}$  относительно вычисленных по полученному уравнению  $\hat{y}_j$ :

$$SSE = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \hat{y}_j)^2 = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - (a + bx_j))^2. \quad (4.32)$$

Данной составляющей изменчивости полученных результатов соответствует число степеней свободы  $(JK - 2)$ , которое является разностью между количеством всех наблюдений и двумя зависимыми переменными, включенными в расчет (коэффициенты  $a$  и  $b$ ).

В свою очередь изменчивость  $SSE$  можно разделить на две составляющие: на изменчивость чистой ошибки  $SSP$  и изменчивость, вызванную несогласованностью с полученной калибровочной моделью:

$$SSE = SSP + SSL. \quad (4.33)$$

Сумма квадратов чистой ошибки  $SSP$  не зависит от полученной калибровочной модели и характеризует отклонение единичных наблюдений  $y_{jk}$  одного калибровочного уровня относительно среднего значения уровня  $\bar{y}_j$ :

$$SSP = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \bar{y}_j)^2. \quad (4.34)$$

Составляющей изменчивости  $SSP$  соответствует число степеней свободы  $(JK - J)$ , которое является разностью между количеством всех наблюдений и  $J$  зависимыми переменными, включенными в расчет ( $J$  средних значений).

Сумма квадратов  $SSL$  характеризует несогласованность с моделью (нелинейность) и рассчитывается как сумма квадратов отклонений средних наблюдаемых сигналов  $\bar{y}_j$  от соответствующих значений  $\hat{y}_j$ , вычисленных по полученному уравнению, для каждого калибровочного уровня:



$$SSL = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(\bar{y}_j - \hat{y}_j)^2. \quad (4.35)$$

Составляющей изменчивости  $SSL$  соответствует число степеней свободы  $(J - 2)$ , которое является разностью между количеством средних значений всех калибровочных уровней  $J$  и двумя зависимыми переменными, включенными в расчет (коэффициенты  $a$  и  $b$ ).

Сумму квадратов  $SSL$  можно рассчитывать просто как разность

$$SSL = SSE - SSP \quad (4.36)$$

Таким образом, общую изменчивость  $SST$  можно представить следующим образом:

$$SST = SSR + SSL + SSP. \quad (4.37)$$

$$\begin{aligned} & \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \bar{y})^2 \\ &= \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(\hat{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(\bar{y}_j - \hat{y}_j)^2 \\ &+ \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \bar{y}_j)^2 \end{aligned} \quad (4.38)$$

Составляющая  $SSP$  характеризует случайную составляющую изменчивости наблюдений, составляющая  $SSL$  обусловлена несогласованностью с построенной моделью (нелинейностью), а  $SSR$  определяется моделью линейной регрессии. Для каждой суммы квадратов отклонений можно рассчитать средний квадрат отклонений  $MSS$  (дисперсию), поделив суммы квадратов на соответствующие числа степеней свободы:

$$MSSR = \frac{\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(\hat{y}_j - \bar{y})^2}{1}, \quad (4.39)$$

$$MSSL = s_l^2 = \frac{\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K K(\bar{y}_j - \hat{y}_j)^2}{J-2}, \quad (4.40)$$

$$MSSP = s_p^2 = \frac{\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \bar{y}_j)^2}{JK-J}. \quad (4.41)$$

Для того, чтобы проверить предположение о линейности полученной модели, необходимо сравнить дисперсии «нелинейности»  $s_l^2$  и «случайности»  $s_p^2$  с помощью критерия Фишера. Суть в том, что если оказывается, что  $s_l^2$  в определенной степени больше  $s_p^2$ , то «нелинейная» составляющая значительна

и есть основания для отклонения линейной модели. Итак, рассчитывают отношение  $F_{lack}$ :

$$F_{lack} = \frac{MSSL}{MSSP} = \frac{s_l^2}{s_p^2}. \quad (4.42)$$

и сравнивают с табличным значением квантиля распределения Фишера  $F_{0,95}(J-2; JK-J)$  для уровня доверительной вероятности 0,95 и степеней свободы  $(J-2)$  и  $(JK-J)$ .

Если  $F_{lack} < F_{0,95}(J-2; JK-J)$ , то нет оснований для отклонения линейной модели.

Если  $F_{lack} \geq F_{0,95}(J-2; JK-J)$ , то необходимо исследовать потенциальные причины большого значения дисперсии «нелинейности» относительно дисперсии «случайности». Одной возможной причиной является нарушения предположения о линейности. Второй причиной могут быть условия проведения эксперимента по калибровке.

Таблица 4.6 – Сравнение дисперсий по таблицам ANOVA.

Источник вариации	Число степеней свободы DF	Сумма квадратов отклонений SS	Средний квадрат отклонений MSS
Функция калибровки (R)	1	$SSR = SST - SSE$	
Остаток (E)	$JK - 2$	$SSE$	$s_e^2 = MSSE = \frac{SSE}{JK - 2}$
Отклонение от модели (L)	$J - 2$	$SSL = SSE - SSP$	$s_l^2 = MSSL = \frac{SSE - SSP}{J - 2}$
Чистая ошибка (P)	$JK - J$	$SSP$	$s_p^2 = MSSP = \frac{SSP}{JK - J}$
Суммарно	$JK - 1$	$SST$	

Пояснения к обозначениям таблицы

$J$  – количество калибровочных уровней, номер калибровочного уровня  $j = \overline{1, J}$ .

$K$  – количество повторных измерений образцов одного калибровочного уровня, номер повторного измерения  $k = \overline{1, K}$ .

$N$  – общее количество измерений для всех калибровочных уровней, номер измерения  $i = \overline{1, N}$ ,  $N = JK$

ANOVA – Analysis of variance – анализ вариации → дисперсионный анализ.

R – Regression – регрессия → функция калибровки.

E – Error – ошибка, отклонение → остаток.

L – Lack of fit – недостаток согласованности → отклонение от модели.

P – Pure error → чистая ошибка.

DF – degrees of freedom – степени свободы → число степеней свободы.

SS – sum of squares – сумма квадратов → сумма квадратов отклонений.

MSS – mean of sum of squares – среднее значение сумма квадратов → средний квадрат отклонений (дисперсия).  $MSS = \frac{SS}{DF}$

Число степеней свободы определяется как разность числа независимых наблюдений и числа зависимых значений, на основании которых рассчитывают сумму квадратов отклонений.

Проверку линейности могут проводить по соотношениям других составляющих общей дисперсии.  $JK - J$ .

В таблице 4.6 приведено сравнение дисперсий по таблицам ANOVA.

Если проверкой установлено, что гипотеза о линейности не выполняется, то следует попытаться преобразовать результаты измерений, например, провести логарифмическое преобразование или рассмотреть возможность использования нелинейной зависимости для описания данных, например, квадратичной функции  $y = a + bx + cx^2$

Статистическая проверка предположения о гомоскедастичности.

Гипотезу о гомоскедастичности можно проверить с помощью сравнения максимальной  $s(y)_{max}^2$  и минимальной  $s(y)_{min}^2$  дисперсий откликов, полученных на различных калибровочных уровнях. Для этого рассчитывают дисперсии откликов для каждого калибровочного уровня  $s(y)_j^2$ , определяют наибольшее и наименьшее значения в совокупности, рассчитывают значение  $F_{hom}$  и сравнивают с табличным значением квантиля распределения Фишера:

$$F_{0,95}(K - 1; K - 1) \quad (4.43)$$

для уровня доверительной вероятности 0,95 и степеней свободы  $(K - 1)$  и  $(K - 1)$ :

$$s(y)_j^2 = \frac{\sum_{j=const} \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \bar{y}_j)^2}{K-1}, \quad (4.44)$$

$$F \frac{s_{2max}}{s_{2min hom}} \quad (4.45)$$

Если  $F_{0,95_{hom}}$ , то рассматриваемые дисперсии различаются не значимо и использование линейной регрессии приемлемо.

Если  $F_{0,95_{nom}}$ , то рассматриваемые дисперсии различаются значимо и следует вместо классического метода наименьших квадратов использовать взвешенный.

Также можно попробовать разбить первоначальный калибровочный диапазон на меньшие поддиапазоны, в которых условие гомоскедастичности соблюдается.

Определение неопределенностей оцениваемых концентраций.

Полученные значения коэффициентов регрессии  $a$  и  $b$  являются лишь оценками «истинных» и характеризуются стандартными отклонениями, линия регрессии имеет доверительный интервал, поэтому концентраций рассчитанных по полученному уравнению калибровочного графика характеризуются стандартной неопределенностью, обусловленную использованием калибровки  $u_{кал}$ .

– Формулы для расчета линейной регрессии  $y=a+bx$ .

