УДК 57.083.3:543.544:006.91

ОЦЕНКА РИСКОВ ЛОЖНОГО СРАБАТЫВАНИЯ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ

С. С. Голубев, Ю. А. Кудеяров, М. В. Зеленкова, Д. А. Филимонов.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологической службы» (ФГУП «ВНИИМС»),
Москва, Россия, e-mail: office@vniims.ru

Я. А. Короленко.

Московский Физико-Технический Институт (Государственный Университет) («МФТИ (ГУ)»),
Россия, Московская область, г. Долгопрудный,
e-mail: korolenko_slava@mail.ru

Рассмотрены методы, основанные на вычислении условных вероятностей, с помощью которых оцениваются вероятности ошибок 1-го и 2-го рода при иммунохроматографическом анализе. Приводятся три метода оценки таких ошибок: аналитический, численный и метод косвенных измерений. В предположении, что имеют дело только со случайной составляющей погрешности измерений, получен график зависимости вероятности ложного срабатывания от концентрации анализируемого вещества.

Ключевые слова: *риски ложного срабатывания, ложноположительный результат, ложноотрицательный результат, ошибки 1 и 2 рода, иммунохроматография, экспресс-тесты.*

The methods, based on calculation of conditional probability, which can lead to calculate the probabilities of mistakes of the first and the second type for immunoassay analysis, described in this paper. Three methods to calculate these mistakes were developed and shown in this paper: the numerical one and indirect method. In assumption that only random errors of measurements take place, the dependency between probability of mistake and concentration of antigen was determined.

Key words: *false result risks, false-positive result, false-negative result, 1st и 2nd type errors, immunochromatography, strip-test.*

Решение многих аналитических задач при обследовании объектов окружающей среды требует сложных и дорогостоящих методов и приборов. Вместе с тем, достижения химии и физики обеспечивают возможность создания быстрых тест-систем, недорогих и простых с точки зрения их использования и в то же время сопоставимых по своим аналитическим характеристикам с современными инструментальными методами анализа.

Различные тест-системы, в том числе экспресс-тесты, применяются в самых различных отраслях. Сюда относятся системы контроля оборота наркотиков, включая методы их обнаружения; системы быстрой диагностики различных заболеваний, включая инфекционные, онкологические и сердечные; системы оперативного допинг-контроля, обнаружения беременности и состояния алкогольного опьянения; системы контроля качества водной, воздушной и газовой среды по основным нормируемым показателям и т. д.

В качестве примера можно привести иммунохроматографические экспресс-тесты, которые в последнее время широко применяются для диагностических и индикаторных целей и являются одним из успешных примеров применения нанотехнологической продукции. Механизм их действия основан на взаимодействии между объектами (макромолекулами, антителами и т. п.) с характерным размером частиц менее 100 нм. Принцип действия иммунохроматографических тест-систем рассмотрен в ранее опубликованной работе [1], поэтому мы на нем останавливаться не будем. Отметим только, что предметом нашего интереса в рассматриваемой работе будут два метода анализа, осуществляемых с помощью таких систем: сэндвич-анализ и конкурентный анализ, характеризуемые разной зависимостью тестовых сигналов от концентрации анализируемого вещества. Детали таких зависимостей будут рассмотрены ниже.

Вне зависимости от типа теста (качественный или количественный), основным его назначением является определение наличия или отсутствия вещества в пробе. Из-за несовершенства тест-систем всегда имеется некая вероятность принятия неверного решения по результатам анализа.

Таким образом, использование иммунохроматографических тест-систем для определения наличия и измерения концентрации веществ в пробах всегда сопровождается риском возможного ложного срабатывания таких тест-систем. Под риском ложного срабатывания понимается вероятность, с которой результат определения концентрации антигена в пробе может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным. В предлагаемой статье рассмотрены методы, основанные на вычислении соответствующих вероятностей, с помощью которых проводится оценка рисков ложного срабатывания иммунохроматографических тест-систем.

Ложноположительный результат (ошибка 1-го рода) – это результат,

указывающий на присутствие вещества в пробе, в то время как его реальная концентрация меньше критического уровня. Ложноотрицательный результат (ошибка 2-го рода) – результат, указывающий на отсутствие вещества в пробе, в то время как его концентрация превышает критический уровень.

