

## ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА. ВЕДЕНИЕ КОНТРОЛЯ СТАБИЛЬНОСТИ И ДРУГИЕ СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ.

Дворкин В.И.

*Институт нефтехимического синтеза РАН, Москва.*

E-mail: [dvorkin@ips.ac.ru](mailto:dvorkin@ips.ac.ru)

В [1, 2] были рассмотрены основная модель процесса измерений и теоретические основы внутрилабораторного контроля. Было показано, что основным способом контроля является контроль стабильности с использованием контрольных карт и описано планирование, алгоритмы набора данных и способы оценки метрологических характеристик для такого контроля.

В настоящей статье рассмотрены следующие этапы: собственно контроль стабильности и ситуации, связанные со сбоями и сменой контрольных материалов. Обсуждаются также другие способы внутрилабораторного контроля – оценка размахов результатов исследования рутинных проб при проверке приемлемости, метод добавок, статистический контроль по альтернативному признаку и др. Кратко рассмотрены способы компьютеризации внутрилабораторного контроля и выбор способа (способов) контроля в различных ситуациях.

### **Контроль стабильности с помощью контрольных карт при наличии контрольного материала**

Когда период оценки характеристик (см. [2]) успешно завершен, переходят к собственно контролю стабильности. При этом для построения контрольных карт используют данные, полученные за этот период.

При контроле стабильности можно отдельно и разными способами контролировать а) точность (правильность и прецизионность) и б) повторяемость (сходимость) результатов анализа. Естественно, сходимость может контролироваться только в случае проведения нескольких измерений для данного контрольного материала в каждой серии. Раздельный контроль более эффективен и позволяет легче выявлять источники погрешностей.

Основным инструментом контроля стабильности являются контрольные карты, первые из которых были предложены Шухартом [3]. В химическом анализе эти карты были впервые применены в работе [4]. Контрольные карты представляют собой графики, на которых по горизонтальной оси откладывают порядковый номер серии измерений (либо дата исследования), а по вертикальной – результаты измерения какого-либо показателя качества исследований (обычно - значения измеряемой величины для стандартного образца) или производные от них (разницу между результатами измерений, кумулятивные суммы и т.д.). На эти карты наносятся в виде горизонтальных прямых различные «пределы», и выход результата за эти пределы свидетельствует о нестабильности процесса измерений. Можно сказать, что по оси ординат на контрольных картах лежат результаты измерений какой-либо величины, которая должна была бы быть постоянной в отсутствие погрешностей измерений.

Важным условием использования контрольных карт является то, что при переходе от одной серии к другой должны меняться одни и те же условия. В химическом анализе чаще всего изменяются факторы «время» и «калибровка», а факторы «лаборант» и «оборудование» остаются посто-

янными, однако в крупных лабораториях могут меняться любые факторы (особенно при сменной работе).

**Использование контрольных карт.** Контрольные карты используются для выявления случаев выхода процесса измерений из статистически контролируемого состояния (см. выше). Если статистические характеристики процесса стабильны, разброс точек на контрольных картах является чисто случайным. Отклонения от случайного характера расположения точек на картах, свидетельствующие о выходе процесса из-под контроля, могут носить различный характер: выбросы, скачки, дрейфы и т.д.

Важнейший способ использования контрольных карт - их визуальное рассмотрение. Глазом часто удается выявить такие закономерные изменения аналитического процесса (которые, собственно, и свидетельствуют о выходе измерения из-под контроля), которые с трудом обнаруживаются при статистическом анализе. Однако при рутинной работе больше опираются на формальные признаки, указывающие на выход аналитического процесса из-под контроля.

Для диагностики выхода методики количественного химического анализа из статистически контролируемого состояния используют различные правила. Можно выделить два вида таких правил.

"Тревожные признаки" (или *предупредительные критерии*)<sup>1</sup> свидетельствуют о достаточно большой вероятности снижения качества анализа. Возникновение такого события указывает на большую вероятность того, что в аналитической методике происходят изменения, которые в ближайшем будущем выведут процесс анализа из-под контроля. Появление тревожного признака (признаков) не требует обязательной остановки измерений и повторного исследования уже проанализированных проб, но они должны привлечь внимание исполнителей и стать сигналом для принятия профилактических мер. "Контрольные признаки" (они же *контрольные критерии, границы регулирования* и др.) свидетельствуют о достоверном<sup>2</sup> выходе процесса измерений из-под контрольного состояния. При их появлении лучше всего приостановить анализ, выявить и устранить причины сбоя и повторно исследовать пробы из последней, неудачной аналитической серии.

Сведения о тревожных и контрольных признаках для разных видов контрольных карт приведены, в частности, в [7].

Основные виды контрольных карт, используемые для контроля стабильности *для случая, когда лаборатория имеет подходящий для данной методики контрольный материал* (см. выше), можно проиллюстрировать с помощью данных, приведенных в Табл. 1.

В Табл. 1 приведены результаты определения содержания водорода в стандартном образце ацетанилида  $C_8H_9NO$ , выполнявшиеся с целью контроля качества исследований элементного состава вновь синтезируемых органических соединений, в лаборатории автора настоящей статьи. Содержание водорода наряду с содержанием других элементов определяли методом газовой хроматографии после полного сжигания пробы на C, H, N, S - анализаторе EA1108 фирмы "Carlo Erba Instr.". Водород был выбран для контроля стабильности как наиболее «капризный» из четырех определяемых совместно элементов.

---

<sup>1</sup> Тревожные признаки свидетельствуют о выходе методики из статистически контролируемого состояния с доверительной вероятностью  $\bar{P} \approx 0.95$ .

<sup>2</sup> Рассмотренные ниже контрольные признаки выявляют выход методики из-под контроля с  $\bar{P} > 0.99$ .

В те дни, когда выполнялись исследования, лаборатория анализировала от 10 до 20 рутинных проб органических соединений в условиях повторяемости (сходимости), то есть в одной серии измерений. Среди этих проб случайным образом располагали две пробы стандартного образца ацетанилида фирмы “Carlo Erba Instr.”, по результатам анализа которых и велся контроль качества исследований. Результаты исследований стандартного образца ацетанилида за период октябрь-ноябрь 2002 г., с начала использования данного контрольного материала, и приведены в Табл. 2. При этом в каждой строке расположены данные для  $j$ -й серии измерений, а по столбцам - следующие данные:

- ✓ дата выполнения измерений;
- ✓ результаты первого и второго измерений концентрации водорода в стандартном образце  $X_1$  и  $X_2$ , выраженные в относительных процентах;
- ✓ среднее значение для результатов  $j$ -й серии измерений  $\bar{X}_j = (X_1 + X_2)/2$ ;
- ✓ оценка систематической погрешности  $\delta_j = \bar{X}_j - \mu$  ( $\mu$  – принятое опорное значение измеряемой величины с контрольным материалом. В нашем случае оно известно – это содержание водорода в стандартном образце ацетанилида, равное 6,71%);
- ✓ размах (расхождение), то есть разность между максимальным и минимальным значениями для данной серии  $R = |X_1 - X_2|$  (в [3] эта величина называется «расхождение», хотя обычно в отечественной литературе используется термин «размах»);
- ✓ текущее расхождение  $w_j = |\bar{X}_{j+1} - \bar{X}_j|$ ;
- ✓ величина кумулятивной суммы *CUSUM* (способ ее расчета см. ниже);
- ✓ примечания, в которых указаны виды нестабильности в соответствии с правилами Вестгарда (см. ниже).

Таблица 1. Результаты измерения концентрации водорода в стандартном образце ацетанилида за октябрь-ноябрь 2002 г. (в массовых процентах)

Дата анализа	Данные наблюдений		Среднее значение $\bar{X}_j = \frac{X_1 + X_2}{2}$	$\delta_j = \bar{X}_j - \mu$	Расхождение (размах) $ X_1 - X_2 $	Текущее расхождение $w_j =  \bar{X}_{j+1} - \bar{X}_j $	<i>CUSUM</i>	Примечание
	$X_1$	$X_2$						
03.10.02	7,20	7,08	7,140	+0,430	0,12	0,325		
07.10.02	6,81	6,82	6,815	+0,105	0,01	0,285		
10.10.02	6,54	6,52	6,530	-0,180	0,02	0,375		
11.10.02	6,18	6,13	6,155	-0,555	0,05	0,790		
14.10.02	6,92	6,97	6,945	+0,235	0,05	0,200		
15.10.02	6,79	6,70	6,745	+0,035	0,09	0,185		

17.10.02	6,63	6,49	6,560	-0,150	0,14	0,100		
18.10.02	6,75	6,57	6,660	-0,050	0,18	0,080		
21.10.02	6,65	6,51	6,580	-0,130	0,14	0,095		
22.10.02	6,68	6,67	6,675	-0,035	0,01	0,430		
24.10.02	7,03	7,18	7,105	+0,395	0,15	0,715		
25.10.02	6,28	6,50	6,390	-0,320	0,22	0,165		
28.10.02	6,17	6,28	6,225	-0,485	0,11	0,665		
29.10.02	6,91	6,87	6,890	+0,180	0,04	0,410		
31.10.02	6,52	6,44	6,480	-0,230	0,08	0,305		
01.11.02	6,76	6,81	6,785	+0,075	0,05	0,005		
04.11.02	6,73	6,86	6,790	+0,080	0,13	0,155		
05.11.02	6,67	6,60	6,635	-0,075	0,07	0,005		
08.11.02	6,71	6,55	6,630	-0,080	0,16	0,115		
11.11.02	6,57	6,46	6,515	-0,195	0,11	0,155		Уточнены параметры КК*
12.11.02	6,22	6,50	6,360	-0,350	0,28	0,015	-0,175	?** 4D на КК Шухарта; R(2σ) на КК расхождений
14.11.02	6,41	6,28	6,345	-0,365	0,13	0,095	-0,366	? 4D, 2(1σ) на КК Шухарта; R(2σ) на КК расхождений
15.11.02	6,44	6,06	6,250	-0,460	0,38	0,160	-	!!! R(3σ) на КК расхождений
18.11.02	6,36	6,46	6,410	-0,300	0,10	0,200	-0,491	
19.11.02	6,40	6,02	6,210	-0,500	0,38	0,015	-	!!! R(3σ) на КК расхождений
21.11.02	6,10	6,29	6,195	-0,515	0,19	0,140	-0,831	? 7Y на КК Шухарта
22.11.02	6,00	6,11	6,055	-0,555	0,11	0,330	-1,312	!!! на карте CUSUM; 1(2σ), 2(1σ), 7Y на КК Шухарта
23.11.02	5,58	5,85	5,725	-0,985	0,27	1,350	-	!!! 1(3σ), 2(2σ) на КК Шухарта;
26.11.02	6,99	7,16	7,075	+0,365	0,17	0,370	+0,285	!!! R(3σ) на КК текущих расхождений