Условие для минимизации суммы квадратов:

$$\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^N (y_i - (a + bx_i))^2 = \min, \quad (4.46)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial a} \sum_{i=1}^N (y_i - a - bx_i)^2 = -2 \sum_{i=1}^N (y_i - a - bx_i) = 0, \\ \frac{\partial}{\partial b} \sum_{i=1}^N (y_i - a - bx_i)^2 = -2 \sum_{i=1}^N x_i (y_i - a - bx_i) = 0. \end{cases} \quad (4.47)$$

Коэффициент регрессии  $b$  рассчитывают по любой из следующих формул:

$$b = \frac{N \sum_{i=1}^N x_i y_i - \sum_{i=1}^N x_i \sum_{i=1}^N y_i}{N \sum_{i=1}^N x_i^2 - \left( \sum_{i=1}^N x_i \right)^2}, \quad (4.48)$$

$$b = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}. \quad (4.49)$$

Свободный коэффициент регрессии  $a$  рассчитывают по одной из следующих формул:

$$a = \frac{\sum_{i=1}^N x_i^2 \sum_{i=1}^N y_i - \sum_{i=1}^N x_i \sum_{i=1}^N x_i y_i}{N \sum_{i=1}^N x_i^2 - (\sum_{i=1}^N x_i)^2}, \quad (4.50)$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}. \quad (4.51)$$

Коэффициент корреляции  $r$ :

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 (y_i - \bar{y})^2}}. \quad (4.52)$$

Дисперсия остатков  $s_o^2$  ( $MSSE, s_{x,y}^2$ ):

$$s_o^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{N - 2} = \frac{\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \hat{y}_j)^2}{JK - 1}. \quad (4.53)$$

Число степеней свободы  $DF$  в знаменателе зависит от числа коэффициентов регрессии в уравнении калибровочной кривой. В случае уравнения типа  $y = a + bx$  число степеней свободы  $DF = N - 2$ , в случае прохождения графика через начало координат ( $y = bx$ ) –  $DF = N - 1$ , в случае трехпараметрической нелинейной калибровочной модели

$$y = a + bx + cx^2 - DF = N - 3 \quad (4.54)$$

Стандартное отклонение остатков  $s_o$  ( $s_{x,y}$ ):

$$s_o = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{N - 2}} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K (y_{jk} - \hat{y}_j)^2}{JK - 1}} \quad (4.55)$$

Стандартное отклонение коэффициента регрессии  $a$  по любой из следующих формул:

$$s_a = s_o \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N x_i^2}{N \sum_{i=1}^N x_i^2 - (\sum_{i=1}^N x_i)^2}} \quad (4.56)$$

$$s_a = s_o \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N x_i^2}{N \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}} \quad (4.57)$$

$$s_a = s_o \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{\bar{x}}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}} \quad (4.58)$$

Стандартное отклонение коэффициента регрессии  $b$  по одной из следующих формул:

$$s_b = \sqrt{\frac{N \times s_o^2}{N \times \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}} \quad (4.59)$$

$$s_b = \frac{s_o}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}} \quad (4.60)$$

Доверительный интервал коэффициента  $a$ :

$$\Delta a = t_{0,95;DF} s_a \quad (4.61)$$

Доверительный интервал коэффициента  $b$ :

$$\Delta b = t_{0,95;DF} s_b \quad (4.62)$$

Стандартное отклонение концентрации  $s_{x_j}$ , рассчитанной по  $K$  параллельным наблюдениям (стандартная неопределенность) по уравнению регрессии типа  $y = a + bx$ , оценивают по любой из следующих формул:

$$s_{x_j} = u_{\text{калибр}} = \frac{s_o}{b} \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{1}{K} + \left(\frac{s_b}{b}\right)^2 \times \left(\frac{\bar{y}_j - \bar{y}}{s_o}\right)^2} \quad (4.63)$$

$$s_{x_j} = u_{\text{калибр}} = \frac{s_o}{b} \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{1}{K} + \frac{1}{b^2} \times \frac{(\bar{y}_j - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}} \quad (4.64)$$

Тут следует обратить внимание, что стандартное отклонение концентрации зависит от разности  $(\bar{y}_j - \bar{y})$ , а чем больше полученный сигнал

для анализируемой пробы отличается от среднего значения откликов  $\bar{y}$ , на основании которых построена калибровочная кривая, тем больше окажется значение  $s_{xj}$ . Данное наблюдение говорит о том, что экстраполяция даже при наличии линейной связи может сопровождаться большими ошибками.

Относительное отклонение концентрации  $s_{xj}$ , рассчитанной по  $K$  параллельным наблюдениям (стандартная неопределенность), %:

$$s_{x_j}, \% = \frac{s_{x_j}}{x_j} \cdot 100 \quad (4.65)$$

В качестве стабильности калибровочного графика  $K_{gp}$  принимают границы допустимой погрешности концентрации, определяемой по калибровочному графику:

$$K_{gp} = t_{0,95;DF} s_x \quad (4.66)$$

Для проверки значимости коэффициента регрессии  $a$  рассчитывают значение  $t_a$  и сравнивают с табличным значением  $t_{0,95;DF}$ :

$$t_a = \frac{|a|}{s_a} \quad (4.67)$$

В случае незначимости коэффициента регрессии  $a$  рассчитывают коэффициент регрессии  $b'$  для уравнения типа  $y = b'x$ :

$$b' = \frac{\sum_{i=1}^N x_i y_i}{\sum_{i=1}^N x_i^2} \quad (4.68)$$

В случае уравнения типа  $y = b'x$  значения стандартного отклонения остатков  $s_o'$  и стандартного отклонения концентрации  $s_{xj}$  рассчитывают по следующим формулам:

$$s_o' = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{N-1}} \quad (4.69)$$

$$s_{x_j} = \frac{s_o'}{b'} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{\bar{y}_j^2}{(b')^2 \sum x_i^2}} \quad (4.70)$$

## 5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

### 5.1. Пример организации проведения валидации методики измерений, включающей использование градуировочного графика для вычисления результатов измерений

Протокол о валидации может содержать следующие разделы:

- Цель валидации;
- Описание основных положений методики измерения;
- Ответственные за проведение валидации: Ф.И.О., должность, проводимые работы;
- Экспериментальная часть;
- Условия проведения испытаний;
- Оборудование и посуда;
- Реактивы и материалы;
- Результаты проведенных испытаний для установления линейности, прецизионности и точности методики;
- Расчет максимальной неопределенности методики измерений, составление бюджета неопределенности;
- Выводы.

Экспериментальная часть должна содержать результаты проведения экспериментальных исследований.

Для определения линейности метода готовят не менее 5 серий градуировочных растворов по всему диапазону определяемых концентраций. Проводят измерение отклика прибора (площадь пика, оптическая плотность и др.) каждого градуировочного раствора ( $y_i$ ) как минимум дважды.

Данные заносят в таблицу 5.1. По полученным данным рассчитывают коэффициенты регрессии  $a$  и  $b$  градуировочной зависимости вида  $y=a+bx$  методом наименьших квадратов. Градуировочный график строится с учетом вычисленных значений. Критерием линейности является коэффициент корреляции  $r$ , который должен быть не менее 0,99.

Таблица 5.1 - Данные для построения градуировочного графика

№ измерения	Концентрация градуировочного раствора $x_i$ , мкг/см <sup>3</sup>	Значения $y_i$	Значения $y_{cp}$	$x_i y_{cp}$
1	$x_1$			
2				
3				



№ измерения	Концентрация градуировочного раствора $x_i$ , мкг/см <sup>3</sup>	Значения $y_i$	Значения $y_{cp}$	$x_i y_{cp}$
1	$x_2$			
2				
3				
1	$x_n$			
2				
3				
1	$x_5$			
2				
3				
	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$

$$r = \frac{n \times \sum_{i=1}^n x_i y_{cpi} - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_{cpi}}{\sqrt{\left[ n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2 \right] \left[ n \sum_{i=1}^n y_{cpi}^2 - \left( \sum_{i=1}^n y_{cpi} \right)^2 \right]}} \quad (5.1)$$

где  $n=15$  (5 концентраций измененных 3 раза).

В протокол о валидации представляются:

- Экспериментальные данные;
- Графическое изображение графика;
- Регрессионный анализ градуировочного графика.

Для определения показателей прецизионности (повторяемость  $s_r$  и промежуточная прецизионность  $s_{IT}$ ) выполняются исследования как минимум в трех точках диапазона измерений (характеризующих начало, середину и конец) в соответствии с валидируемым методом.

Каждый образец подвергается анализу как минимум от 8 и более (причем учитывается количество параллельных определений для одного исследования в соответствии с методикой). Учитываются изменяющиеся факторы: как минимум два - время, оператор (анализ проводится в различные дни различными аналитиками).

Полученные результаты  $x_1, x_2 \dots x_n$  заносят в таблицу 5.2.

Таблица 5.2 - Данные для расчета прецизионности МВИ

Определение	Содержание искомого анализа, ед. измерения							
	Концентрация 1-го уровня		Концентрация 2-го уровня		Концентрация 3-го уровня		Концентрация n-го уровня	
1	$x_1$	$x_2$	$x_1$	$x_2$	$x_1$	$x_2$	$x_1$	$x_2$
2								
$n$								
15								

Для определения повторяемости расчет выполняется в соответствии с СТБ ИСО 5725-2-2002 п.7.2.10.

$$s_r = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^i (x_{i1} - x_{i2})^2}{2n}} \quad (5.2)$$

где  $n=15$ .

Наличие выбросов проверяется по критерию Кохрена (п.7.3.3):

$$C = \frac{s_{\max}^2}{\sum_{i=1}^p s_i^2} \quad (5.3)$$

где  $s_{\max}$  – наибольшее стандартное отклонение в совокупности.

Рассчитанное значение  $C$  должно быть меньше 0,471 (критическое значение для критерия Кохрена при  $p=15$  и  $n=2$ ).

Полученные данные заносятся в таблицу 5.3.

Таблица 5.3 - Абсолютные разности, квадраты разностей, рассчитанный критерий Кохрена, расчетное значение повторяемости  $s_r$

Определение	Концентрация n-го уровня					
	$x_1$	$x_2$	$(x_1-x_2)$ $s$	$(x_1-x_2)^2$ $s^2$	Рассчитанный критерий Кохрена $c$	$s_r$
1						
2						
$n$						
15						

Показатель повторяемости для методики устанавливается по наибольшему рассчитанному значению  $s_r$  из исследуемых уровней концентраций.