В свою очередь, под критическим уровнем понимается максимально допустимая концентрация вещества в пробе. Считается, что при концентрации антигена в веществе меньше критического, антиген реально отсутствует, а при концентрации выше критической – присутствует.

Подходы к решению рассматриваемой задачи и некоторые полученные результаты ее решения приведены в разработанной нами методике измерений [2]. Методика основана на результатах экспериментальных измерений светимости тест-полосок при известных концентрациях анализируемого вещества, необходимых для определения калибровочных кривых (КК) конкретных типов тест – полосок, на методиках их построения [3] и других нормативных документах, а также на методах математической статистики, позволяющих производить оценку рисков ложного срабатывания.

При разработке методов оценки рисков ложного срабатывания в распоряжении разработчиков полностью отсутствовала какая-либо предварительная статистика этих рисков, а также нормативные требования к допустимому уровню рисков таких срабатываний. И если для ситуаций, связанных с рисками совершения ошибок 2-го рода, иногда имеется априорная информация, способствующая исключению таких ошибок (поведенческие и медицинские факторы), то в случае возможного проявления ошибок 1-го рода такая априорная информации отсутствует.

Вероятность совершения ошибок 1-го и 2-го рода повышается по мере приближения значения светимости к критическому значению, под которым понимается светимость, отвечающая критической концентрации. При критическом значении концентрации вероятности совершения ошибок 1-го и 2-го рода сравниваются и достигают максимального уровня равного 0,5.

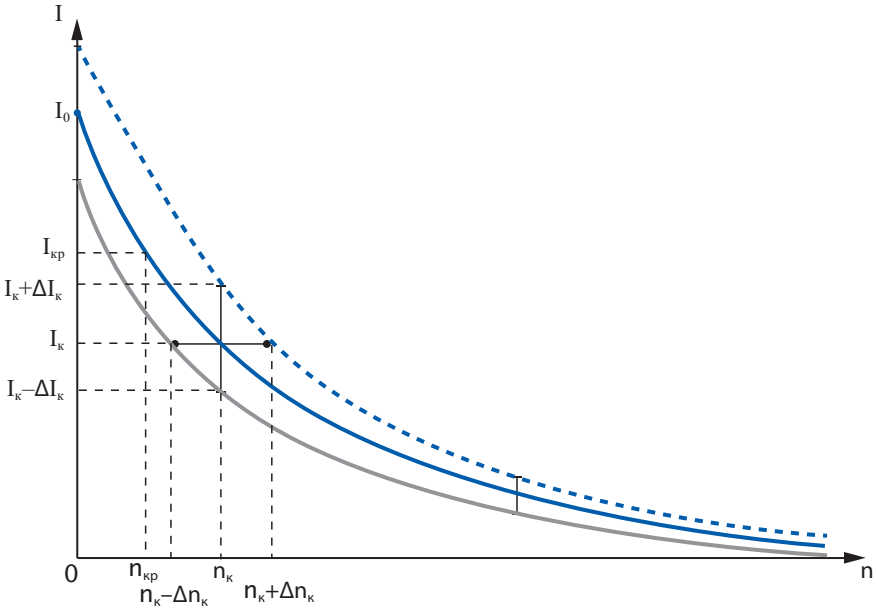

Рис. 1. График зависимости погрешности измерения концентрации от погрешности измерения светимости в методе калибровочных кривых (на примере обратной зависимости)

При оценке рисков ложного срабатывания и выделения областей, в которых возможно ложное срабатывание, необходимо обратить внимание на то, что на самом деле значения светимости, служащие для построения КК методом наименьших квадратов (МНК), измеряются с погрешностью, значения которой для конкурентного метода тестирования в области малых концентраций могут быть значительными (порядка среднеквадратического отклонения (СКО) и более).