28.11.02	6,70	6,71	6,705	-0,005	0,01	0,240	+0,200
29.11.02	6,99	6,90	6,945	+0,235	0,09		+0,355

\* КК – контрольная карта (карты). \*\* ? – «тревожный признак». \*\*\* !!! – «контрольный признак»

#### Пояснения к таблице

Содержание водорода  $\mu$  (принятое опорное значение) в стандартном образце ацетанилида 6.71 %.

До 11.11.02 велся набор данных для оценки параметров контрольных карт, после чего начался собственный контроль. 11.11.02 были оценены следующие параметры контрольных карт:

Стандартное отклонение величин  $\bar{Y} = 0,255\%$ , общее среднее 6,663%.

Среднее расхождение (размах) 0,0965%. Среднее текущее расхождение  $\bar{w}_i = 0,285\%$ .

До 11.11.02 контроль по данному материалу не велся (период оценки характеристик). В это время контроль стабильности велся с помощью другого стандартного образца в дни, указанные в Таблице, его результаты были удовлетворительными.

11.11 были получены результаты для 20 серий и рассчитаны параметры контрольных карт. После этого начался собственно контроль с использованием ацетанилида.

12.11 были выявлены «тревожные признаки» на контрольных картах Шухарта и расхождений (размахов). Они были оставлены без внимания.

14.11 вновь появились тревожные признаки на контрольных картах Шухарта и расхождений (размахов). Проведено обычное техническое обслуживание автоанализатора.

15.11 появился «контрольный признак»  $R(3\sigma)$  на карте расхождений (размахов). Проверена работа системы контроля температуры сгорания пробы, и 18.11 рутинные пробы были проанализированы повторно.

19.11 вновь выявлен «контрольный признак»  $R(3\sigma)$  на карте расхождений. Проверена работа детектора (катарометр).

21.11 выявлен «тревожный признак»  $7(\bar{Y})$  на контрольной карте Шухарта (указание на возможность систематической погрешности). Пробы от 19.11 проанализированы повторно.

22.11 появился «контрольный признак»  $5,1\sigma$  на контрольной карте  $CUSUM$  (наряду с тревожными признаками на других контрольных картах). Анализ был остановлен, вновь проведены стандартные профилактические мероприятия. Тем не менее 23.11 выявлены контрольные признаки на картах Шухарта и текущих расхождений. После этого исследования были остановлены, прибор разобран. Проведена замена треснувшего кварцевого реактора. 26.11 исследования были возобновлены и, судя по результатам контроля качества, все пришло в норму (контрольный признак  $R(3\sigma)$  появился 26.11 на карте текущих расхождений из-за скачка при переходе процесса измерений в нормальное состояние). Пробы от 22.11 проанализированы повторно. В дальнейшем процесс измерений находился в статистически контролируемом состоянии.

Заметим, что, как и следовало ожидать, на карте  $CUSUM$  проблема (возникшая систематическая погрешность) была выявлена раньше, чем на карте Шухарта.

Таким образом, с помощью контрольных карт были выявлены аппаратные проблемы и предотвращена выдача заказчикам неправильных результатов исследований (хотя, возможно, решительные меры были предприняты с опозданием).

Наиболее эффективны и чаще всего используются следующие виды контрольных карт.

**Контрольные карты средних значений Шухарта**, показанные для данных из Табл. 1 на рис. 1<sup>3</sup>, наиболее универсальны, эффективны и используются для выявления любых видов статистически значимых проявлений нестабильности (разовые выбросы, небольшие, но стабильные систематические погрешности, дрейфы и т.д.). На этих картах по оси абсцисс откладывают номер серии (дату анализа), а по оси ординат - средние значения, полученные для контрольного материала в  $j$ -й

<sup>3</sup> Контрольные карты созданы с помощью программы QControl, версия 5.0

серии  $\bar{X}_j$ <sup>4</sup>. В виде горизонтальных линий наносят общее среднее значение  $\bar{\bar{X}}$ , а также «контрольные пределы»  $(\bar{X} \pm 1s)$ ,  $(\bar{X} \pm 2s)$ ,  $(\bar{X} \pm 3s)$ , где

$$s = s_{\bar{X}_j} = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X}_j - \bar{\bar{X}})^2}{M - 1}}$$

- стандартное отклонение величин  $\bar{X}_j$  (рис. 1). Величины  $\bar{\bar{X}}$  и

$s$  оцениваются по результатам исследования контрольного материала, полученным в период оценки характеристик (см. выше) и, обычно, уточняются каждый раз после набора очередных 20-30 серий. *Чаще всего в каждой серии проводится два измерения для каждого контрольного материала, то есть при расчете  $\bar{X}_j$  для каждой  $j$ -й серии усредняются два результата измерений (см. [2, 6]).*

В оригинальной работе Шухарта был предложен один тревожный признак  $1(2s)$  и один контрольный признак  $1(3s)$ , то есть выход результата последнего контрольного измерения за границы  $(\bar{X} \pm 2s)$  и  $(\bar{X} \pm 3s)$  соответственно. Однако быстро выяснилось, что этих правил недостаточно. Ниже изложен набор правил, рекомендуемый в настоящее время при работе с контрольными картами Шухарта [7-9].

В качестве «тревожных признаков» используются следующие правила:

- ✓  $1(2s)$  – последняя (то есть вновь введенная) точка лежит выше контрольного предела  $(\bar{X} + 2s)$  или ниже контрольного предела  $(\bar{X} - 2s)$ . Этот признак используется и в [2];
- ✓  $2(1s)$  - две или три последовательных точки, включая последнюю, лежат выше контрольного предела  $(\bar{X} + 1s)$  или ниже контрольного предела  $(\bar{X} - 1s)$ ;
- ✓  $7(\bar{X})$  - семь или более последовательных точек, включая последнюю, лежат выше (или ниже) среднего значения  $\bar{\bar{X}}$ ;
- ✓  $4D$  - каждая из четырех и более последовательных точек, включая последнюю, лежит выше (положительный дрейф) или ниже (отрицательный дрейф) предыдущей.

Появление любого из этих признаков указывает на возможность выхода процесса измерений из-под контроля.

Следующие «контрольные признаки» рассматриваются в случае появления тревожного признака  $1(2s)$ :

- ✓  $1(3s)$  - последняя точка лежит выше контрольного предела  $(\bar{X} + 3s)$  или ниже контрольного предела  $(\bar{X} - 3s)$ . Этот признак используется в [2];
- ✓  $2(2s)$  - две последовательных точки, включая последний, лежат выше контрольного предела  $(\bar{X} + 2s)$  или ниже контрольного предела  $(\bar{X} - 2s)$ ;
- ✓  $D(4s)$  - разность между последней и предыдущей точками по абсолютной величине превышает  $4s$ ;

<sup>4</sup> Здесь и ниже используются обозначения из Табл. 1 и формул (6) и сл. из [2].

- ✓  $4(1s)$  - четыре последовательных точки, включая последнюю, лежат выше контрольного предела  $(\bar{\bar{X}} + 1s)$  или ниже контрольного предела  $(\bar{\bar{X}} - 1s)$ ;
- ✓  $10(\bar{\bar{X}})$  - десять последовательных точек, включая последнюю, лежат выше (или ниже) среднего значения  $\bar{\bar{X}}$ .

Если хотя бы один из этих признаков выявлен, то процесс измерений вышел из-под контроля. Необходимо повторить последние исследования после выявления и устранения источника выявленной погрешности.

В результате получается алгоритм, показанный на рис. 2 («правила Вестгарда»). Этот алгоритм имеет ряд преимуществ:

- он эффективно выявляет даже не слишком большие систематические погрешности;
- обеспечивает небольшую вероятность ошибочного заключения о выходе измерения из-под контроля;
- не просто позволяет установить факт выхода измерения из-под контроля, но и дает «наводку», где искать проблему. Если сработали правила  $1(3s)$  или  $D(4s)$  – скорее всего произошел скачек, какое-то событие типа «лопнула пружине дозатора» или «ошиблись при приготовлении маточного раствора при градуировке». Если же выявлены события  $4(1s)$  или  $10(\bar{\bar{X}})$ , то это, вероятно, говорит о дрейфе либо о небольшой по величине, но постоянной систематической погрешности (например, происходит испарение растворов для градуировки). Однако это лишь какая-то подсказка; в любом случае определение и устранение причин выхода методики из-под контроля – творческая задача, требующая квалификации и опыта.

#### **Альтернативная стратегия использования контрольных карт средних значений Шухарта, основанная на учете требований к качеству продукции.**

Использование описанного выше алгоритма (правил Вестгарда) оптимально в случаях, когда лаборатория обязана обеспечить метрологические характеристики методики не хуже приписанных этой методике характеристик, и реальные характеристики не слишком отличаются от требуемых. Такой подход стандартен и положен в основу нормативных документов [6, 10, 11].