Для расчета промежуточной прецизионности  $s_{i(mo)}$  используют данные таблицы 3. Для определения потенциальных выбросов применяют критерий Граббса в соответствии с СТБ ИСО 5725-2-2005 п.7.3.4.1. Значения  $x_i$  располагают в порядке возрастания для  $i=1, 2, \dots, p$ . Рассчитывают  $G_1$  и  $G_2$ :

$$G_1 = (\bar{x} - x_1) / s \quad (5.4)$$

$$G_2 = (x_{15} - \bar{x}) / s \quad (5.5)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (5.6)$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (5.7)$$

Рассчитанные значения  $G_1$  и  $G_2$ : должны быть меньше 2,549. (критическое значение для критерия Граббса при  $p=15$ ).

Промежуточную прецизионность рассчитывают по формуле:

$$s_{I(TO)} = \sqrt{\frac{1}{t(n-1)} \sum_{j=1}^t \sum_{k=1}^n (x_i - \bar{x}_j)^2} \quad (5.8)$$

где  $t=2, n=15$ .

Результаты представляют в таблицах 5.4 и 5.5.

Таблица 5.4 - Проверка выбросов с помощью критерия Граббса

i	Концентрация n-го уровня											
	Концентрация 1-го уровня						Концентрация 2-го уровня					
	$x_1$	$(x_1 - x_{cp})^2$		$x_1$	$(x_1 - x_{cp})^2$		$x_1$	$(x_1 - x_{cp})^2$		$x_1$	$(x_1 - x_{cp})^2$	
1			$G_1 =$			$G_1 =$			$G_1 =$			$G_1 =$
2												
n												
15			$G_2 =$			$G_2 =$			$G_2 =$			$G_2 =$
	$x_{cp} =$	$\sum =$		$x_{cp} =$	$\sum =$		$x_{cp} =$	$\sum =$		$x_{cp} =$	$\sum =$	
		$s =$			$s =$			$s =$			$s =$	

Таблица 5.5 - Расчет промежуточной прецизионности для значений n-уровня

i	$x_1$	$x_2$	$(x_1 - x_{1cp})^2$	$(x_1 - x_{2cp})^2$	$S_{i(to)}$
1					
2					
n					
15					
	$x_{1cp}$	$x_{2cp}$	$\Sigma =$	$\Sigma =$	

Показатель промежуточной прецизионности для методики устанавливается по наибольшему рассчитанному значению  $S_{i(to)}$  из исследуемых уровней концентраций.

Критерием приемлемости служит сравнение полученных значений повторяемости и промежуточной прецизионности с установленными в методике (не более установленных значений).

В том случае, если методика ранее не валидирована, то полученные значения принимаются за установленные внутрилабораторные значения и могут быть рассчитаны пределы повторяемости и промежуточной прецизионности по формулам:

$$r = 2,8 \times s_r \quad (5.9)$$

$$r_{i(mo)} = 2,8 \times s_{i(mo)} \quad (5.10)$$

Точность получаемых по данной методике результатов устанавливается через степень извлечения. Пробы с известной добавкой исследуются в условиях повторяемости. Добавка исследуемого аналита в виде раствора стандартного вещества известной концентрации вносится непосредственно в пробу, которую затем подвергают анализу в соответствии с методикой.

Величину степени извлечения метода  $Re\ c$  получают как отношение результата измеренного содержания аналита в пробе с добавкой ( $x_{доб}$ ) к расчетному количеству аналита в пробе с добавкой ( $\gamma$ ) в соответствии с экспериментальными данными.

Выполняется по 10 параллельных определений ( $n=10, t=2$ ).

$$Re\ c = \frac{x_{доб}}{\gamma} \quad (5.11)$$

Устанавливают среднюю степень извлечения, стандартное отклонение и стандартную неопределенность соответственно по формулам:

$$\overline{Re\ c} = \frac{\sum_{j=1}^p (Re\ c_{1j} + Re\ c_{2j})}{2n} \quad (5.12)$$

$$s(Rec) = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (Rec_{1j} - \overline{Rec})^2 + \sum_{j=1}^n (Rec_{2j} - \overline{Rec})^2}{2n-1}} \quad (5.13)$$

$$u(\overline{Rec}) = s(\overline{Rec}) = \frac{s(Rec)}{\sqrt{2n}} \quad (5.14)$$

$$u(\overline{Rec})\% = \frac{u(\overline{Rec})}{\overline{Rec}} \times 100\% \quad (5.15)$$

Для установления того, значимо ли средняя степень извлечения отличается от 1, проводят проверку на значимость, используя статистический критерий  $t$  :

$$t = \frac{|1 - \overline{Rec}|}{u(\overline{Rec})} \quad (5.16)$$

Найденное значение  $t$  сравнивают с двусторонним критическим значением 5% точки распределения Стьюдента с  $m-1=20-1$  степенями свободы (уровень доверия 95 %)

$$t_{crit} = 2,09$$

Результаты представляются в таблице 5.6.

Таблица 5.6 - Результаты исследований по изучению степени извлечения

$\gamma$	$x_{доб1}$	$x_{доб2}$	$Rec_1$	$Rec_2$		
					$\overline{Rec}$	
					$s(Rec)$	
					$u(\overline{Rec})$	
					$u(\overline{Rec})\%$	
					$t$	

Критерием приемлемости служит сравнение величины  $t$  с  $t_{crit}$  :

$$(t < t_{crit}).$$

В случае, если степень извлечения незначительно отличается от 1 , то делается вывод о то, что пробоподготовка не оказывает влияния на результат.

Если степень извлечения значимо отличается от 1, то рассчитывается поправочный коэффициент для конечного результата измерений:

$$K = \frac{1}{Rec} \quad (5.17)$$

Также полученные данные используют для расчета неопределенности извлечения:

– При  $t \geq t_{crit}$  неопределенность извлечения вычисляли по формуле:

$$u_{извлеч.абс.} = \sqrt{\left(\frac{|1 - \overline{Rec}|}{t_{crit}}\right)^2 + u(\overline{Rec})^2} \quad (5.18)$$

– При  $t < t_{crit}$  неопределенность извлечения вычисляли по формуле:

$$u_{извлеч.абс.} = \frac{t_{crit} \times u(\overline{Re\ c})}{1,96}. \quad (5.19)$$

Относительное значение стандартной неопределенности извлечения  $u_{извлеч}$  рассчитывали как:

$$u_{извл} = u_{извл.абс}/Re\ c \times 100\% \quad (5.20)$$

Для расчета неопределенности измерения необходимо провести следующие операции:

1. Описать математическую модель измерений.

Например:

Измерение содержания аналита в пробе включает следующие операции:

- отбор навески;
- экстрагирование и очистка экстракта;
- инструментальный анализ полученного раствора.

Математическая модель измерений выражается соотношением:

$$x = \frac{c \times v}{m \times Re\ c} \times F_{Rep} \quad (5.21)$$

где  $c$  – концентрация исследуемого аналита, найденная по градуировочному графику;

$m$  – масса навески;

$v$  – объем раствора;

$Re\ c$  – степень извлечения;

$F_{Rep}$  – фактор повторяемости.

2. Исходя из полученной модели выявить основные составляющие неопределенности измерений.

Например:

– неопределенность концентрации, найденной по градуировочному графику ( $u_{конц.гр.гр.}$ );

– неопределенность массы навески ( $u_m$ );

– неопределенность объема ( $u_v$ );

– неопределенность степени извлечения ( $u_{извлеч.}$ );

– неопределенность, обусловленную случайными факторами (фактор повторяемости  $F_{Rep}$ ).

Далее рассчитывают выявленные неопределенности и суммируют по формуле:

$$u_c = \sqrt{u_{\text{конц.зр.зр}}^2 + u_m^2 + u_v^2 + u_{\text{извл}}^2 + u_{\text{FRep}}^2} \quad (5.22)$$

Для того, чтобы воспользоваться данной формулой, необходимо, чтобы все составляющие были в единых единицах измерения. Наилучшим способом являются %.

Неопределенность концентрации, найденной по градуировочному графику рассчитывается по формуле:

$$u_{\text{ГХ}} = \sqrt{u_{\text{Гр}}^2 + u_x^2} \quad (5.23)$$

где:

$u_{\text{зр.}} = s_x$  – стандартное отклонение концентрации градуировочных растворов.

$u_x$  – неопределенность, обусловленная отклонением от приписанных исходных концентраций градуировочных растворов

## 5.2. Оценивание неопределенности, обусловленной построением и использованием градуировочного графика

Неопределенность, связанная с построением и использованием градуировочного графика, обусловлена стандартным отклонением для градуировочного графика и отклонением от приписанных исходных значений концентраций градуировочных растворов.

Расчет стандартного отклонения для концентрации градуировочных растворов проводят по формулам:

$$s_{xi} = \frac{s_0}{b} \sqrt{\frac{1}{t} + \frac{\bar{y}_i^2}{b^2 \sum x_i^2}} \quad (5.24)$$

$$s_{x(\% \text{отн})} = \frac{s_{xi}}{x_i} \times 100 \quad (5.25)$$

где,  $\bar{y}_i$  - измеренное среднее значение  $y$  для трех параллельных определений  $x_i$  концентрации;

$t$  - количество параллельных измерений анализируемой пробы ( $t=2$ );

$b$  - коэффициент регрессии прямой  $y=bx$ ;

$s_0$  - дисперсия, характеризующая рассеяние результатов экспериментальных данных относительно построенной прямой, рассчитывается по формуле:

$$s_0 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (y_i - Y_i)^2}{m-2}} \quad (5.26)$$

где  $y_i$  - опытное значение для  $i$ -той точки графика;

$Y_i$  - расчетное (по уравнению  $y=bx$ ) значение для  $i$ -той точки графика;

$m$  - число точек на графике ( $m=m'=m*n=5*3=15$ ):

Неопределенность, обусловленная отклонением от приписанных исходных значений концентраций градуировочных растворов. Рассчитывается по формуле:

$$u(x) = \sqrt{\sum \left[ \frac{u(x_i)}{n} \right]^2} \quad (5.27)$$

где  $n$  - количество градуировочных растворов ( $n=5$ );

$$u(x_i) = x_i \sqrt{\sum \left( \frac{u(V_j)}{V_j} \right)^2 + \sum \left( \frac{u(V_p)}{V_p} \right)^2 + \left( \frac{u(m)}{m} \right)^2 + \left( \frac{u(P)}{P} \right)^2} \quad (5.28)$$

где  $V_j$  –  $j$ -ый объем аликвотной части градуировочного раствора, взятый с помощью пипетки для разбавления;

$u(V_j)$  – стандартная неопределенность  $j$ -го объема  $V_j$  аликвотной части градуировочного раствора, взятой с помощью пипетки для разбавления;

$V_p$  - объема колбы для приготовления градуировочного раствора;

$u(V_p)$  – стандартная неопределенность заполнения объема колбы  $V_p$ , при приготовлении градуировочного раствора;

$m$  - масса чистого вещества, взятого для приготовления градуировочного раствора;

$u(m)$  – стандартная неопределенность массы чистого вещества, взятой для приготовления градуировочного раствора;

$P$  - содержание основного действующего вещества, используемого для приготовления градуировочных растворов

$u(P)$  – стандартная неопределенность содержания основного действующего вещества, используемого для приготовления градуировочных растворов.