При решении поставленной задачи в каждой точке k (k=1,2,…,m, где m – число стандартных разведений анализируемого вещества) по обе стороны от значения светимости $\bar{I}_k$ (среднего значения светимости по результатам многократных измерений) откладываются по оси светимости отрезки длиной ΔI_k (погрешность измерения светимости при k-м стандартном разведении). В результате получаем 3 набора точек: средние значения светимости $\bar{I}_k$, верхние оценки светимости $\bar{I}_k + \Delta I_k$ и нижние оценки $\bar{I}_k - \Delta I_k$. По средним значениям светимости $\bar{I}_k$ методом наименьших квадратов строится КК. Что же касается наборов точек, соответствующих верхним и нижним оценкам светимости, то для них также методом наименьших квадратов строятся аналогичные кривые: верхняя и нижняя характеристики. Соответствующие графики представлены на рисунке 1, при этом КК построены в предположении, что они могут быть описаны следующими функциями:

– в случае прямой зависимости (сэндвич-анализ)

$$I(n) = A(1 - e^{-Bn}), \qquad (1)$$

– в случае обратной зависимости (конкурентный анализ)

$$I(n) = A \cdot (e^{-Bn}) + C, \qquad (2)$$

где $I(n)$ – КК, описывающая зависимость сигнала от концентрации n, построенная по средним значениям светимости $\bar{I}_k$,
A, B, C – численные коэффициенты, рассчитанные в соответствии с методикой измерений [2].

Из рисунка 1, представляющего обратную зависимость, видно, что разброс измеренных значений светимости при заданной концентрации n_k в пределах интервала

$2\Delta I_k$, определяемого погрешностью измерений светимости, приводит к погрешности измерения концентрации по калибровочной кривой, равной интервалу $2\Delta n_k$.

Предположим теперь, что концентрация анализируемого вещества в пробе $n<n_{кр}$. Это означает, что измеренное с помощью КК значение концентрации n_k будет также находиться левее критической концентрации $n_{кр}$, и на этом основании будет принято решение об отсутствии вещества в пробе. Но поскольку концентрация измеряется с погрешностью, границы которой определяются интервалом $[n_k - \Delta n_k, n_k+\Delta n_k]$, при некоторых условиях может получиться так, что часть этого интервала $[n_{кр}, n_k+\Delta n_k]$ может находиться правее критической концентрации, и измеренное значение концентрации с определенной вероятностью может оказаться в этой части интервала. И если на основании такого измерения принимается решение о присутствии вещества в пробе, в то время как оно реально отсутствует, то будет совершена ошибка 1-го рода. Вероятность попадания измеренного значения концентрации в интервал $[n_{кр}, n_k+\Delta n_k]$ пропорциональна длине этого интервала, другими словами и вероятность совершения ошибки 1-го рода пропорциональна длине этого интервала (это утверждение справедливо, когда функция распределения плотности вероятности для концентрации является равномерной).

В противоположном случае, когда анализируемое вещество в пробе заведомо присутствует, т. е. $n>n_{кр}$, полученная по КК концентрация n_k должна находиться правее критической концентрации $n_{кр}$. Наличие погрешности измерения концентрации, как и в предыдущем случае, может привести к попаданию измеренного значения в интервал $[n_k - \Delta n_k, n_{кр}]$, на основании чего может быть принято решение об отсутствии анализируемого вещества в пробе, в то время как оно на самом деле присутствует, т. е. будет совершена ошибка 2-го рода. Следовательно, для оценки рисков ложного срабатывания необходимо оценить вероятности попадания измеренных значений концентрации в указанные интервалы.

В дальнейшем будет предполагаться, что погрешности измерений, о которых говорилось ранее, являются случайными.

Для оценки вероятностей ложного срабатывания в общем случае необходимо знать функцию распределения плотности вероятности концентрации при определенном значении светимости, т. е. светимость и концентрация должны рассматриваться как зависимые случайные величины. При этом функция распределения плотности вероятности для интенсивности свечения при заданной концентрации с большой точностью может рассматриваться как нормальная, что подтверждается экспериментальными результатами. В то же время, функция распределения плотности вероятности (в дальнейшем плотность вероятности) для концентрации при заданной интенсивности свечения в общем случае отличается от нормальной, т. к. значения концентраций получаются из значений светимости с применением нелинейных преобразований, обратных преобразованиям (1), (2).