Недавно был развит другой подход [12, 13], при котором используемые признаки (наборы признаков), свидетельствующие о выходе процесса измерений из-под контроля, выбираются с учетом как результатов, полученных при оценке метрологических характеристик (стандартное отклонение, смещение), так и допустимой погрешности измерений (выбираемой в данном случае из соображений производственной необходимости). Делается это следующим образом.

Оценивается допустимая («критическая») величина систематической погрешности измерений  $\Delta SE_{crit}$ , которая может привести к некорректной оценке качества продукции с риском 5% (данный подход был предложен для клиничко-диагностических исследований и, соответственно,  $\Delta SE_{crit}$  характеризует риск неправильной постановки диагноза). Используется соотношение

$$\Delta SE_{crit} = [(TE_{\alpha} - bias_{meas})/s_{meas}] - 1.65, \quad (1)$$

где  $TE_{\alpha}$  - допустимая общая погрешность измерений,  $bias_{meas}$  - смещение метода (оценка систематической погрешности),  $s_{meas}$  – стандартное отклонение результатов измерений и 1.65 – величина  $z$  – индекса, отсекающая 5% площади на «хвосте» функции плотности нормального распре-

деления. С учетом реальных характеристик измерения и требований к нему (величин  $\Delta SE_{\text{срн}}$  и  $TE_{\text{ср}}$  и результатов ранее проведенного методом Монте-Карло моделирования) выбираются контрольный признак (либо их сочетание), а также число контрольных измерений, обеспечивающие достаточно надежное выявление неудовлетворительных результатов при минимальных затратах.

Такой подход имеет следующие недостатки:

- оценка систематической погрешности в реальности зачастую затруднительна (в химическом анализе из-за матричных эффектов, приводящих к разным смещениям при использовании разных стандартных образцов);
- появляется необходимость изменять число контрольных измерений при изменении метрологических характеристик методики, что требует нового набора контрольных карт.

Из-за этого предложенный в [12, 13] подход к использованию карт Шухарта пока не получил широкого применения.

**Контрольные карты размахов (расхождений)**, предназначены для контроля стабильности стандартного отклонения повторяемости (сходимости)  $s_r$ . Такой контроль возможен только в случае, когда в каждой серии (в условиях повторяемости согласно [6]) выполняется несколько измерений для контрольного материала. На контрольную карту размахов (расхождений) по горизонтальной оси наносятся номера серии  $j$ , а по вертикальной – абсолютные величины размахов  $X_{j,max} - X_{j,min}$ , то есть разница между максимальным и минимальным результатами измерений контрольного материала, выполненными в  $j$ -й серии. На рис. 3 показана контрольная карта размахов (расхождений) для данных из Табл. 1. Поскольку в нашем примере (Табл. 1), также как в [6], рассмотрен случай двух измерений в каждой серии ( $N=2$ ), по оси ординат отложены величины  $|X_1 - X_2|$ . Как указывалось выше, число измерений в серии может быть и больше (что повышает надежность контроля), однако и стоимость контроля при этом растет<sup>5</sup>. На карту расхождений (размахов) в виде горизонтальных линий наносят среднюю линию и верхние контрольные пределы «+2s» и «+3s» («предел предупреждения» и «предел действия»). Эти величины рассчитывают, умножая оценку стандартного отклонения  $s_r$  (см. выше) на коэффициенты, приведенные в Табл. 3<sup>6</sup>. Заметим, что названия «+2s» и «+3s» не имеют прямого отношения к стандартному отклонению и говорят только о том, что эти линии играют ту же роль, что и контрольные пределы 2s и 3s на контрольных картах средних значений Шухарта.

---

<sup>5</sup> Существуют и контрольные карты стандартных отклонений, используемые для тех же целей, что и контрольные карты размахов. На них вместо размахов для каждой серии наносятся стандартные отклонения результатов измерений, рассчитанные для данной серии. Однако при числе параллельных измерений менее 8 (а в лабораториях больше измерений в серии почти никогда не бывает) эффективнее использовать расхождение (размах)  $w$ .

<sup>6</sup> Контрольные карты размахов имеют как верхние, так и нижние контрольные пределы (нижний контрольный предел «-2s», соответствующий доверительной вероятности  $P \approx 0,99$ , отличен от нуля лишь при числе параллельных измерений больше трех), однако на практике этот факт в большинстве случаев игнорируют и используют только верхние контрольные пределы.

Табл. 2. Коэффициенты для расчета среднего значения, контрольных пределов «2s» и «3s» для контрольных карт размахов (расхождений) [5, 6]

Число измерений в серии $N$	Коэффициент для расчета средней линии ( $d_2$ )	Коэффициент для расчета (верхнего) контрольного предела «2s» ( $D_2(2)$ )	Коэффициент для расчета (верхнего) контрольного предела «3s» ( $D_2$ )
2	1.128	3.686	2.834
3	1.693	4.358	3.469
4	2.059	4.698	3.819
5	2.326	4.918	4.054

Как «тревожный признак» обычно рассматривают правило:

- R(2s) - расхождение (размах) в последней (оцениваемой) серии больше верхнего предела предупреждения «+2s».

В качестве «контрольных признаков» для карт размахов (расхождений) используются следующие правила:

- R(3s) - расхождение (размах) в последней серии больше верхнего предела действия «+3s»;
- 2R(2s) - расхождение (размах) для двух последних серий больше верхнего предела предупреждения «+2s».

**Контрольные карты кумулятивных сумм (CUSUM)** в основном предназначена для быстрого выявления небольших по величине постоянных систематических погрешностей и дрейфов. По вертикали на них откладывают кумулятивные суммы  $C_1, C_2, C_3, \dots, C_j, \dots$ , которые рассчитывают по формулам:

$$C_1 = (X_1 - \bar{X}); C_2 = C_1 + (X_2 - \bar{X}); \dots; C_j = C_{j-1} + (X_j - \bar{X}); \dots \quad (2)$$

Здесь  $X_k$  - результаты контроля, полученные, начиная с момента начала расчета кумулятивных сумм,  $\bar{X}$  - общее среднее, полученное в предшествующем периоде. Обычно контрольные карты CUSUM, как и другие карты, начинают вести по окончании периода оценки характеристик. В этом случае  $X_1$  - первый результат по завершении этого периода,  $\bar{X}$  - общее среднее, полученное за тот же период. На контрольной карте CUSUM ось  $X$  соответствует нулевому значению. Таким образом, каждая точка карты CUSUM представляет собой сумму отклонения текущего результата измерения (среднего значения в серии) от среднего и всех предыдущих отклонений. Отклонение от общего среднего "накапливается", что и дало название этому виду контрольных карт.

Если на карту CUSUM наносятся собственно величины  $C_j$  (как это делалось, когда их изобрели), то при их визуальном рассмотрении основное внимание уделяют наклону линии, соединяющей точки карты. Если возникает даже небольшая, но постоянная систематическая погрешность, то эта линия будет "ползти" либо вверх (при положительной погрешности), либо вниз - при отрицательной. Для визуального изучения оптимален масштаб, при котором при расстоянии между точками по горизонтали одна единица такое же расстояние по вертикали равно  $2s$ . Количественное отслеживание угла наклона часто вели с помощью специальных угловых шаблонов, что не слишком удобно. Детальная интерпретация карт CUSUM приведена, например, в [14].

В настоящее время используются более удобные представления карт CUSUM. Приведем наиболее эффективный, на наш взгляд, способ, близкий к приведенному в [6].

До тех пор, пока очередной результат  $Y_i$ , не выходит за пределы  $(\bar{X} \pm 0.5s)$ , кумулятивные суммы не рассчитываются и не наносятся на контрольную карту. В момент выхода за пределы  $(\bar{X} \pm 0.5s)$  начинают рассчитывать кумулятивные суммы. При этом расчет проводят исходя из того, верхнюю или нижнюю границу пересекла кривая, соединяющая точки на карте Шухарта. Если это  $(\bar{X} + 0.5s)$ , то при расчете кумулятивных сумм из каждого следующего значения вычитают не  $\bar{X}$ , а  $(\bar{X} + 0.5s)$ ; если пересечена граница  $(\bar{X} - 0.5s)$ , то вычитают  $(\bar{X} - 0.5s)$ . Если после этого очередная кумулятивная сумма окажется больше  $+5.1s$  в первом случае или ниже  $-5.1s$  во втором, то систематическая погрешность считается достоверно выявленной («контрольный признак»  $5.1s$ ). Если же вместо этого кривая, соединяющая кумулятивные суммы, пересечет нулевую линию, их расчет прекращают впредь до нового выхода очередного результата за пределы  $(\bar{X} \pm 0.5s)$ .

Кумулятивные суммы, рассчитанные по этому алгоритму, приведены в Таблице 1, а соответствующая контрольная карта – на рис. 4.

В целом карту *CUSUM* можно считать дополнением к карте Шухарта. Карты *CUSUM* несколько лучше выявляют дрейфы и небольшие по величине сдвиги среднего значения.

**Контрольная карта текущих расхождений**, показанная для данных из Табл. 1 на рис. 5, предназначена для контроля стабильности промежуточной прецизионности (в нашем случае это – промежуточная прецизионность с изменяющимися факторами «время» и «калибровка», характеризуемая стандартным отклонением  $s_{IP(T,C)}$ ). Она полностью аналогична контрольной карте расхождений (размахов) с тем отличием, что вместо расхождений (размахов) величин  $w$  по вертикали откладывают величины текущих расхождений  $w_j = | \bar{X}_{j+1} - \bar{X}_j |$ , то есть разности между средними результатами измерений в следующих одна за другой сериях. Конечно, если каждая аналитическая серия содержит лишь один результат, то он и является средним. Способы расчета контрольных пределов аналогичны приведенным выше для контрольных карт расхождений (размахов), см. Табл. 2. Используются те же тревожные и контрольные признаки с той разницей, что вместо расхождения (размаха) рассматривается текущее расхождение.