Суммарную относительную стандартную неопределенность градуировочного графика вычисляют по формуле:

$$u_{\text{ГХ}} = \sqrt{u_{\text{ГХ}i}^2 + u_{\text{Х}i}^2} \quad (5.29)$$

Полученные данные заносят в таблицу 5.7.

Таблица 7 - Результаты исследований относительной стандартной неопределенности, обусловленной построением и использованием градуировочного графика

Концентрация градуировочного раствора $x_i$ , ед. измерения	$u_{\text{гр.р-ров}}$ , %	$u_{\text{Х}i}$ , %	$u_{\text{гр.граф}}$ , %



Оценивание относительной стандартной неопределенности, обусловленной случайными факторами.

Учитывая, что результат измерения получают усреднением результатов двух параллельных определений, рассчитывают по формуле:

$$u_{Frep} = \frac{s_r}{\sqrt{2}} \quad (5.30)$$

где  $s_r$  - показатель повторяемости, рассчитанный по формуле:

$$s_r = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^i (x_{i1} - x_{i2})^2}{2n}} \quad (5.31)$$

Оценивание неопределенности, связанной с подготовкой пробы.

Математическая модель измерения, кроме представленных выше входных величин, оцененных по имеющимся данным по прецизионности и извлечению метода, включает составляющие неопределенности, связанные со взвешиванием пробы, взятой для анализа ( $u_{nm}$ ) и измерением объемов ( $u_{nV}$ ).

Значение  $u_n$  составляет:

$$u_n = \sqrt{u_{nm}^2 + u_{nV}^2} \quad (5.32)$$

где  $u_{nm}$  – относительная стандартная неопределенность, связанная со взвешиванием пробы.

Вычисляется по формулам:

$$u_{\text{весы}} = \frac{0,3}{\sqrt{3}} \times \sqrt{2} = 0,24 \quad (5.33)$$

$$u_{nm} = \frac{u_{\text{весы}}}{m} \times 100\% \quad (5.34)$$

$u_{nV}$  – относительная стандартная неопределенность, связанная с измерением объема.

Вычисляется по формулам:

$$u_{nV} = \sqrt{u_{V_0}^2 + u_{V_t}^2} \quad (5.35)$$

$$u(V_0) = \frac{\Delta y}{\sqrt{6}} \quad (5.36)$$

$$u(V_t) = \frac{\zeta \times t \times V}{\sqrt{3}} \quad (5.37)$$

где  $\zeta$  – коэффициент расширения растворителя;

$t$  – отклонение температуры, при которой проводились измерения ( $\pm 2^\circ\text{C}$ )

$V$  – объем анализируемого раствора.

Полученные данные заносят в бюджет неопределенности (таблице 5.8).

Таблица 5.8 - Бюджет неопределенности измерений

Источник неопределенности	Тип оценки	Относительная стандартная неопределенность, %	
Повторяемость результатов измерений	A	$u_{Frep}$	
Обработка пробы	B	$u_n$	
Смещение	A	$u(Rec)$	
Построение и использование градуировочного графика	A	$u_{ex}$	
Суммарная стандартная неопределенность <sup>*)</sup>		$u_c$	
Расширенная неопределенность ( $k=2$ )		$U$	
<sup>*)</sup> Суммарная стандартная неопределенность вычисляется по формуле: $u_c = \sqrt{\sum u_i^2}$			

### 5.3. Пример процедуры валидации и методики определения патулина в свежих ягодах, плодах, овощах, фруктах

Целью валидации является установление прецизионности и точности измерений по определению содержания патулина в свежих ягодах, плодах, овощах, фруктах, выполняемых в соответствии со стандартной операционной процедурой (СОП), в основу которой положен ГОСТ 28038-89.

Для установления линейности метода готовились 4 серии градуировочных растворов патулина в соответствии с СОП. Каждый градуировочный раствор подвергался хроматографическому анализу трижды.

По полученным результатам построен градуировочный график линейной зависимости  $y=bx$  методом наименьших квадратов с помощью программы Excel. Коэффициент корреляции составил 0,9997, что удовлетворяет критериям линейности.

Показатели прецизионности (повторяемость и промежуточная прецизионность) определялись на основе набранных статистических данных по результатам анализа образцов рабочих проб следующих продуктов с 3-мя уровнями концентраций:

- Клубника свежая (содержание патулина 0,008 мг/кг);
- Яблоки (содержание патулина 0,022 мг/кг);
- Морковь (содержание патулина 0,058 мг/кг).

Проведено по 15 определений ( $n=2$ ), выполненных с двумя изменяющимися факторами: время, оператор. Затем для каждой части диапазона были проведены статистические исследования прецизионности.

В таблице 5.9 представлены установленные значения повторяемости и промежуточной прецизионности СОП по определению патулина.

Таблица 5.9 – Установленные значения показателей повторяемости, промежуточной прецизионности, пределов повторяемости и промежуточной прецизионности СОП по определению патулина

Диапазон, мг/кг	$s_r$ %	$S_i(mo)$ %	$r$ %	$r_i(mo)$ %
0,005 – 0,050	6,0	6,2	16,8	17,4

Точность результатов, получаемых по данной методике, исследовалась путем анализа пробы сока моркови с известной добавкой патулина в условиях повторяемости. Добавка патулина в виде раствора стандартного вещества концентрации 9,8 мкг/см<sup>3</sup> вносилась непосредственно в пробу, которая затем подвергалась исследованию в соответствии с методикой. Точность определения (степень извлечения) составила 97 %. Сделан вывод, что пробоподготовка (пробоизвлечение) не влияет на результат.

Следующей стадией валидации является расчет неопределенности измерений, результаты которого представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 - Бюджет неопределенности измерений патулина

Источник неопределенности	Тип оценки	Относительная стандартная неопределенность, %	
Повторяемость результатов измерений массовой концентрации патулина в пробе	A	$u(Frep)$	4,25
Обработка пробы	B	$u_n$	0,93
Извлечение	A	$u(Rec)$	3,45
Построение и использование градуировочной характеристики	A	$u_{ex}$	19,0
Суммарная стандартная неопределенность <sup>*)</sup>		$u_c$	19,8
Расширенная неопределенность (k=2)		$U$	39,6
*) Суммарная стандартная неопределенность вычисляется по формуле: $u_c = \sqrt{\sum u_i^2}$			

Таким образом, в результате проведения валидационных испытаний установлены следующие метрологические характеристики методики определения патулина в свежих ягодах, плодах, овощах, фруктах:

- Диапазон определяемых концентраций 0,005 – 0,050 мг/кг;
- Нижний предел измерения методики ( $LOQ$ ) составляет 0,005 мг/кг;
- Показатель повторяемости  $s_r$  – 6,0 %.

Показатель промежуточной прецизионности  $s_{I(TO)}$  – 6,2 %

Предел повторяемости (для двух результатов параллельных определений)  $r$  – 16,8 %

Предел промежуточной прецизионности (для двух результатов анализа)  $r_{I(TO)}$  – 17,4 %

Точность определения (степень извлечения) составляет 97 %.

Смещение метода незначимо.

Расширенная неопределенность ( $k=2$ ) для нижней точки диапазона измерений  $U$  – 39,6 %

## **6. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧЕТОМ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ**

В настоящее время важным требованием, предъявляемым к санитарно-гигиеническим лабораториям, является улучшение системы менеджмента качества путем процессного подхода к выявлению рисков и работы с ними. Оценка риска является частью менеджмента риска, которая обеспечивает систематизированный процесс, в ходе которого выявляются воздействия на цели. На современном этапе, необходимо от требований учета переходить к управлению рисками, при этом необходимо разрабатывать полноценную документированную процедуру, описывающую действия по управлению рисками и их возможностями. Согласно новой версии ГОСТ ИСО/МЭК 17025 ключевыми понятиями в функционировании системы становится «риск-ориентированное мышление». Риск анализируется в отношении последствий и их вероятностей и принимаются решения о том, потребуется ли последующая обработка риска.

Оценка риска направлена на получении ответов на следующие вопросы:

- Что может случиться и почему (идентификация риска)?
- Каковы будут последствия?
- Какова вероятность их возникновения в будущем?
- Имеются ли какие-либо факторы, которые уменьшат последствия риска или снизят вероятность риска?

– Является ли риск допустимым или приемлемым, и потребует ли он последующей обработки?

Таким образом, при планировании лабораторных испытаний врач-лаборанты должны оценивать существующие риски и предпринимать на этой основе необходимые действия.