Оценка вероятностей ошибок 1-го и 2-го рода основана на нахождении плотности распределения условной вероятности $p(n|I=I_k)$ для концентрации определяемого вещества при светимости I_k аналитической зоны тест-полоски. Отметим, что I_k отвечает любому значению светимости, соответствующему k-му измерению концентрации анализируемого вещества, в том числе и среднему значению по многократным измерениям.

Уже говорилось, что концентрация и светимость должны рассматриваться как зависимые случайные величины с плотностью вероятности совместного распределения двух случайных величин $p(n,I)$. В этом случае можно показать, что плотность распределения условной вероятности для концентрации определяемого вещества при заданной светимости тест-полоски может быть записана в виде

$$p(n \mid I = I_k) = \left. \frac{p(I \mid n) \cdot p(n)}{\int\limits_{-\infty}^{+\infty} p(I \mid n) \cdot p(n) \cdot dn} \right|_{I=I_k}, \quad (3)$$

где $p(I|n)$ – плотность распределения условной вероятности светимости при заданной концентрации n, имеющая нормальный закон распределения, т. е.

$$p(I \mid n) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma(n)} e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}. \quad (4)$$

В свою очередь, $\bar{I}(n)$- среднее значение светимости (математическое ожидание) по результатам многократных измерений, выполненных на наборе тест-полосок одного типа, $\sigma^2(n)$ – дисперсия (разброс) значений светимости относительно среднего значения, являющаяся в общем случае функцией концентрации n (неравноточные измерения); $p(n)$ – плотность распределения вероятности концентрации.

Для нахождения интересующей нас плотности распределения вероятности $p(n|I=I_k)$, определяемой формулой (3), необходимо знать плотность распределения вероятности концентрации $p(n)$, поскольку плотность вероятности $p(I|n)$ известна (формула (4)).

В предлагаемой работе распределение вероятности $p(n)$ предполагается равномерным во всей области ее определения ввиду отсутствия какой-либо априорной информации о ней.

Это означает, что для прямой зависимости:

$$p(n) = \begin{cases} \dfrac{1}{n_{\max} - n_{пор}}, & \text{если } n \text{ принадлежит области определения,} \\ 0, & \text{если } n \text{ не принадлежит области определения} \end{cases} \quad (5)$$

и

$$p(n) = \begin{cases} \dfrac{1}{n_{пор}}, & \text{если } n \text{ принадлежит области определения,} \\ 0, & \text{если } n \text{ не принадлежит области определения} \end{cases} \quad (5')$$

для обратной зависимости.

Здесь $n_{пор}$ – пороговый уровень концентрации, начиная с которого начинает наблюдаться сигнал све-

тимости при прямой зависимости и, начиная с которого, перестает наблюдаться сигнал светимости при обратной зависимости, n_{max}- максимально возможная по медицинским и биологическим основаниям концентрация анализируемого вещества в пробе. Это в свою очередь означает, что интегрирование в знаменателе формулы (3) должно проводиться не от $-\infty$ до $+\infty$, а на интервале $[n_{пор}, n_{max}]$ для прямой зависимости и на интервале $[0, n_{пор}]$ – для обратной.

При оценке рисков ложного срабатывания как вероятности попадания измеренных концентраций в те части интервалов, где возможно возникновение ошибок 1-го и 2-го рода, необходимо в соответствии с формулой (3) вычислить площадь под функцией распределения плотности вероятности для светимости на интервале концентраций, где возможно совершить ошибку контроля.

Исходя из этих соображений, оценку рисков ложного срабатывания можно провести с помощью написанных ниже формул.