**Контрольная карта оценок систематической погрешности** представляет собой видоизмененную контрольную карту средних значений Шухарта, на которой по вертикальной оси вместо средних результатов измерений для подгрупп откладывают оценки систематической погрешности  $\delta_j^I = \bar{X}_j - \mu$ , где  $\mu$  – условно истинное или принятое опорное значение измеряемой величины. В качестве горизонтальной оси используют 0, а контрольные пределы  $\pm 2s$  и  $\pm 3s$  наносят в виде горизонтальных линий. Такая карта, построенная по данным из Таблицы 1, показана на рис. 6. «Тревожный признак» на контрольной карте оценок систематической погрешности – ситуация, когда очередная точка выходит за пределы  $(\pm 2s)$ , но лежит в пределах  $(\pm 3s)$ . «Контрольный признак»: очередная точка лежит вне пределов  $(\pm 3s)$ . По этим контрольным картам отслеживают степень отклонения результатов исследований от истинного (или принятого опорного) значения измеряемой величины.

При построении карт оценок систематической погрешности в [6] используют оценку  $s$ , полученную в данной лаборатории в предшествующий период, то есть эта та же величина  $s$ , что и на контрольной карте средних значений Шухарта. Откуда берется величина  $\mu$ , не сказано. Можно выделить три ситуации.

- ✓ Величина  $\mu$  получена как среднее значение предыдущих результатов измерений в данной лаборатории (то есть  $\mu = \bar{\bar{X}}$ ). В этом случае карта оценок систематической погрешности – та же карта Шухарта.

- ✓ Величина  $\mu$  - истинное или принятое опорное значение измеряемой величины для данного стандартного образца - получена другим образом (например, при аттестации стандартного образца в ходе межлабораторного эксперимента или теоретически), однако она не существенно отличается от  $\bar{\bar{X}}$ . Это означает, что систематическая погрешность данной лаборатории  $\Delta$  невелика. Именно такова ситуация в нашем примере (см. Табл. 2 и рис. 6). В этом случае карта оценок систематической погрешности может рассматриваться как дополнительная к карте Шухарта.
- ✓ Величины  $\mu$  и  $\bar{\bar{X}}$  существенно различаются, то есть систематическая погрешность данной лаборатории  $\Delta$  велика. В этом случае карту оценок систематической погрешности можно использовать лишь для ориентировки.

**Карты "Экспоненциально взвешенных движущихся средних" (EWMR)** [15] (оригинальное название – геометрические движущиеся средние, GMA) [16]) отличаются от карт CUSUM весовыми коэффициентами, характеризующими вклад в оцениваемые результаты измерений, полученные в предшествующих сериях. Этот вклад тем меньше, чем раньше была проанализирована серия. Эти карты строят следующим образом.

По окончании периода оценки характеристик рассчитывают общее среднее  $\bar{\bar{X}}$ . Затем рассчитывают значения геометрических движущихся средних для последующих серий:

$$X_1^w = wX_1 + (1-w)X_0^w; X_2^w = wX_2 + (1-w)X_1^w; \dots; X_k^w = wX_k + (1-w)X_{k-1}^w; \dots, \quad (3)$$

где  $X_0^w = \bar{\bar{X}}$  ( $\bar{\bar{X}}$  - общее среднее, полученное в предшествующем периоде),  $X_k$  - результаты контроля, полученные, начиная с момента начала расчета геометрических движущихся средних,  $w$  – весовой фактор. Обычно значение  $w$  выбирают равным 0.20–0.25 [15]. Полученные значения  $X_1^w; X_2^w; \dots; X_k^w; \dots$  наносят на контрольную карту EWMR, в качестве оси X используют общее среднее  $\bar{\bar{X}}$ .

Оценка дисперсии величин  $X_k^w$  равна

$$s_{X_k^w} = s[1 - (1-w)^{2k}] \cdot \frac{w}{2-w} \quad (4)$$

где  $s$  – стандартное отклонение нереобразованных (получаемых экспериментально) средних значений  $X_j$ . При больших значениях  $k$  получаем  $s_{X_k^w} \cong \frac{s^2 w}{2-w}$ . Основным контрольным признаком, используемым при работе с геометрическим движущимся средним, является выход очередного результата измерения за пределы  $(\bar{\bar{X}} \pm 3ws)$ .

Как видно, в методе EWMR в значение последнего результата (по которому ведется контроль) вносят вклад и предыдущие результаты, причем вклад тем меньше, чем дальше эти результаты отстоят от последнего. За счет этого снижается чувствительность контроля к резким (возможно, случайным) изменениям в процессе измерений и повышается эффективность выявления систематических погрешностей. Можно сказать, что карты EWMR в этом смысле являются промежуточными между картами средних значений Шухарта и картами CUSUM, а то, к какой они ближе, определяется выбором весового коэффициента  $w$ . Карты EWMR не описаны в [6].

В качестве примера в графе «Примечания» и в пояснениях к Табл. 1 даны результаты применения правил Вестгарда (контрольная карта средних значений Шухарта) и других описанных выше карт к данным из этой таблицы. Обратим особое внимание на то, что использовавшийся автоанализатор фирмы “Carlo Erba Instr.” является средством измерения, внесенным в Государственный

реестр и подлежит обязательной поверке, которая и была проведена летом 2002 г. Формальный дополнительный контроль, в том числе и контроль стабильности, не требовался. Однако если бы контроль стабильности не велся, сбои в работе автоанализатора не были бы выявлены (внешних признаков произошедшей поломки не наблюдалось) и неправильные результаты, возможно, выдавались бы до лета 2003 г.

### **Контроль стабильности с помощью контрольных карт в отсутствие контрольного материала**

Как правило, в большинстве случаев можно найти (приобрести либо приготовить самостоятельно) подходящий контрольный материал, т.е. однородное и стабильное вещество, более или менее похожее на анализируемые рутинные пробы. Однако иногда это не удается, чаще всего из-за нестабильности исследуемых веществ. В этом случае возможны два способа контроля стабильности – с помощью контрольных карт расхождений (размахов) и контрольных карт текущих расхождений, ведущихся по результатам исследований рутинных проб.

**Контрольные карты размахов (расхождений)**, построенные по результатам исследований рутинных проб, аналогичны таковым, построенным на контрольных материалах (см. выше). Отличие в том, что на них откладывается разность между максимальным и минимальным результатами, полученными для какой-либо рутинной пробы.

Обозначим выбранную в  $j$ -й серии для контроля рутинную пробу индексом  $rj$ , а полученные для нее результаты измерений как  $X_{j1}^{rjT}$ ,  $X_{j2}^{rjT}$ , ...,  $X_{jn}^{rjT}$ . Тогда на контрольную карту будут откладываться разности между максимальной и минимальной из этих величин  $X_{jmax}^{rjT} - X_{jmin}^{rjT}$ . Если, как это чаще всего бывает, для рутинной пробы, выбранной для контроля, в  $j$ -й серии проводится два измерения  $X_{j1}^{rjT}$  и  $X_{j2}^{rjT}$ , то на карту откладываются величины  $|X_{j1}^{rjT} - X_{j2}^{rjT}|$ .

Основная трудность здесь в том, что пробы, выбранные как контрольные в той или иной серии, должны быть более или менее одинаковыми как по свойствам, так и по значению измеряемой величины. Конечно, это не всегда легко обеспечить, особенно для твердых проб, гомогенность которых не гарантирована. В каких-то случаях в конкретной серии измерений вообще не удастся выбрать подходящую пробу (например, в экологической лаборатории в какой-то серии вообще может не оказаться проб с достоверно обнаруживаемой концентрацией аналита).

Требование близости значений определяемого показателя для разных рутинных проб, используемых для контроля, в основном связано с тем, что повторяемость (сходимость) зависит от измеряемой величины. Правда, влияние этого фактора можно уменьшить (но не устранить), нанося на контрольную карту величины размахов (расхождений), отнесенные к приписанным методике значениям стандартного отклонения повторяемости (сходимости) [10].

**Контрольные карты текущих расхождений** также могут вестись по результатам исследований рутинных проб следующим образом.

В первой серии выбирается и исследуется одна из рутинных проб и по результатам для нее рассчитывается среднее значение. Часть этой пробы сохраняют до второй серии, где вновь исследуют, после чего для нее рассчитывают разность между средними значениями в первой и второй сериях и наносят абсолютную величину этой разности на контрольную карту.

Кроме пробы из первой серии, во второй серии выбирают и исследуют другую рутинную пробу, рассчитывают для нее среднее значение и часть ее сохраняют до третьей серии. Исследовав эту

пробу в третьей серии и рассчитав среднее, вычитают из него предыдущее среднее и абсолютную величину разности наносят на контрольную карту.

Кроме пробы из второй серии, в третьей серии выбирают и исследуют другую рутинную пробу, рассчитывают для нее среднее значение и часть ее сохраняют до четвертой серии и так далее.

Все это можно записать следующим образом. Обозначим среднее значение результатов исследования рутинной пробы, выбранной для контроля из проб  $j$ -й серии, в  $j$ -й и  $j+1$  сериях, как  $\bar{X}_{(j)}^{PWT}$  и  $\bar{X}_{(j+1)}^{PWT}$ . На контрольную карту текущих расхождений откладываются абсолютные значения разностей этих величин  $|\bar{X}_{(j+1)}^{PWT} - \bar{X}_{(j)}^{PWT}|$ . В остальном контрольная карта текущих расхождений по результатам исследования рутинных проб ведется также, как аналогичная карта, построенная для контрольного материала.