### 6.1. Общие подходы к управлению рисками

Концепция мышления на основе рисков, является одной из основных особенностей новой версии стандарта.

Риск – воздействие неопределенности, это отклонение (положительное или отрицательное) от того, что ожидается.

Термин «риск» иногда используется, когда есть вероятность только отрицательных последствий.

Риски и возможности связаны между собой следующим образом – в каждой ситуации у нас есть одна или более возможностей совершать тот или иной поступок. Каждый из этих поступков влечет за собой риски, (каждый из которых состоит из вероятности наступления события и последствий этого события, (положительных или отрицательных), как это показано на рисунке 6.1.

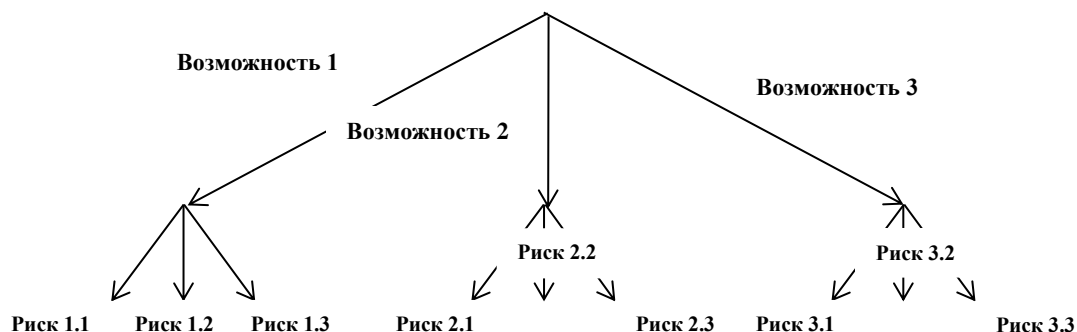


Рисунок 6.1 – Дерево рисков и возможностей

Что же следует испытательной лаборатории принимать за риск? Международный стандарт ISO 31000 – «Управление рисками. Руководство» определяет «риск» как «влияние неопределенности на цели». Риск часто (практически всегда) связан с событием (результатом действия или процесса), в том числе с решением не предпринимать никаких действий (сохранением текущего состояния). Риск всегда влечет последствия, которые могут быть негативными, позитивными или ничтожными.

Примеры связи действия (состояния) – события – последствия приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Связь действия (состояния) – события – последствия

№ п/п	Действие/ процесс/ бездействие	Событие		Последствия
		Ожидаемое	Фактическое (риск)	
1	Включение прибора	Выход на рабочий режим	Не включился	Невозможность работать на приборе
2	После отказа первого прибора включение дублирующего	Выход дублирующего прибора на рабочий режим	Не включился	Невозможность проведения испытаний
3	Контроль повторяемости результатов	Расхождение не превысило предела повторяемости	Расхождение превысило предел повторяемости	Необходимость проведения повторного испытаний
4	Внутренний аудит процедуры	Несоответствий нет и они не выявлены	Несоответствия есть но они не выявлены	Проявление несоответствий в процессе аккредитации
5	Оформление плана действий по результатам анализа со стороны руководства	План составлен в соответствии с установленной формой и утвержден	План не утвержден	Несоответствие, отраженное в акте органа по аккредитации
6	Входной контроль реактива		Реактив соответствует требованиям	Невозможность применения реактива, закупка новой партии
			Реактив не соответствует требованиям	Использование реактива без дополнительной очистки <i>(положительное последствие)</i>
7	Участие в межлабораторных сличительных испытаниях (МЛС)	Положительный результат участия	Отрицательный результат участия	Повторное участие в МЛС
8	В лаборатории имеется только один хроматографист	Ничего не изменится (специалист продолжит работать)	Специалист уволится	Прекращение испытаний хроматографическими методами

Под влиянием понимается отклонение события от ожидаемого. Влияние может быть как отрицательным, так и положительным (возможность) (пример в таблице 6.1).

Под неопределенностью понимается отсутствие достоверной информации как об уровне влияния (например, неоднородность образца), так и о наличии влияющего фактора (например, о производственном браке в приборе). Уменьшив неопределенность, можно уменьшить вероятность наступления события риска, но полностью исключить эту вероятность невозможно.

Под *целями* следует понимать цели организации. Могут быть также рассмотрены цели экономические (рентабельность, прибыль), экологические (объем и состав отходов, выбросов), цели безопасности (травматичность, аварийность, пожарная безопасность) (рисунок 6.2).

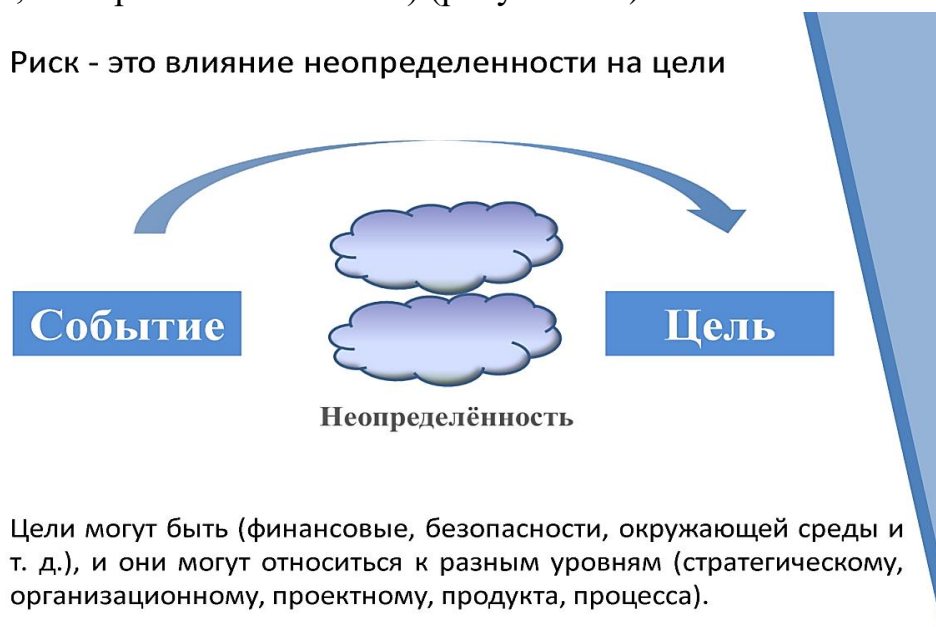


Рисунок 6.2 – Риск как влияние неопределенности на цели

Риски могут выявляться в результате анализа таких источников информации, как:

- Законодательные и обязательные требования к деятельности организации (например, появление новых законодательных требований, ужесточающих требования к предоставляемым организацией продукции и услугам);
- Требования потребителей (например, информация, содержащаяся в тендерах, контрактах, спецификациях, результаты маркетинговых опросов и применения других методов анализа рынков);
- Требования других заинтересованных сторон, относящихся к системе менеджмента качества;

- Данные о функциях, ответственности и полномочиях персонала организации (например, организационные структуры, изменения в них и т.д.);
- Обеспеченность организации персоналом и вероятные изменения в этой обеспеченности (например, увольнение сотрудников, уход их на пенсию и т.д.);
- Данные об инфраструктуре организации (например, результаты осмотров зданий и сооружений, основного оборудования, планы по строительству, модернизации, ремонту и т.д.);
- Изменения в производственной среде организации (например, прогнозы на будущие периоды, данные об инфраструктуре организации, которые могут повлиять на производственную среду и т.д.);
- Данные о состоянии ресурсов для мониторинга и измерений;
- Новые проекты и разработки (например, технические задания по проектированию, планы разработок и т.д.);
- Данные о функционировании внешних поставщиков, предоставляемых ими продукции и услугах (например, статус системы менеджмента качества поставщиков (система менеджмента качества не разработана, разработана, не сертифицирована третьей стороной, сертифицирована третьей стороной и т.д.), данные о качестве поставок и соблюдении графика поставок и т.д.);
- Данные о функционировании процессов системы менеджмента качества, в том числе и процессов производства продукции и оказания услуг (например, отчеты о функционировании процессов, контрольные карты и т.д.);
- Данные о сбоях, производстве несоответствующей продукции и оказании несоответствующих услуг, жалобах потребителей (например, журналы регистрации несоответствий, переписка с потребителем по их претензиям и т.д.);
- Результаты внутренних аудитов (например, отчеты о внутренних аудитах, статистика по несоответствиям и т.д.);
- Данные о результативности корректировок и корректирующих действий (например, отчеты по результатам корректирующих действий, отчеты по последующим внутренним аудитам и т.д.);
- Данные о результатах деятельности по постоянному улучшению (например, данные статистического управления процессами и т.д.).



## 6.2. Оценка риска

Оценка риска состоит из трех подпроцессов: идентификации, анализа и оценивания.

При оценке рисков целесообразно использовать методы, описанные в ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Но если предлагаемые методы не подходят под специфику деятельности лаборатории, сложны в реализации, требуют дополнительных ресурсов, необходимо создать в лаборатории собственную, наиболее простую и подходящую методику на их основе.

Оценка риска включает основные элементы процесса менеджмента риска и содержит следующие элементы:

- Обмен информацией и консультирование;
- Установление контекста (внешняя или внутренняя среда, в которой действует испытательная лаборатория: требования законодательства, клиентов, руководства, наличие ресурсов, система менеджмента организации);
- Оценку риска (включающую идентификацию риска, анализ риска и оценивание риска);
- Обработку риска;
- Мониторинг и анализ.

Оценка риска не является отдельным видом деятельности, она должна быть неотъемлемой частью других составляющих процесса менеджмента риска. Оценку риска можно проводить на уровне организации, а также на уровне подразделений, для проектов, отдельных видов деятельности или конкретных рисков.