Для прямой зависимости:

$$P_\alpha(n) = \int_{n_{кр}}^{n_k+\Delta n_k} p(n \mid I = I_k)dn = \left.\frac{\int_{n_{кр}}^{n_k+\Delta n_k} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}{\int_{n_{пор}}^{n_{max}} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}\right|_{I(n)=\bar{I}(n_k)}, \quad (6)$$

$$P_\beta(n) = \int_{n_k-\Delta n_k}^{n_{кр}} p(n \mid I = I_k)dn = \left.\frac{\int_{n_k-\Delta n_k}^{n_{кр}} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}{\int_{n_{пор}}^{n_{max}} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}\right|_{I(n)=\bar{I}(n_k)}, \quad (7)$$

где $P_\alpha(n)$ – вероятность ошибки 1 рода, $P_\beta(n)$ – вероятность ошибки 2 рода, $I(n) = \bar{I}(n_k)$ – калибровочная кривая, построенная по средним значениям светимости, которая для прямой зависимости (сэндвич-анализ) имеет вид $I(n) = A(1-e^{-Bn})$ (см. формулу (1)).

Для обратной зависимости

$$P_\alpha(n) = \int_{n_{кр}}^{n_k+\Delta n_k} p(n \mid I = I_k)dn = \left.\frac{\int_{n_{кр}}^{n_k+\Delta n_k} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}{\int_{0}^{n_{пор}} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}\right|_{I(n)=\bar{I}(n_k)}, \quad (8)$$

$$P_\beta(n) = \int_{n_k-\Delta n_k}^{n_{кр}} p(n \mid I = I_k)\cdot dn = \left.\frac{\int_{n_к-\Delta n_k}^{n_{кр}} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}{\int_{0}^{n_{пор}} \frac{e^{-\frac{(I(n)-\bar{I}(n))^2}{2\sigma^2(n)}}}{\sigma(n)}dn}\right|_{I(n)=\bar{I}(n_k)}, \quad (9)$$

где $P_\alpha(n)$ – вероятность ошибки 1 рода, $P_\beta(n)$ – вероятность ошибки 2 рода, $I(n) = \bar{I}(n_k)$ – калибровочная кривая, построенная по средним значениям светимости, которая для обратной зависимости (конкурентный метод) имеет вид $I(n)=Ae^{-Bn}+C$, (см. формулу (2)).

Для проведения численных оценок с помощью (6) – (9) необходимо знать в явном виде функциональные зависимости $\bar{I}(n)$ и $\sigma^2(n)$.

Что касается зависимости $\bar{I}(n)$, то, как уже неоднократно отмечалось, ее значения при стандартных разведениях n_k известны из эксперимента по построению КК, а значения при других концентрациях определяются по КК. Значения $\sigma(n)$ непосредственно связаны с погрешностью измерения светимости ΔI_k, о которой говорилось ранее.

Таким образом, в формулах (6) – (9) все переменные и параметры известны из эксперимента и аппроксимационных зависимостей, что позволяет графически построить зависимость вероятностей рисков ложного срабатывания от измеренных с помощью КК значений концентрации (рис. 3).

При вычислении плотности вероятности $p(n|I=I_k)$ можно использовать также численный метод расчета.

Исходными данными для такого расчета являются КК и уже упоминавшиеся верхняя и нижняя характеристики, поскольку они определяют как распределение плотности вероятности, так и погрешность измерения концентрации. Для численного нахождения распределения плотности вероятности концентрации для обратной зависимости (конкурентного метода), полученной при измерении светимости тестовых полосок, вызванной присутствием бензодиазепина в пробе, выполняется следующая последовательность действий.

Интервал концентраций разбивается на N равных отрезков.