Контрольные карты текущих расхождений по рутинным пробам ведут крайне редко. Дело в том, что отсутствие контрольного материала, как правило, связано с нестабильностью объекта исследований. А для таких объектов почти никогда нельзя гарантировать неизменность определяемого показателя в рутинных пробах до следующей серии измерений.

### **Многомерные методы контроля стабильности с использованием контрольных карт.**

В последнее время появляется все больше методов, в которых в каждой рутинной пробе и, соответственно, в контрольном материале одновременно измеряется несколько показателей (хромато-масс-спектрометрия, хроматография, атомно-эмиссионный анализ и масс-спектрометрия с использованием индукционно-связанной плазмы и т.д.). При этом, вообще говоря, возможны два подхода к контролю стабильности измерений:

- результаты определения каждого показателя в контрольном материале, как описано выше, рассматриваются и оцениваются отдельно – одномерный подход;
- все результаты, получаемые в серии для данного контрольного материала, рассматриваются в совокупности – многомерный подход. Рассмотрим его в самом общем виде.

При многомерном статистическом контроле качества<sup>7</sup> обычно используются контрольные карты величин  $T^2$  Хотеллинга [17] и "мер остатков" (*residual measures*)  $Q$  [18].

Существенным недостатком многомерных методов длительное время являлось отсутствие наглядности. Эта проблема была решена с появлением "диаграмм вклада" (*contribution plots*) [19], позволяющих определить, какие именно показатели вышли из-под контроля (т.е. какой, собственно, сбой произошел в процессе измерений). Подборка статей по использованию многомерных методов контроля качества опубликована в [20].

Со статистической точки зрения многомерные методы лучше одномерных по следующим причинам:

- меньше вероятность ложной тревоги (ложного отброса контролируемой серии);
- выход из-под контроля фиксируется при маловероятном сочетании результатов измерений нескольких показателей (при этом, возможно, ни на одном из них в отдельности выход из-под контроля не фиксируется).

---

<sup>7</sup> Общеупотребительный английский термин "Multivariate Statistical Process Control (MSPE)" – «многомерный статистический контроль процесса».

Однако в химическом анализе, как правило, на результаты определения разных показателей влияют одни и те же факторы, и, следовательно, они коррелируют друг с другом. В таких ситуациях многомерные методы не дают ощутимого выигрыша, являясь в то же время весьма сложными и трудоемкими.

### **Контроль повторяемости (сходимости) по результатам исследования рутинных проб в ходе проверки приемлемости результатов и получения окончательно приводимого результата измерений**

Проверку приемлемости результатов измерений проводят для каждой рутинной пробы, когда методикой предусматривается выполнение двух или более измерений для каждой пробы.

При выполнении такой проверки предполагается, что разброс результатов в пределах серии (эффект  $\varepsilon_i$  в модели (1)[1]) имеет нормальное распределение, а его дисперсия  $\sigma_\varepsilon^2$ , характеризующая, собственно, дисперсию повторяемости (сходимости), не превышает  $\sigma_T^2$ . Соответственно расхождение (размах) результатов измерений на каждой рутинной пробе  $X_i$  описывается распределением размахов выборки из нормальной совокупности, а, следовательно, 95% всех размахов не должно превышать величину  $CR_{0,95}(n)$ , где  $n$  – число измерений для одной рутинной пробы. Коэффициенты для расчета величин  $CR_{0,95}(n)$  даны в [2]. Если  $n=2$ , то  $CR_{0,95}(2)$  есть предел повторяемости (сходимости)  $r$ . Если размах превышает  $CR_{0,95}(n)$ , это считается маловероятным и свидетельствует о каких-то проблемах при исследовании данной пробы.

Рассмотрим, как это делается в наиболее частом случае, когда для каждой рутинной пробы методикой предусмотрены 2 измерения ( $n=2$ ). Основной алгоритм показан на рис. 7. После получения двух результатов измерения для какой-либо рутинной пробы  $X_1$  и  $X_2$  рассчитывают размах (расхождение)  $|X_1 - X_2|$  и сравнивают его с пределом повторяемости (сходимости)  $r = 2.77s_r$ . Если размах меньше  $r$ , то (окончательно приводимый) результат измерения для данной пробы рассчитывается как среднее из двух результатов измерений. В противном случае проводят два дополнительных измерения, после чего рассматривают все четыре результата как одну выборку. Сравнивают размах этой выборки с величиной  $CR_{0,95}(4)$  – критическим значением распределения размахов для 4 измерений и доверительной вероятности 0.95 (эта величина играет при четырех измерениях ту же роль, что и величина  $r$  при двух). Если рассчитанный размах меньше или равен  $CR_{0,95}(4)$ , то окончательно приводимый результат рассчитывают как среднее из четырех результатов, если больше – как медиану. В последнем случае грубый промах (предполагается, естественно, что им является одно из крайних значений в упорядоченной выборке – наибольшее или наименьшее) заведомо не участвует в расчете окончательно приводимого результата измерений.

В [6] приведены также другие алгоритмы проверки приемлемости и расчета окончательно приводимого результата. Для случая, когда по методике требуется выполнение двух измерений, наряду с алгоритмом, показанным на рис. 7, можно вместо двух выполнить одно дополнительное измерение (для дорогих и длительных измерений), либо сначала одно, а при необходимости еще одно (для дорогих, но быстро выполняемых измерений). Если методика предусматривает  $n \geq 3$  измерений, можно либо выполнить дополнительно  $n$  измерений, либо выполнить дополнительно  $m$  ( $m \leq n/2$ ) измерений, либо вообще не выполнять дополнительных измерений. Однако общий принцип остается одним и тем же: если размах не превышает критического значения распределения размахов для данного числа измерений, в качестве окончательно приводимого результата берется среднее значение всех результатов; в противном случае – медиана. Описанные алгоритмы практически гарантируют получение надежных (не подверженных влиянию грубых промахов) результатов для всех рутинных проб.

Как видно, все алгоритмы проверки приемлемости предполагают обязательную оценку расхождения (размаха) результатов измерений для каждой рутинной пробы. Помимо использования результатов такой проверки в алгоритме получения окончательно приводимого результата измерений, по ним можно судить о повторяемости (сходимости) процесса измерений в целом. Так, в [21] рекомендуется «бить тревогу», когда размах превышает норматив для двух рутинных проб из трех, исследованных подряд  $N$ . Однако такой подход некорректен.

Исходя из основной модели процесса измерений [1] и общих принципов организации внутрилабораторного контроля, естественно считать неудовлетворительной ту или иную серию измерений, если число рутинных проб, для которых размах превысил величину  $CR_{0,95}(N)$ , где  $N$  – число измерений для одной рутинной пробы, слишком велико. Оценить это можно, например, следующим образом.

Пусть число рутинных проб в серии равно  $U$ , и в ней неудовлетворительными по размаху оказались результаты исследования  $V$  проб. Предположим, что стандартное отклонение повторяемости (сходимости)  $s_r$  равна нормативу  $\sigma_r$ . Тогда вероятность такого события можно рассчитать по формуле Бернулли

$$P_U(V) = C_U^V 0.05^V 0.95^U = \frac{U!}{V! (U - V)!} 0.05^V 0.95^U \quad (5)$$

Здесь  $C_U^V$  – число сочетаний из  $U$  по  $V$ , 0.95 и 0.05 – соответственно вероятность появления удовлетворительного и неудовлетворительного результата. Данную серию можно считать неудовлетворительной, если величина  $P_U(V)$  меньше принятой вероятности ошибки первого рода  $P$ ; чаще всего принимают  $P = 0.01$  (доверительная вероятность  $\bar{P} = 0.99$ ). Например, в серии исследовали 15 рутинных проб, и для двух из них размах превышал допустимый. Вероятность такого события равна  $\sim 0.0135 > 0.01$ , то есть серия не признается неудовлетворительной (хотя такой результат и должен вызывать тревогу, поскольку вероятность события меньше 0.05).

### Другие способы внутрилабораторного контроля

#### **Простейший оперативный контроль<sup>8</sup>.**

Как указывалось выше, стандартные образцы могут использоваться для ведения контрольных карт при контроле стабильности. В то же время независимо от того, ведется ли контроль стабильности по контрольным картам, весьма полезно время от времени независимо оценивать метрологические характеристики, хотя бы с целью контроля состояния используемого для контроля стабильности контрольного материала. Для этого могут применяться несколько приемов.

**Простейший оперативный контроль с использованием стандартных образцов либо других аттестованных материалов** состоит в том, что в какой-либо серии выполняется несколько измерений для какого-либо аттестованного материала (обычно стандартного образца, СО). Часто полагают, что число измерений при этом должно быть таким же, как для рутинных проб. Это ниоткуда не следует, и для большей надежности контроля всегда лучше выполнить несколько (не менее 2-3) контрольных измерений. Периодичность такого контроля выбирают, исходя из опыта – чем стабильнее работает методика, тем реже можно проводить контроль.

---

<sup>8</sup> В [10] подобные процедуры называются «оперативным контролем» - термин не слишком удачный, поскольку контроль стабильности с помощью контрольных карт по меньшей мере столь же оперативен.

Предположим, что мы исследовали СО с принятым опорным значением  $X_a$  и погрешностью этого значения  $\Delta X_a$ , выполнили  $N$  измерений в одной серии и получили результаты  $X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_N$ . Тогда возможны два случая.

Если погрешностью  $\Delta X_a$  можно пренебречь, систематическую погрешность можно считать не выявленной при выполнении условия

$$|\bar{X} - X_a| < z s_R, \quad (6)$$

где  $\bar{X}$  – среднее величин  $X_i$ ,  $s_R$  – стандартное отклонение воспроизводимости, соответствующее значению определяемой величины,  $z$  – выбранный квантиль нормального распределения (чаще всего его принимают равным 2, что соответствует доверительной вероятности  $\sim 0.9$  для двухстороннего критерия)<sup>9</sup>.