Оценка риска дает возможность лицам, принимающим решения, и ответственным сторонам, улучшить понимание рисков, что может способствовать достижению целей, и адекватности и результативности осуществляемого управления. Оценка риска обеспечивает основу для принятия решений о выборе наиболее целесообразного подхода, применяемого для обработки рисков. Выходные данные оценки риска являются входными данными для процессов принятия решений в организации.

Оценка риска – это общий процесс идентификации риска, анализа риска и оценивания риска (рисунок 6.3). Способ, которым этот процесс применяется, зависит не только от контекста процесса менеджмента риска, но также и от методов и методик, применяемых для проведения оценки.

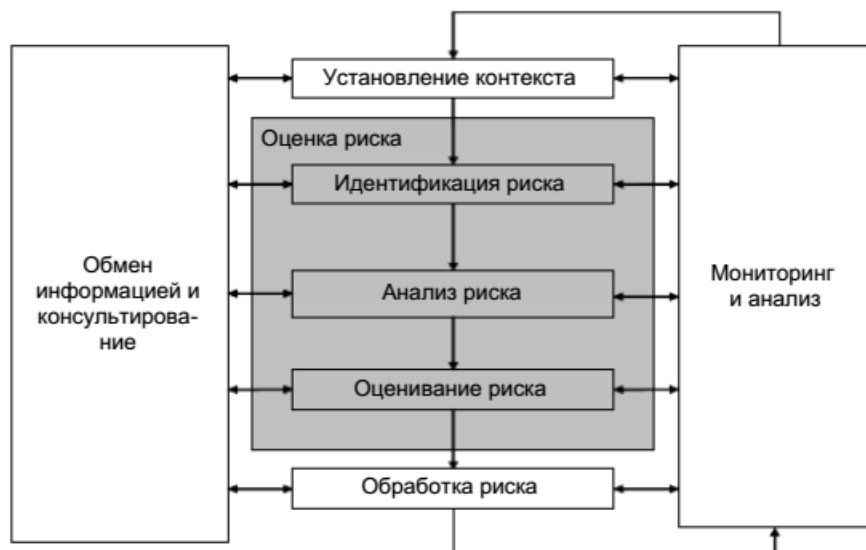


Рисунок 6.3 – Место оценки риска в процессе менеджмента риска

Оценка риска может потребовать многодисциплинарного подхода, поскольку риски могут включать множество причин и последствий.

### 6.3. Идентификация рисков

Идентификация риска – это процесс выявления, исследования и описания рисков. Идентификация риска, согласно ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011 – процесс определения элементов риска, составления их перечня и описания каждого из элементов. Идентификация рисков заключается в определении возможных событий (результатов процессов или действий). Важно выявить все возможные события риска на этапе идентификации, так как если на этом этапе событие не выявлено, то и дальнейшему анализу оно подвергнуто не будет. При идентификации риску дается наименование, составляется его описание, выявляются причины появления, определяется владелец риска.

Наиболее эффективными методами идентификации рисков являются мозговой штурм и метод экспертных оценок.

Метод мозгового штурма – это оперативный и не требующий финансовых затрат метод решения проблемы на основе стимулирования творческой деятельности, при котором участники обсуждения предлагают как можно большее количество источников риска, в том числе самых фантастичных. Данный метод очень недооценен именно по причине своей видимой простоты и даже примитивности.

Основными принципами мозгового штурма являются добровольность участия, регистрация всех высказанных идей и полное отсутствие критики

этих идей. В процессе мозгового штурма фиксируются все предложенные идеи, а по завершении происходит их отбор и классификация.

В результате получается длинный список потенциальных рисков, с которыми можно работать после проведенного анализа.

Метод экспертных оценок (также известный как метод получения индивидуального мнения членов экспертной группы) основан на предварительном сборе информации у специально отобранных экспертов, опрашиваемых независимо друг от друга, с последующей обработкой полученных данных. Данный опрос может проводиться посредством анкетирования или интервьюирования. Основные преимущества метода индивидуального экспертного оценивания состоят в оперативности, возможности полной мере использовать индивидуальные способности эксперта, отсутствии давления авторитетов и в низких затратах. Главным недостатком является высокая степень субъективности получаемых оценок из-за ограниченности знаний отдельного эксперта.

По результатам идентификации рисков на каждый риск (или группу рисков) рекомендуется оформить паспорт риска (таблица 6.2), который в дальнейшем будет дополняться необходимыми данными. Паспорт рисков утверждается руководством лаборатории и сохраняется как свидетельство проведенного анализа рисков.

Таблица 6.2 - Паспорт риска

Процесс		Событие риска	Причина риска
Наименование	Ответственный исполнитель		
Управление персоналом	Начальник отдела кадров	Отток компетентных специалистов	Уход к конкурентам
			Снижение заработной платы
			Выход на пенсию
			Частые болезни персонала
Участие в МЛС	Начальник лаборатории	Получение неудовлетворительного результата	Ошибка исполнителя
			Методическая ошибка
			Ошибка провайдера
Технологический процесс	Начальник лаборатории	Невозможность выполнения анализа по методике...	Проба разбита при доставке
			Сложная матрица пробы
			Недостаточный уровень квалификации персонала

			Выход оборудования из строя
			Несвоевременная закупка реактивов
Отчетность по результатам аналитических работ	Заместитель директора	Выдача протокола с недостоверным результатом	Ошибка исполнителя
			Техническая ошибка при формировании протокола
			Отсутствие беспристрастности

#### 6.4. Анализ и оценка рисков

Следующий этап – анализ и оценка рисков – установление конкретных причин и источников риска, а также тяжести и вероятности наступления их последствий.

Анализ риска включает рассмотрение причин и источников рисков, их последствий и вероятности того, что эти последствия могут возникнуть. Необходимо выявить факторы, влияющие на последствия, и вероятность. Событие может иметь множественные последствия и влиять на многие цели. Анализ риска обычно включает количественную оценку ряда возможных последствий, которые могут возникать в результате события, ситуации или обстоятельства, и связанных с ними вероятностей для того, чтобы была возможность измерить уровень риска. Однако, в некоторых случаях, например таких, для которых последствия, скорее всего, будут незначительными, или когда предполагается, что вероятность будет слишком низкой, для принятия решения может быть достаточно оценки отдельного параметра риска.

При некоторых обстоятельствах последствие может возникать в результате ряда различных событий или условий, или в случае, когда конкретное событие не определено. В данном случае особое внимание при оценке риска уделяют анализу значимости и уязвимости элементов системы с целью определения мер по обработке риска, которые соотносятся с уровнем защиты, или методик восстановления.

Методы, применяемые при анализе риска, могут быть качественными, полуколичественными или количественными. Необходимая степень детализации зависит от конкретного случая применения, наличия достоверных данных и необходимости принятия решений организацией. Некоторые методы и степени детализации анализа могут быть предписаны законодательно.

Качественная оценка применяется для определения последствия, вероятности и уровня риска по таким уровням значимости, как «высокий»,

«средний» и «низкий», может объединять последствие с вероятностью и оценивать результирующий уровень риска в соответствии с качественными критериями.

В полуколичественных методах применяются численные шкалы последствия и вероятности, которые объединяются с использованием соответствующей формулы для получения уровня риска. Шкалы могут быть линейными или логарифмическими, или иметь какую-либо другую взаимосвязь; применяемые для объединения формулы также могут различаться.

При количественном анализе оцениваются практические значения последствий и их вероятностей и рассчитываются значения уровня риска в конкретных единицах, определенных при разработке контекста.

Полный количественный анализ не всегда может быть возможен или желателен вследствие неполноты информации об анализируемой системе или деятельности, недостатка данных, влияния факторов, связанных с персоналом, и других причин, или по той причине, что необходимость в количественном анализе не обоснована или отсутствует. В таких обстоятельствах сравнительное полуколичественное или качественное ранжирование рисков специалистами, компетентными в соответствующей области, может быть достаточным.

В случаях качественного анализа должно быть приведено четкое разъяснение всех применяемых терминов, а также должно быть указано основание для всех критериев.

Даже после выполнения полного количественного анализа, необходимо удостовериться, что рассчитанные уровни риска в действительности являются его оценками. Особое внимание следует уделить обеспечению того, что они не характеризуются уровнем точности и прецизионности, несовместимым с точностью данных и применяемыми методами.

Уровни риска следует выражать в наиболее подходящих терминах для данного типа риска и в форме, способствующей оцениванию риска. В некоторых случаях величина риска может быть выражена как распределение вероятности по диапазону последствий.

### **6.5. Установление критериев риска**

Распространенным способом установления критериев риска является применение метода матрицы последствий и вероятностей. То есть установление некоей шкалы риска, градации которой представляют собой произведение вероятности возникновения события на тяжесть последствий события риска. Это делается в несколько этапов. На первом этапе

определяется вероятность возникновения события. Для этого используется пятибалльная шкала вероятности риска (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Шкала вероятности риска

<b>Бальная оценка события риска</b>	<b>Вероятность события риска</b>	<b>Интерпретация</b>
1	Очень низкая	Событие очень маловероятно, ожидаемая частота проявления не реже одного раза в 10 лет
2	Низкая	Событие маловероятно, ожидаемая частота проявления не реже одного раза в 5 лет
3	Средняя	Событие вероятно, ожидаемая частота проявления не реже одного раза в 2 года
4	Высокая	Событие очень вероятно, ожидаемая частота проявления не реже одного раза в год
5	Очень высокая	Событие может произойти в любое время

На втором этапе определяется тяжесть последствий риска. Для этого используется шестибалльная шкала оценки влияния и последствий риска (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Шкала оценки влияния и последствий риска

<b>Условная оценка влияния риска</b>	<b>Степень влияния на процесс</b>	<b>Тяжесть последствия</b>
1	Очень слабое влияние на процесс	Практически незаметны
2	Слабое влияние	Приведут к некоторым неудобствам
3	Среднее влияние	Неприятны
4	Значительное влияние	Серьезны
5	Сильное влияние	Очень серьезные
6	Очень сильное влияние	Приведут к краху

Далее путем перемножения полученных значений определяют уровень риска, используя для этих целей матрицу влияния риска на процесс (таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Матрица влияния риска на процесс

		Оценка риска, условные единицы (у.е.)					
Вероятность возникновения риска, баллы	1	1	2	3	4	5	6
	2	2	4	6	8	10	12
	3	3	6	9	12	15	18
	4	4	8	12	16	20	24
	5	5	10	15	20	25	30
		1	2	3	4	5	6
		Влияние риска на процесс, у.е.					