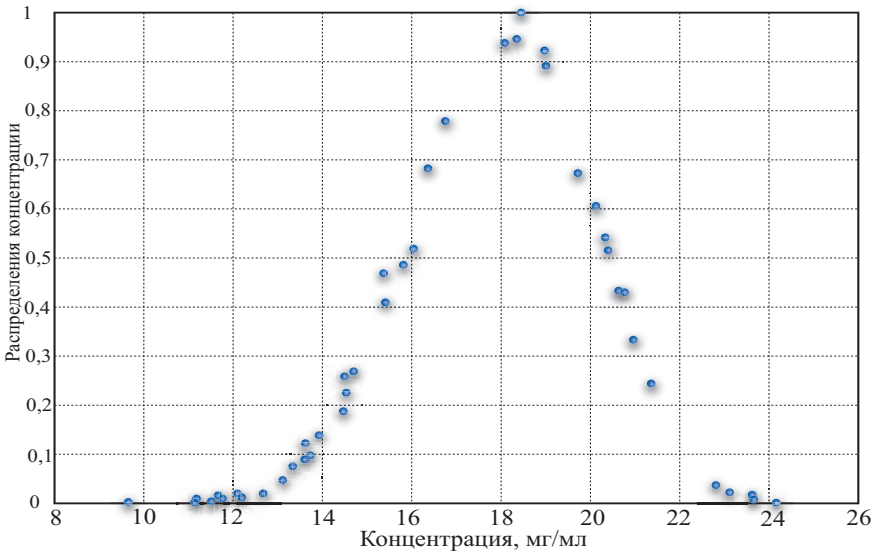

Рис. 2. Распределение функции плотности условной вероятности концентрации, найденное численным методом (обратная зависимость для стандартных разведений бензодиазепина)

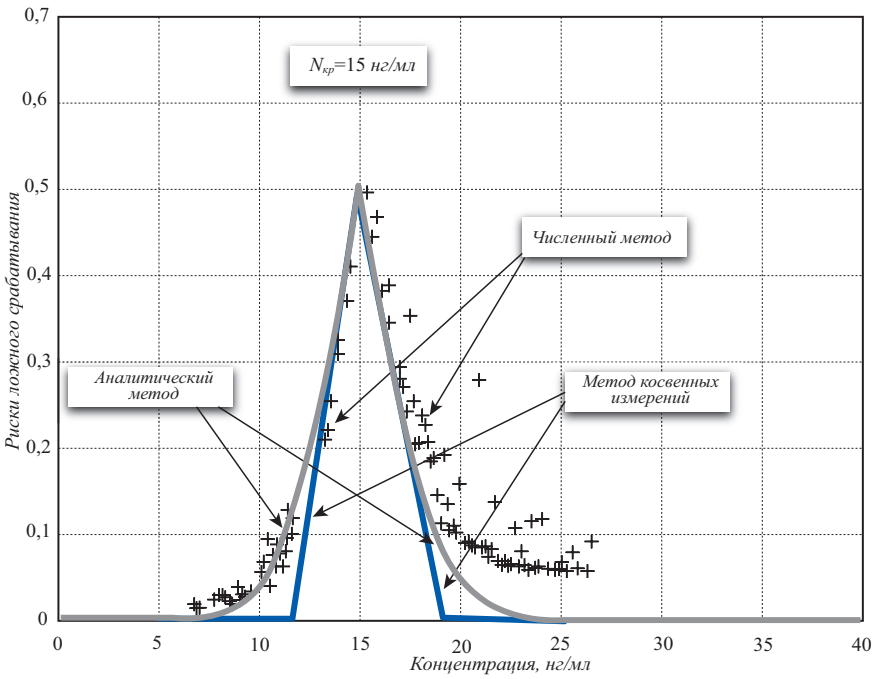

Рис. 3. Зависимость рисков ложного срабатывания тест-систем от концентрации, измеренной методом калибровочных кривых (обратная зависимость для стандартных разведений бензодиазепина)

При этом с помощью верхней и нижней характеристик определяются два интервала: интервал $[I_k - \Delta I_k, I_k+\Delta I_k]$, отвечающий погрешности измерения светимости, и интервал $[n_k - \Delta n_k, n_k+\Delta n_k]$, отвечающий погрешности определения концентрации методом КК (рис. 1). Далее в каждой точке разбиения генерируется набор из M значений светимости, распределенных по нормальному закону. Генерация набора значений светимости по нормальному закону означает, что «густота» значений светимости (число точек, приходящихся на единицу длины по оси светимости) на прямой, отвечающей конкретному значению концентрации, должна быть неравномерной с максимумом, лежащим вблизи среднего значения светимости. Таким образом, для каждого значения концентрации получается массив данных «концентрация – светимость».

Далее ось светимости разбивается на L равных отрезков, на каждом из которых строится гистограмма, характеризующая частоту попадания концентраций n_i при фиксированной концентрации. В результате было получено искомое распределение плотности вероятности $p\ (n|I=I_k)$, график которого приведен на рис. 2.