В противном случае необходимо проверить гипотезу о равенстве нулю систематической погрешности. Проще всего сделать это, проверив, пересекаются ли интервалы  $(X_a \pm \Delta X_a)$  и  $(\bar{X} \pm z s_R)$ . Если да, то систематическая погрешность не выявлена. Конечно, этот вариант хуже, однако не всегда можно найти подходящий стандартный образец.

Если в ходе проверки с использованием достоверно выявлена систематическая погрешность, необходимо принять меры к ее снижению. Заметим, что в случае, когда ведется и контроль стабильности по контрольным картам, и (независимо) простейший оперативный контроль по СО, и результаты не соответствуют друг другу, мы оказываемся в непростой ситуации – приходится неформально разбираться в причинах расхождения.

**Простейший оперативный контроль повторяемости (сходимости) по размахам** рекомендован в [10] и состоит в том, что для какой-либо пробы (рутинной, СО и т.д.) расхождение (размах) сравниваются с пределом повторяемости (сходимости) методики  $s_r$  при двух измерениях ( $n=2$ ) либо с величиной  $CR_{0.95}(n)$  при  $n>2$ . Превышение полученной величины над нормативной свидетельствует о неприемлемой повторяемости (сходимости). Такая проверка фактически совпадает с тем, что делается при проверке приемлемости результатов на рутинных пробах. Конечно, такой контроль не нужен, если ведется контроль повторяемости (сходимости) по контрольным картам размахов (см. выше).

Несколько разновидностей **простейшего оперативного контроля, связанных с введением добавок и разведением пробы**, рекомендованы в [10]. Однако, прежде чем применять эти методы, необходимо понять, когда их можно применять и что они дают.

Способы контроля, связанные с введением добавок можно применять при двух условиях:

- ✓ необходимо иметь возможность ввести добавку в той же форме, в которой определяемое вещество содержится в пробе;

<sup>9</sup> Часто правую часть формулы (6) делят на 1.2 (добавляют множитель 0.84), а также требуют повторения измерения в случае неудовлетворительного результата для снижения вероятности ошибки второго рода.

✓ надо уметь заведомо равномерно распределять добавку по объему пробы.

Для твердых проб гарантировать выполнение этих условий в большинстве случаев невозможно, поэтому введение добавок, если и используется, то для жидких и газообразных проб. То же касается и способов, связанных с разбавлением пробы.

**Введение добавок** при контроле качества химического анализа используют для проверки правильности методики (отсутствия достоверно выявленных систематических погрешностей) в отсутствие стандартных образцов. В какой-либо образец вносят одну или несколько добавок определяемого вещества, измеряя его концентрацию до и после введения добавок. При этом исходная проба может не содержать либо содержать определяемое вещество [22].

В отечественной литературе используются два термина: «метод добавок» и «метод «введено-найден»».

Термин «введено-найден» (соответствует английскому «recovery») однозначно используется в случаях, когда добавка вводится для доказательства правильности методики. Термин «метод добавок» интерпретируется по-разному. В аналитической химии он полностью соответствует английскому «standard additions method» и используется в случаях нахождения концентрации аналита с помощью добавок. В метрологической литературе [10] термин «метод добавок» используется вместо «введено-найден» для способа проверки правильности методики. Это - отклонение от нормы и, можно надеяться, оно будет исправлено. Мы будем использовать оборот **«введено-найден»**.

Рассмотрим случай введения одной добавки (обычно ее величину выбирают близкой к концентрации определяемого вещества в пробе). Обозначим результаты измерений без добавки как  $X_1, X_2, \dots, X_{N_1}$  (среднее значение  $\bar{X}$ , стандартное отклонение  $s_X$ , число измерений  $N_1$ ), а с

добавкой как  $Y_1, Y_2, \dots, Y_{N_2}$  (среднее значение  $\bar{Y}$ , стандартное отклонение  $s_Y$ , число измерений

$N_2$ ). Тогда величина  $t = \frac{|\bar{Y} - \bar{X} - M|}{s} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}}$ , где  $M$  – точно известная величина добавки,

$s = \sqrt{\frac{s_X^2 (N_1 - 1) + s_Y^2 (N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}}$ , подчиняется  $t$ -распределению Стьюдента<sup>10</sup>. Найденную величину  $t$

сравнивают с процентной точкой  $t$ -распределения  $t_{крит}(\bar{P}, f)$ , соответствующей выбранной доверительной вероятности  $\bar{P}$  (обычно 0.95) и числу степеней свободы  $f = N_1 + N_2 - 2$ . Если  $t > t_{крит}(\bar{P}, f)$ , то гипотезу об отсутствии систематической погрешности отвергают. В этом случае необходимо найти причину выявленной погрешности и устранить ее.

Возможно также введение разных добавок в несколько одинаковых проб с совместной обработкой полученных результатов [22].

Метод «введено-найден», помимо вышеописанных ограничений, имеет тот недостаток, что дисперсия разности  $(\bar{X} - \bar{Y})$  есть сумма дисперсий  $\bar{X}$  и  $\bar{Y}$ . Другими словами, погрешность оценки введенной добавки, рассчитываемой как разность двух больших величин, весьма велика. При этом мы «зажаты» с двух сторон: увеличение добавки снижает вклад матричных эффектов в результат проверки, а уменьшение ее – к снижению достоверности выявления эффекта. Именно поэтому при

---

<sup>10</sup> Формула справедлива, если величины  $s_X$  и  $s_Y$  не различаются достоверно (подробнее см. [22]).

введении одной добавки ее выбирают так, чтобы она добавляла концентрацию, близкую к имеющейся в пробе. Для повышения мощности метода «введено-найдено» целесообразно выполнять несколько измерений для проб без и с добавкой: желательно, чтобы  $N_1$  и  $N_2$  лежали бы в диапазоне 4-8.

В любом случае регулярное применение метода «введено-найдено» при внутрилабораторном контроле не имеет особого смысла. Дело в том, что систематические погрешности, связанные с матричным эффектом, практически никогда не возникают вдруг – для этого должны произойти существенные изменения в методике (изменение процедуры анализа, введение новых реактивов и т.д.). Если этого не было, метод «введено-найдено» практически никогда не выявляет погрешности. А «обычные» пропорциональные систематические погрешности (например, связанные с изменением чувствительности, связанным с градуировкой) этим методом не выявляются в принципе.

**Метод разведения пробы** рекомендован в [10]. Какую-либо пробу делят на две части, одну из них просто анализируют, а вторую исследуют после разведения в  $\eta$  раз, после чего анализируют каждую из них несколько раз в одной серии. Далее проверяют гипотезу о равенстве математических ожиданий результатов измерений для исходной пробы и результатов измерений для разбавленной, умноженных на  $\eta$ .

Обозначим результаты измерений для исходной пробы как  $X_1, X_2, \dots, X_{N_1}$  (среднее значение  $\bar{X}$ , стандартное отклонение  $s_X$ , число измерений  $N_1$ ), а для разбавленной в  $\eta$  раз как  $Y_1, Y_2, \dots, Y_{N_2}$  (среднее значение  $\bar{Y}$ , стандартное отклонение  $s_Y$ , число измерений  $N_2$ ). Умножим все величины  $Y$  на  $\eta$ . Тогда величина  $t = \frac{|\eta\bar{Y} - \bar{X}|}{s} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}}$ , где  $s = \sqrt{\frac{s_X^2(N_1 - 1) + \eta^2 s_Y^2(N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}}$ , подчиняется  $t$ -распределению Стьюдента<sup>11</sup>. Найденную величину  $t$  сравнивают с процентной точкой  $t$ -распределения  $t_{крит}(\bar{P}, f)$ , соответствующей выбранной доверительной вероятности  $\bar{P}$  (обычно 0.95) и числу степеней свободы  $f = N_1 + N_2 - 2$ . Если  $t > t_{крит}(\bar{P}, f)$ , то гипотезу об отсутствии систематической погрешности отвергают. В этом случае необходимо найти причину выявленной погрешности и устранить ее.

Метод разведения, также как метод «введено-найдено», пригоден преимущественно для водных растворов.

**Метод разведения с добавкой** является комбинацией двух предыдущих методов (пробу сначала разводят, а затем вводят добавку). Подробнее см. [10].

В целом можно сказать, что использование простейшего оперативного контроля при систематически выполняемых исследованиях малоэффективно. При этом способы, связанные с введением добавки и разбавлением пробы, весьма трудоемки. Использование их имеет смысл при аттестации методик, а также в случае редко выполняемых измерений.

## Статистический контроль качества

---

<sup>11</sup> Формула справедлива, если величины  $s_X$  и  $s_Y$  не различаются достоверно (подробнее см. [10]).

«Статистический» контроль качества имеет множество разновидностей. Все они основаны на идее выборочного контроля, подобного выборочному контролю качества изделий в промышленности. Общая схема такого контроля состоит в том, что:

- определяется партия изделий (например, гайки, отштампованные в течение одной смены);
- по соответствующим статистическим таблицам определяется объем выборки изделий для контроля с учетом допустимой доли брака («приемлемый уровень качества»);
- из партии извлекается (случайным образом) нужное количество изделий для выборочного контроля;
- каждое изделие из выборки тестируется и относится либо к дефектным, либо к качественным;
- количество дефектных (бракованных) изделий сравнивается с табулированным критическим значением, зависящим от допустимой доли брака, и в случае превышения вся партия бракуется.

Возможны более сложные варианты этой схемы (для уменьшения объема работы контроль может проводиться в несколько этапов), но общий принцип сохраняется.