Таким образом, любое событие риска может быть охарактеризовано по тридцатибалльной шкале.

Таблица 6.6 – Паспорт риска дополненный

Процесс		Событие риска	Причина риска	Оценка рисков, у.е.		
Наименование	Ответственный исполнитель			Вероятность возникновения	Тяжесть последствий	Значение/зона
Управление персоналом	Начальник отдела кадров	Отток компетентных специалистов	Уход к конкурентам	5	4	20/очень высокий
			Снижение заработной платы	5	4	20/очень высокий
			Выход на пенсию	4	4	16/высокий
			Частые болезни персонала	4	4	16/высокий
Участие в МЛС	Начальник лаборатории	Получение неудовлетворительного результата	Ошибка исполнителя	3	3	9/средний
			Методическая ошибка	2	3	6/низкий
			Ошибка провайдера	1	3	3/очень низкий

Например, лаборатория в качестве критерия риска (значения, выше которого считает риск неприемлемым) устанавливает 9 у.е. В этом случае для рисков, оценка которых превышает это значение, должны быть разработаны действия по минимизации рисков. Если значения и зоны рисков, оценка которых не превышает 9 у.е., то риски следует ежегодно отслеживать.

С учетом вышеизложенного таблица паспорта рисков дополняется оценкой выявленных рисков (таблице 6.6).

### **6.6. Разработка плана мероприятий по снижению уровня риска**

Воздействие на риск следует осуществлять по плану, даже если предлагаемые меры кажутся очевидными. В общем случае рекомендуется включать в план воздействия на риск следующее:

- Формулировку риска и или ссылку на паспорт риска;
- Предлагаемые действия;
- Требования к ресурсам;
- Информацию о лицах, ответственных за реализацию плана;
- Сведения об утверждении плана лицом, ответственным за менеджмент рисков сроки и график выполнения.

Воздействие на риск может осуществляться в следующих формах:

- Недопущение риска посредством решения не начинать или не продолжать деятельность, в результате которой возникает риск (данная форма применима, когда анализируются риски принятия решений);
- Принятие или увеличение риска для использования благоприятной возможности;
- Устранение источника риска;
- Изменение вероятности риска;
- Изменение/смягчение последствий риска;
- Разделение риска с другой стороной или сторонами (например, включение в контракт определенных отговорок);
- Осознанное удержание (оставление риска).

Пример плана мероприятий по воздействию на риски с указанием мер воздействия ответственных лиц представлен в таблице 6.7.

В таблице 6.8 представлен пример составления потенциальных ошибок процесса. В таблице 6.9 представлен пример составления регистра рисков лаборатории.



Таблица 6.7 – План мероприятий по воздействию на риски

Событие риска	Причины риска	Меры воздействия	Ответственный	Срок выполнения
Сокращение области аккредитации испытательной лаборатории	Поломка единственного прибора	1. Покупка дублирующего прибора 2. Организация субподряда	Заместитель директора по производству	2-й квартал 2019г.
Отток компетентного персонала	1. Текучесть кадров	Социальные льготы	Начальник отдела кадров	1-е полугодие 2019г.
	2. Снижение заработной платы	Повышение (отказ от повышения) заработной платы	Заместитель директора по экономике	1-е полугодие 2019г.
	3. Выход специалистов на пенсию	Подбор двух молодых специалистов	Начальник отдела кадров	1-й квартал 2020г.
	4. Частые болезни персонала	Добровольное медицинское страхование	Начальник отдела кадров	2-й квартал 2020г.
Невозможность выполнения анализа по методике №...	Отсутствие необходимых реактивов	Создание переходящего запаса	Начальник отдела снабжения	2-й квартал 2020г
	Неисправность оборудования	Покупка дублирующего прибора	Заместитель директора по производству	2-й квартал 2020г

Таблица 6.8 – Пример составления потенциальных ошибок процесса

Форма процесса FMEA		
1	Потенциальные ошибки процесса	Лист 1
Ответственный: XX		Дата разработки: 08.02.2019
Действие: определение pH Идентификационный № Лаб XXX РР -8.1-001-01/18		
№	Производимые операции	Потенциальные ошибки процесса
1.	Проверка прибора	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Прибор не исправен</li> <li>➤ Прибор не калиброван</li> </ul>
2.	Калибровка стандартными растворами	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Неправильно выбран стандартный раствор                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Низкая чувствительность интервала калибровки</li> <li>➤ Стандартный раствор не годен</li> </ul> </li> </ul>

3.	Проверка электрода	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Электрод не исправен</li> <li>➤ В электроде мало электродной жидкости</li> </ul>
4.	Приготовление образца	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Образец полностью однороден (плохо перемешан)</li> </ul>
5.	Выбор методики	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Не соответствующий метод</li> <li>➤ Метод не актуализирован</li> </ul>

Таблица 6.9 – Пример составления регистра рисков ХХХ лаборатории.

№	Описание риска	Идентификация риска	Дата оценки	Ответственный	Статус риска	Время просмотра	Замечания
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Стратегический риск	P1	08.02.2019	XX	Открытый	07.02.2020	Нельзя повлиять
2.	Финансовый риск	P2	08.02.2019	XX	Наблюдение	07.02.2020	1 х в год
3.	Юридический риск	P3	08.02.2019	XX	Наблюдение	07.02.2020	1 х в год
4.	Риск управления	P4	08.02.2021	XX	Наблюдение	07.02.2020	1 х в год
5.	Риск персонала	P5	08.02.2019	XX	Наблюдение	09.02.2020	1 х в год
6.	Риск техники безопасности	P6	10.02.2019	XX	Наблюдение	09.02.2020	1 х в год
7.	Риск окружающей среды	P7	10.02.2019	XX	Наблюдение	09.02.2020	1 х в год
8.	Рабочие риски:	PP8					1 х в 3года
8.1	<u>Риск процесса тестирования</u>	PP 8.1.	10.03.2019	XX	Наблюдение	09.03.2022	1 х в 3года
8.2	<u>Риск оборудования</u>	PP 8.2.	10.03.2019	XX	Наблюдение	09.03.2022	1 х в 3года
8.3	<u>Риск реагентов</u>	PP 8.3.	2019	XX	Наблюдение	09.03.2022	1 х в 3года
8.4	<u>Риск методов</u>	PP 8.4.	10.03.2019	XX	Наблюдение	09.03.2022	1 х в 3года
8.5	<u>Риски процедур</u>	PP 8.5.	2019	XX	Наблюдение	09.03.2022	1 х в 3года

## **6.7. Анализ оценки эффективности реализованных мероприятий**

Оценку эффективности можно включать в ежегодный анализ СМК со стороны руководства. Чтобы риск-менеджмент был гарантированно эффективным, испытательная лаборатория должна периодически:

- Оценивать его качество, основываясь на критериях, установленных в политике менеджмента рисков;
- Оценивать эффективность структуры риск-менеджмента;
- Пересматривать структуру, политику и план менеджмента рисков для обеспечения их адекватности в рамках внутреннего и внешнего контекста организации.

По результатам исполнения плана по анализу рисков можно оценить эффективность этой деятельности любым способом (например, вычислением процента снижения рисков). В дальнейшем показатель результативности может быть использован при анализе со стороны руководства.

Санитарно-химическим лабораториям рекомендуется разрабатывать собственную документированную процедуру управления рисками.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results // Off. J. Eur. Communities. 2002. № L 221. P. 8.
2. Danzer, K. Guidelines for calibration in analytical chemistry. Part I. Fundamentals and single component calibration (IUPAC Recommendations 1998) / K. Danzer, L.A. Currie // Pure Appl. Chem. – 1998. – Vol. 70. – № 4. – P. 993–1014.
3. Guide to the Expression of Uncertainty in measurement: First edition. ISO/Geneva, 1993.
4. ISO DTS 9002 Системы менеджмента качества. Руководящие указания по применению ISO 9001: 2015.
5. Barwick, V. Preparation of calibration curves: A guide to best practice, LGC/VAM/2003/032, LGC, 2003.
6. Validation of Analytical Methods [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.agilent.com/cs/library/primers/public/5990-5140EN.pdf>. – Дата доступа: 07.10.2018.
7. Анцыферов, С. С. Обработка результатов измерений : учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / С. С. Анцыферов, М. С. Афанасьев, К. Е. Русанов. – Москва : ИКАР, 2014. – 227с.
8. Башун, Т. В. Оценивание неопределенности эмпирического метода определения содержания витаминов в продуктах питания» : учеб.-метод. пособие / Т. В. Башун, Л.Л. Бельшева, С.Ф. Фурс – Минск : БелМАПО, 2009. – 36 с.
9. Башун, Т.В. Применение контрольных карт для внутрилабораторного контроля качества измерений в санитарно-гигиенических лабораториях ЦГЭ : учеб.-метод. пособие / Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева, С.Ф. Фурс. – Минск : БелМАПО, 2010. – 27 с.
10. Башун, Т.В. Построение градуировочной характеристики и расчет ее неопределенности при проведении санитарно-гигиенических лабораторных исследований» : учеб.-метод. пособие / Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева, С.Ф. Фурс. – Минск : БелМАПО, 2015. – 24 с.
11. Башун, Т.В. Практика применения современных подходов к контролю качества санитарно-гигиенических испытаний : учеб.-метод. пособие / Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева, С.Ф. Фурс, А.Г. Полоневич. – Минск : БелМАПО, 2018. – 45 с.