Знание распределения плотности вероятности концентрации позволяет с помощью формулы (3) оценить вероятности ошибок 1-го и 2-го рода.

Ошибка 1-го рода возникает в случае, когда часть значений концентрации будет больше критического значения, в то время как максимальная частота появления концентрации p_{max} будет меньше критической. В этом случае для прямой зависимости формула для нахождения вероятности ошибки 1-го рода определяется выражением (см. формулу (6)):

$$P_\alpha = \frac{\sum\limits_{n_{кр} \le n_j \le n_k+\Delta n_k} \Delta n_j \cdot p_j}{\sum\limits_{n_{пор} \le n_j \le n_{\max}} \Delta n_j \cdot p_j}, \quad j = 1,\dots,N-1. \tag{10}$$

Для вероятности ошибки 2-го рода (см. формулу (7)):

$$P_\beta = \frac{\sum\limits_{n_k-\Delta n_k \le n_j \le n_{кр}} \Delta n_j \cdot p_j}{\sum\limits_{n_{пор} \le n_j \le n_{\max}} \Delta n_j \cdot p_j}, \quad j = 1,\dots,N-1. \tag{11}$$

Для обратной зависимости вероятность ошибки 1-го рода (см. формулу (8)):

$$P_\alpha = \frac{\sum\limits_{n_{кр} \le n_j \le n_k+\Delta n_k} \Delta n_j \cdot p_j}{\sum\limits_{0 \le n_j \le n_{\max}} \Delta n_j \cdot p_j}, \quad j = 1,\dots,N-1, \tag{12}$$

вероятность ошибки 2-го рода (см. формулу (9)):

$$P_\beta = \frac{\sum\limits_{n_k-\Delta n_k \le n_j \le n_{кр}} \Delta n_j \cdot p_j}{\sum\limits_{0 \le n_j \le n_{\max}} \Delta n_j \cdot p_j}, \quad j = 1,\dots,N-1. \tag{13}$$

По полученным значениям P_α, P_β строится график зависимости вероятности получения ложных результатов анализа от концентрации. На рис. 3 изображен график, полученный по формулам (12), (13) для бензодиазепина.

Следует отметить, что отличие на рис. 3 результатов графического построения по формулам (8), (9) от результатов численного расчета по формулам (12), (13) обусловлено, по сути, разными методами численной оценки вероятностей.

Вероятности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов измерений концентраций методом КК могут быть также оценены на основе подхода, при котором метод КК рассматривается как метод косвенных измерений.

Например, из прямой зависимости (1) получаем следующее выражение для вычисления погрешности измерения концентрации:

$$\Delta n = \frac{\Delta B}{B} n + \frac{\Delta A}{A \cdot B} + \frac{\Delta I + \Delta A}{(A - \bar{I}(n))B}. \tag{14}$$

Из обратной зависимости (2):

$$\Delta n = \frac{\Delta B}{B} n + \frac{\Delta I + \Delta C}{B \cdot (\bar{I}(n) - C)} + \frac{\Delta A}{AB}, \tag{15}$$

где $\Delta A, \Delta B, \Delta C$ – погрешности вычисления коэффициентов аппроксимирующих функций, A, B, C – численные коэффи-

циенты, рассчитанные в соответствии с [4], ΔI – погрешность измерения светимости тестовой полоски.

В полученных выражениях все величины, стоящие в правых частях, известны из аппроксимационных расчетов и эксперимента. Таким образом, определяется интервал значений концентрации $[n - \Delta n, n + \Delta n]$ относительно «измеренного» по КК значения концентрации n. Поскольку функция распределения плотности вероятности концентрации в общем случае неизвестна, то, как принято в метрологии, внутри интервала она предполагается равномерной. Вероятность ошибки 2-го рода в этом случае будет пропорциональна длине отрезка интервала концентраций, лежащего в области слева от $n_{кр}$, т.е.,