Для лабораторного анализа при определении партии проб возможны две ситуации.

1. Имеются партии проб, анализируемых совместно и заданные их происхождением (партия проб, взятых с определенной территории или месторождения в геологии, пробы, являющиеся выборкой из какой-либо популяции при популяционных исследованиях в биологии и медицине и т.д.).
2. «Партия» проб определяется искусственно, например, как все пробы, которые будут проанализированы в течение определенного периода времени: месяца, квартала и т.д.

В первом случае, вообще говоря, контролируется не качества анализа как такового, а качество исследования конкретной партии проб (одновременно могут анализироваться как несколько партий проб, так и отдельные пробы, не входящие в какую-либо партию). Второй вариант, собственно, и предназначен для контроля качества анализа как такового.

Роль выбранных из партии для тестирования изделий при химическом анализе играют различные «контрольные процедуры» [10]:

- повторный анализ какой-либо рутинной пробы в той же серии, в другой серии либо в другой лаборатории;
- исследование стандартных образцов;
- оценка качества методом добавок и т.д.

Другими словами, одновременно с анализом партии проб выполняют «контрольные процедуры», число которых выбирается также, как объем выборки изделий (см. выше). Для каждой «контрольной процедуры» устанавливается критерий удовлетворительности (брак – не брак); в целом это похоже на простейший оперативный контроль (см. выше). Если доля брака превышает допустимую, партия бракуется, то есть результаты анализа всех проб, входящих в партию, считаются неудовлетворительными.

Несомненно, в первой ситуации (когда целью исследования является только исследование партий проб, называемых также выборками из популяций [33]), результаты статистического контроля является естественным дополнением к результатам анализа, подтверждающим его достоверность.

Однако для контроля качества анализа как такового, вне привязки к партиям проб, статистический контроль малоэффективен из-за отсутствия оперативности. Действительно, результаты статистической оценки качества анализа рутинных проб появляются только в конце весьма длительного периода времени (обычно через 1-3 месяца после начала периода оценки), когда большинство результатов анализа уже выдано заказчикам и использовано ими. Трудно себе представить отзыв этих результатов и повторный анализ проб, исследованных за контролируемый период – и, конечно, никто не станет браковать большие массивы полученных результатов.

### **Использование компьютеров при внутрилабораторном контроле**

Внутрилабораторный контроль, выполняемый вручную, всегда был неудобным мероприятием, а с появлением описанных выше усложненных его вариантов, требующих достаточно сложных расчетов, и вовсе стал малореальным. Проблема была решена с появлением компьютерных программ, позволяющих полностью или частично автоматизировать контроль. Использование компьютера позволяет с легкостью проводить необходимые расчеты и исключить практику построения контрольных карт на бумаге. Фактически в настоящее время все лаборатории, ведущие контроль по контрольным картам, используют компьютерные программы.

Существует огромное число компьютерных программ, с помощью которых можно вести внутрилабораторный контроль. В значительной степени это образом это специализированные программы, являющиеся неотъемлемой частью самого аналитического прибора. Кроме того, имеется достаточно много программ общего назначения, позволяющих компьютеризировать внутрилабораторный контроль. Достаточно полный анализ их дан нами в [23]. Изложим здесь вкратце нынешнее состояние дел.

Помимо использования компьютеров и программ, являющихся неотъемлемой частью аналитических приборов, можно выделить три направления компьютеризации лабораторий: лабораторные информационные системы (ЛИС или LIMS) ; специализированные общелабораторные компьютерные программы; не специализированные или кустарные программы. Большинство этих программ позволяет компьютеризировать внутрилабораторный контроль.

Использование LIMS ограничено высокой стоимостью, сложностью и необходимостью специального обучения персонала. В России их используют единичные лаборатории. Оптимальным для большинства лабораторий является использование специализированных программ, с помощью каждой из которых компьютеризируются тот или иной «блок» деятельности лаборатории. Помимо требований к уровню программ, они должны быть дешевыми, простыми и удобными в работе. Из русскоязычных специализированных программ, позволяющих вести внутрилабораторный контроль качества, наиболее широкое распространение получила программа QControl, работающая в операционной среде Windows. Она, в частности, рекомендована к использованию Госстандартом России [24].

### **Выбор оптимальных способов ведения внутрилабораторного контроля в конкретной лаборатории и в конкретных ситуациях.**

Как видно, существует достаточно много вариантов ведения внутрилабораторного контроля для каждой методики в конкретной ситуации, и выбор в каждом случае непрост. Мы попытались предложить некоторый алгоритм, помогающий сделать этот выбор с учетом эффективности каждого из видов контроля (рис. 8).

Предположим, что для некоторой методики внутрилабораторный контроль ранее не велся и мы хотим спланировать его «с нуля» (рис. 8).

Прежде всего необходимо задаться вопросом, насколько часто будет выполняться данный вид анализа. Если не реже, чем 1-2 раза в неделю, оптимальным является контроль стабильности с помощью контрольных карт. Если не так часто (редко выполняемый анализ), то возможно три основных варианта:

- Передать этот вид анализа в другую (аккредитованную) лабораторию, в которой такой анализ выполняется часто и налажен контроль качества. Это вполне логично – не надо будет каждый раз мучиться с обеспечением и доказательством качества измерений. К сожалению, передача анализа на субподряд не всегда возможна либо из-за отсутствия подходящей лаборатории, либо из-за противодействия со стороны администрации, считающей финансирование субподрядных работ такого рода нерациональным.

- Выполнять данный вид исследований чаще, чем это на самом деле необходимо (например, один раз в неделю), контролируя при этом стабильность по контрольным картам. В этом случае лаборатория всегда будет готова выполнить редкое измерение с требуемым качеством. Такой вариант приемлем только в случае простых и дешевых измерений (например, измерение радиоактивности).

- Организовывать при необходимости определения редкого показателя (анализа редкого объекта) серию специального дизайна. При наличии аттестованного материала (например, адекватного стандартного образца) можно выполнить несколько (не менее 8) измерений, что позволяет оценить и правильность, и сходимости методики в этой серии. Одновременно (желательно вперемежку с измерениями аттестованного материала) анализируются рутинные пробы. Удовлетворительные как по сходимости, так и по правильности результаты исследования аттестованного материала более или менее гарантируют качественный анализ рутинных проб. По сути эта процедура похожа на простейший оперативный контроль с использованием стандартного образца, но с увеличенным числом измерений.

Если интенсивность выполнения данного вида анализа достаточно велика (не реже 1-2 раз в неделю), то необходимо определить, доступны ли в достаточном количестве контрольные материалы – стабильные в течение длительного времени и однородные вещества, похожие на исследуемые в лаборатории рутинные пробы. Желательно, чтобы срок годности их был бы не менее года, а количество позволяло бы вести контроль по избранному плану в течение этого времени с учетом интенсивности работы.

Если такие материалы недоступны, контроль ведут по контрольным картам размахов и, крайне редко, текущих расхождений, которые строят по результатам исследования рутинных проб (см. выше). При наличии стандартных образцов в дополнение к этому периодически (обычно 2-4 раза в месяц) проводят простейший оперативный контроль с их использованием. Могут использоваться и другие способы простейшего оперативного контроля.

В большинстве случаев контрольные материалы имеются (могут быть приобретены либо изготовлены в лаборатории). В этом случае ведется полномасштабный контроль стабильности с их использованием, подробно описанный выше. Некоторое различие возникает между ситуацией, когда контрольный материал аттестован (например, если это стандартный образец или аттестованная смесь) и если он не аттестован.

В целом можно сказать, что внутрилабораторный контроль качества стал мощным инструментом обеспечения качества рутинного химического анализа. Как показывает практика, вышеописанные алгоритмы и подходы позволяют эффективно выявлять и во многих случаях предупреждать выход аналитического процесса из статистически контролируемого состояния.

Вместе с тем необходимо четко понимать, что внутрилабораторный контроль есть лишь один из способов обеспечения качества и возможности его ограничены. Это определяется рядом обстоятельств.

Во-первых, внутрилабораторный контроль в описанном выше виде не охватывает процедуру пробоотбора, которая при анализе неоднородных объектов вносит существенный, а часто и определяющий вклад в общую погрешность. Стадия пробоотбора нуждается в особых способах планирования и контроля.

Во-вторых, удовлетворительные результаты внутрилабораторного контроля не являются абсолютной гарантией такого же качества анализа исследуемых рутинных проб. Различия в качестве анализа контрольных материалов и рутинных проб могут возникать как из-за различия в составе их матрицы (неадекватность), так и в силу случайных причин.

В-третьих, существует субъективный фактор – выполняющий анализ персонал часто по разным причинам заинтересован в "улучшении" (подгонке) результатов внутрилабораторного контроля. Иногда это проявляется в том, что результаты внутрилабораторного контроля "группируются" вблизи контрольных пределов ( $\bar{X} \pm 2s$ ), что, безусловно, снижает эффективность контроля.

Тем не менее правильно организованный внутрилабораторный контроль является важнейшим способом обеспечения качества химического анализа и необходим при выполнении рутинных исследований. Рассмотренные выше подходы используются для контроля качества не только химического анализа, но и других видов лабораторных исследований.