12. Башун, Т.В. Современные подходы к контролю качества результатов испытаний санитарно-гигиенических лабораторий : учеб.-метод. пособие / Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева. – Минск : БелМАПО, 2018. – 36с.
13. Башун, Т.В. Современные риск-ориентированные подходы к выполнению санитарно-гигиенических лабораторных исследований : учеб.-метод. пособие / Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева. – Минск : БелМАПО, 2020 – 24 с.
14. Управление рисками и возможности в испытательной лаборатории / И. В. Болдырев [и др.] // Контроль качества продукции. – 2018. – № 12. – С. 4–12.
15. Валидация аналитических методик : пер. с англ. яз. 2-го изд. под ред. Г.Р. Нежиховского: Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях : пер. с англ. яз. 3-го изд. под ред. Р.Л. Кадиса: Руководства для лабораторий. – СПб. : ЦОП «Профессия», 2016. – 312 с., ил.
16. Внутренний контроль качества [Электронный ресурс] : Руководство для химических лабораторий. - Режим доступа: <http://www.metrologia.cl/medios/NT>.
17. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP = Принципы належної лабораторної практики (GLP) Кіраўніцтва па працэдурах маніторынгу адпаведнасці прынцыпам GLP : ГОСТ 31879 -2012. - введ. РБ 01.02.2015. – Минск : Госстандарт, 2014. – 18 с.
18. Оценка соответствия. Основные требования к проведению проверки квалификации = Ацэнка адпаведнасці. Асноўныя патрабаванні да правядзення праверкі кваліфікацыі : ГОСТ ISO/IEC 17043-2013. – введ. РБ 01.01.2014. – Минск : Госстандарт, 2013. – 37 с.
19. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы (ISO 7870-1:2019, Control chart – Part 1: General guidelines, IDT) : ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011. – Взамен ГОСТ Р 50779.40-96 ; введ. РФ 01.03.2023. – Москва : Российский институт стандартизации, 2022. – 24 с.
20. Менеджмент риска. Принципы и руководство = Risk management. Principles and guidelines (ISO 31000 : 2018, Risk management – Guidelines, ITD) : ГОСТ Р ИСО 31000-2019. – Взамен ГОСТ Р 31000-2010. - введ. 01.03.2020. – Москва. Стандартиформ, 2020. – 14 с.
21. Менеджмент риска. Методы оценки риска = Risk management. Risk assessment methods (ISO/IEC 31010 : 2009 Risk management – Risk assessment techniques (ITD) : ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. – введ. 01.12.2012. – Москва. Стандартиформ, 2012. – 70 с.

22. Дзедик, В.А. Создание и аудит систем менеджмента качества в соответствии с международным стандартом ISO 9001 : 2015 / В.А. Дзедик., А.Я. Езрахович. – Волгоград : ПринтТерра-Дизайн; Сидней, 2015 – 299 с.
23. Об обеспечении единства измерений : Закон Респ. Беларусь, 5 сентября 1995 г., № 3848-ХІІ [Электронный ресурс] : в ред. Закона Респ. Беларусь от 11 ноября 2019 г. № 254-З // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19503848>. – Дата доступа: 27.02.2023.
24. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях: руководство ЕВРАХИМ/СИТАК CG 4 [Электронный ресурс] : 3-е изд. - Режим доступа: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/>.
25. Методические рекомендации по проверке систем менеджмента качества на соответствие требованиям СТБ ISO 9001-2015 : учеб.-метод. пособие / В. В. Назаренко [и др.]. – Минск, 2016. – 82 с.
26. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий : ГОСТ ИСО/МЭК 17025 – 2019 (Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу). – Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2015. – 25 с.
27. Руководство Eurachem «Пригодность аналитических методов для конкретного применения. Руководство для лабораторий по валидации методов и смежным вопросам» / под ред. Б. Магнуссона У. Эрнемарка : перевод 2-го изд.; 2014. – Киев : ООО «Юрка Любченка», 2016. – 96 с.
28. Руководство Еврахим / СИТАК: метрологическая прослеживаемость в химических измерениях / под ред. В.Б. Барановской, И.В. Болдырева. - М. : ТЕХНОСФЕРА, 2022. – 106 с.
29. Статистическая интерпретация результатов испытаний. Оценивание математического ожидания. Доверительный интервал = Статыстычная інтэрпрэтацыя вынікаў выпрабаванняў. Ацэньванне матэматычнага чакання. Давяральны інтэрвал (ISO 2602 : 1980 , ITD) : СТБ ISO 2602-2008 : введ. РБ 01.10.2008 – Минск : Госстандарт, 2008. – 12 с.
30. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь = Сістэмы менеджменту якасці. Асноўныя палажэнні і слоўнік (ISO 9000 : 2015, IDT) : СТБ ISO 9000-2015 : введ. РБ 01.03.2016 – Минск : Госстандарт, 2015. – 59 с.
31. Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения = Статыстычныя метады. Імавернасць і асновы статыстыкі. Тэрміны і азначэнні : СТБ ГОСТ Р 50779.10-2001 (ИСО 3534.1-93) : введ. РБ 01.11.2002 – Минск : Госстандарт, 2001. – 49 с.

32. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие принципы и определения = Дакладнасць (правільнасць і прэцызійнасць) метадаў і рэзультатаў вымярэнняў. Частка 1. Агульныя прынцыпы і азначэнні (ISO 5725-1:1994/Cor.1:1998, IDT) : СТБ ИСО 5725-1-2019 : введ. РБ 01.07.2003 – Минск : Госстандарт, 2001. – 25 с.
33. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений = Дакладнасць (правільнасць і прэцызійнасць) метадаў і рэзультатаў вымярэнняў. Частка 2. Асноўны метады вызначэння паўтаральнасці і ўзнаўляльнасці стандартнага метаду вымярэнняў (ISO 5725-2:2019, IDT) : СТБ ISO 5725-2-2022 : введ. РБ 01.01.2023 – Минск : Госстандарт, 2022 – 68 с.
34. СТБ ИСО 5725-3-2013 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений = Дакладнасць (правільнасць і прэцызійнасць) метадаў і рэзультатаў вымярэнняў. Частка 3. Прамежкавыя паказчыкі прэцызійнасці стандартнага метаду вымярэнняў (ISO 5725-3:1994/Cor.1:2002, IDT) : СТБ ISO 5725-3-2002 : введ. РБ 01.07.2003 – Минск : Госстандарт, 2002 – 35 с.
35. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4 Основные методы определения правильности стандартного метода измерений = Дакладнасць (правільнасць і прэцызійнасць) метадаў і рэзультатаў вымярэнняў. Частка 4. Асноўны метады вызначэння правільнасці стандартнага метаду вымярэнняў (ISO 5725-4:2020, IDT) : СТБ ISO 5725-4-2022 : введ. РБ 01.05.2023 – Минск : Госстандарт, 2022 – 31 с
36. СТБ ИСО 5725-5-2019 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений = Дакладнасць (правільнасць і прэцызійнасць) метадаў і рэзультатаў вымярэнняў. Частка 5. Альтэрнатыўныя метады вызначэння прэцызійнасці стандартнага метаду вымярэнняў (ISO 5725-5:1998, IDT) : СТБ ИСО 5725-5-2002 : введ. РБ 01.07.2003 – Минск : Госстандарт, 2002 – 57 с.
37. СТБ ИСО 5725-6-2019 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике = Дакладнасць (правільнасць і прэцызійнасць) метадаў і рэзультатаў вымярэнняў. Частка 6. Выкарыстанне значэнняў

- дакладнасці на практыцы (ISO 5725-6:1994/Cor.1:2001, IDT) : СТБ ИСО 5725-6-2002 : введ. РБ 01.07.2003 – Минск : Госстандарт, 2002 – 48 с.
38. . Применение сертифицированных стандартных образцов = Ужыванне сертыфікаваных стандартных узораў (ISO Guide 33:2000, IDT) : СТБ ИСО Руководство 33-2006 – : введ. РБ 01.06.2007 – Минск : Госстандарт, 2007 – 27 с.
39. Фурс, С.Ф. Валидация аналитических методик в практике санитарно-гигиенических лабораторий : учеб.-метод. пособие / С.Ф. Фурс, Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева. – Минск : БелМАПО, 2013. – 29 с.
40. Фурс, С.Ф. Примеры валидации аналитических методик в санитарно-гигиенических лабораториях» : учеб.-метод. пособие / С.Ф. Фурс, Т.В. Башун, Л.Л. Бельшева. – Минск : БелМАПО, 2014. – 24 с.
41. Шухарт, У.А. Экономический контроль качества произведенного продукта / Вэн Ноустренд К., Нью-Йорк, 1931. – 50 с.



Учебное издание

**Башун Татьяна Васильевна**  
**Бельшева Людмила Леонидовна**  
**Гузик Елена Олеговна**

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ  
САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИСПЫТАНИЙ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 19.01.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 7,0. Уч.- изд. л. 5,50. Тираж 60 экз. Заказ 56.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гигиены и медицинской экологии

**Т.В. БАШУН, Л.Л. БЕЛЫШЕВА, Е.О. ГУЗИК**

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ  
САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ  
ЛАБОРАТОРНЫХ ИСПЫТАНИЙ**

Минск, БелМАПО

2023