$$P_{\beta}(n) = \frac{n_{кр} - [n - \Delta n]}{2\Delta n}. \qquad (16)$$

График зависимости вероятности ложноотрицательного результата (ошибки 2-го рода) от концентрации имеет вид линейной зависимости с максимумом, равным 0,5, когда $n=n_{кр}$, и минимумом, равным нулю, когда $n - \Delta n=n_{кр}$ (рис. 3). Аналогичный вид имеет и график зависимости ложноположительных результатов от определенной по КК концентрации, при этом вероятность ложноположительного результата (ошибки 1-го рода) определяется выражением:

$$P_{\alpha}(n) = \frac{[n + \Delta n] - n_{кр}}{2\Delta n}. \qquad (17)$$

Оценки вероятностей ошибочных результатов анализа, даваемые двумя последними формулами, справедливы как для прямой, так и для обратной зависимости концентрации от светимости. Специфика зависимости концентрации от светимости, зависящая от метода иммунного анализа, отражается только в форме и параметрах функциональных зависимостей погрешности измерения концентрации от влияющих факторов.

Как уже отмечалось, оценки рисков ложного срабатывания, найденные всеми тремя методами, получены в предположении, что суммарная погрешность измерения концентрации методом КК определяется только случайной составляющей. Графики оценок представлены на рис 3, где часть графика, расположенная левее критического значения, относится к вероятности ошибок 1-го рода, правее – к вероятности ошибок 2-го рода.

К сожалению, в реальном эксперименте суммарная погрешность измерения концентрации серьезно отягощена неисключенной систематической составляющей. Метод, основанный на косвенных измерениях, позволяет наиболее просто учесть влияние систематической составляющей погрешности. При этом можно показать, что ширина области концентраций, где возможны ошибочные результаты анализа, равна $2\Delta n$.

Различие в оценках рисков ложного срабатывания, найденных всеми вышеописанными способами, невелико (рис.3) – при уровне вероятности 0,1 и более результаты практически совпадают.

ВЫВОДЫ:

1. Разработанные методы дают возможность поставить в соответствие каждому единичному результату измерений концентрации риск ложного срабатывания теста, что позволит объективно принять решение о необходимости повторного анализа.
2. Предложенные методы оценки рисков ложного срабатывания можно использовать и для других видов функциональных зависимостей, используемых при построении КК.
3. Для оценки рисков ложного срабатывания тест-систем в случаях, когда систематическая составляющая погрешности пренебрежимо мала по сравнению со случайной, рекомендуется к применению способ, основанный на расчетах по формулам (6) – (9).
4. Для оценки рисков ложного срабатывания количественных тест-систем при значительной систематической погрешности по сравнению со случайной целесообразно применять метод, основанный на оценке результатов косвенных измерений.
5. Повышение достоверности оценки рисков ложного срабатывания возможно за счет уменьшения погрешности построения КК, т.е. следует стремиться к тому, чтобы эта погрешность в основном определялась случайной составляющей, например, за счет снижения методической погрешности приготовления стандартных разведений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берлина А.Н., Голубев С.С., Жердев А.В., Киселева Ю.В., Короленко Я.А., Кудеяров Ю.А., Малюченко В.М., Смирнова Н.И., Сотников Д.В., Таранова Н.А. Метод калибровочных кривых для иммунохроматографических экспресс – тестов. // Законодательная и прикладная метрология. –2002. – №4. -С. 29–32.
2. ФР.1.39.2011.11003. Методика измерений. Определение калибровочных кривых иммунохроматографических тест – систем, включая тест – системы с прямой и обратной зависимостью детектируемого сигнала от концентрации определяемого соединения.–М.: ФГУП «ВНИИМС». –2011.
3. Семенов Л.А., Сирая Т.Н. Методы построения градуировочных характеристик средств измерений. – М.: Изд-во стандартов. – 1986. – 128 с.
4. ФР.1.39.2011.11005. Методика измерений. Определение рисков ложного срабатывания быстрых тест – систем (на примерах иммунохроматографических тест – систем для различных условий хранения и окружающей среды), включая получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов.–М.: ФГУП «ВНИИМС». –2011.

Дата принятия 16.10.2012

Авторы благодарят А.В. Жердева за полезные обсуждения и проявленный к проблеме оценки рисков ложного срабатывания интерес.