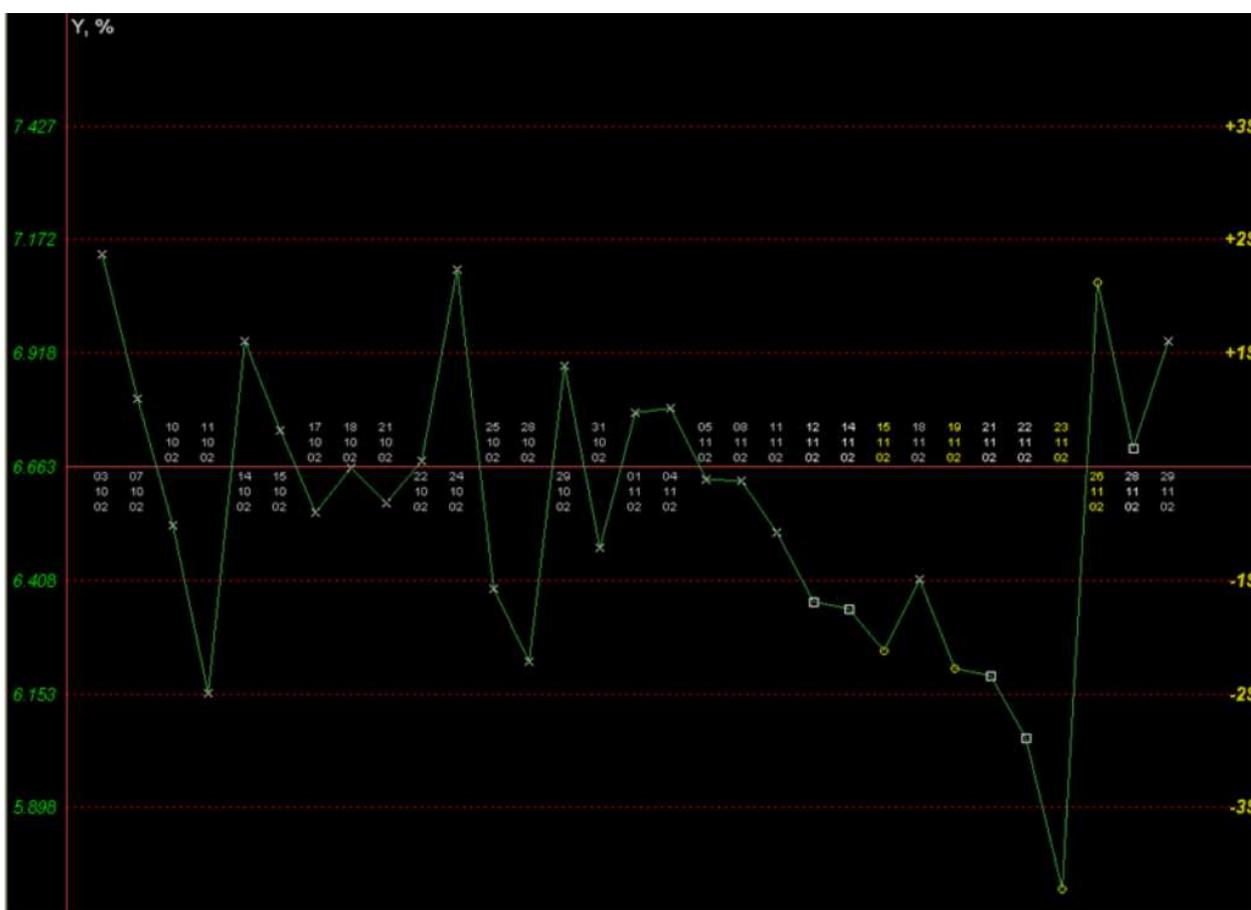


Рис. 1. Контрольная карта средних значений Шухарта. Данные из Табл. 2.

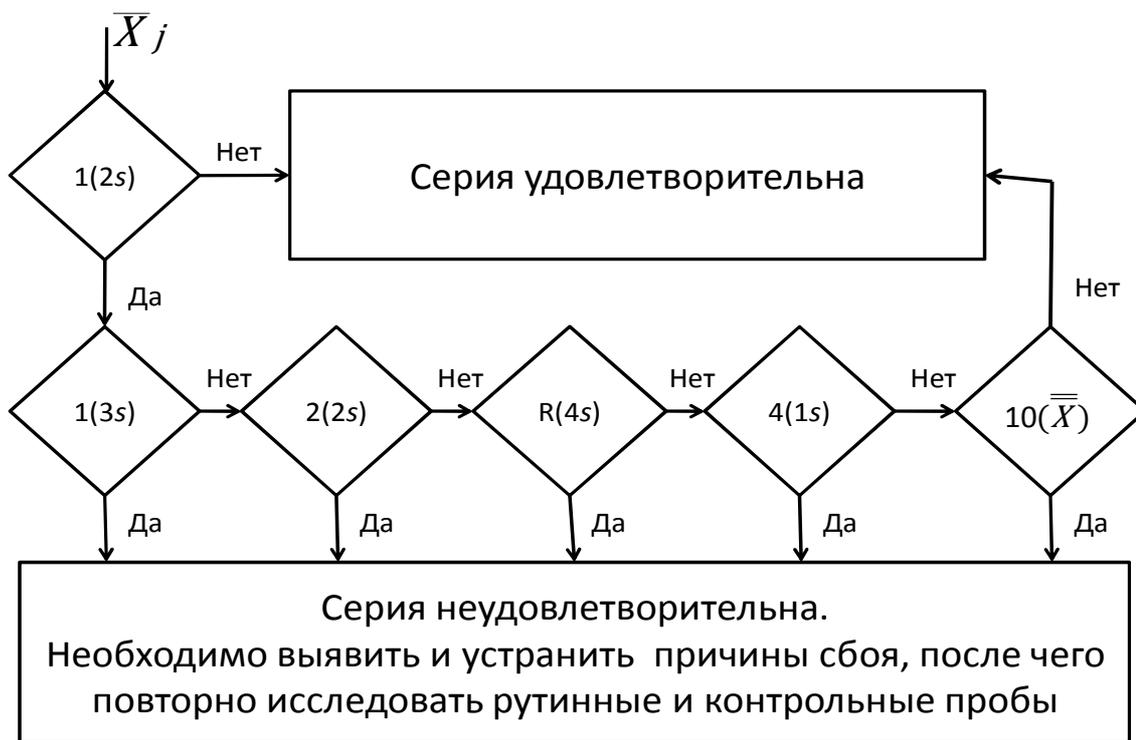


Рис. 2. Алгоритм Вестгарда.

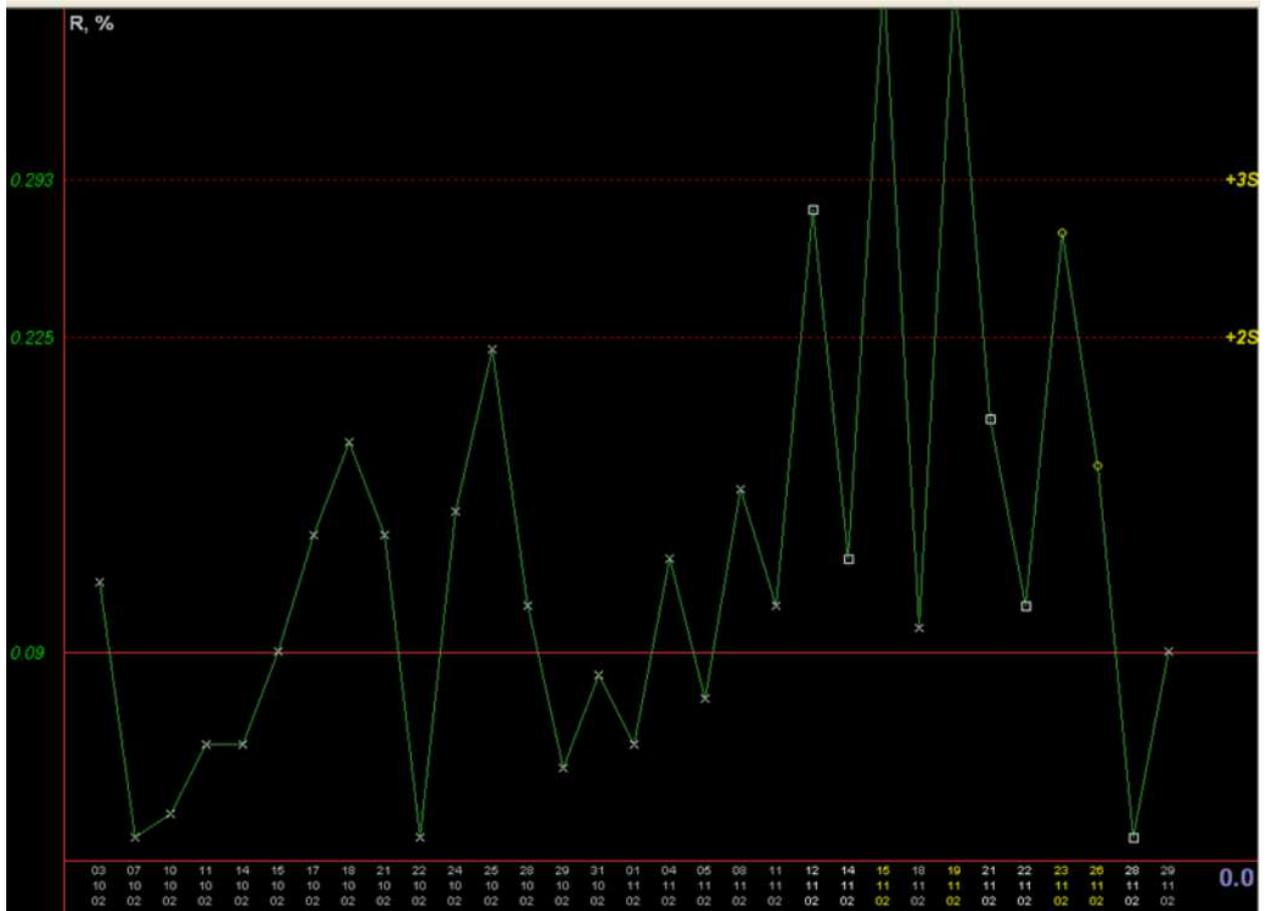


Рис. 3. Контрольная карта размахов (расхождений). Данные из Табл. 2.



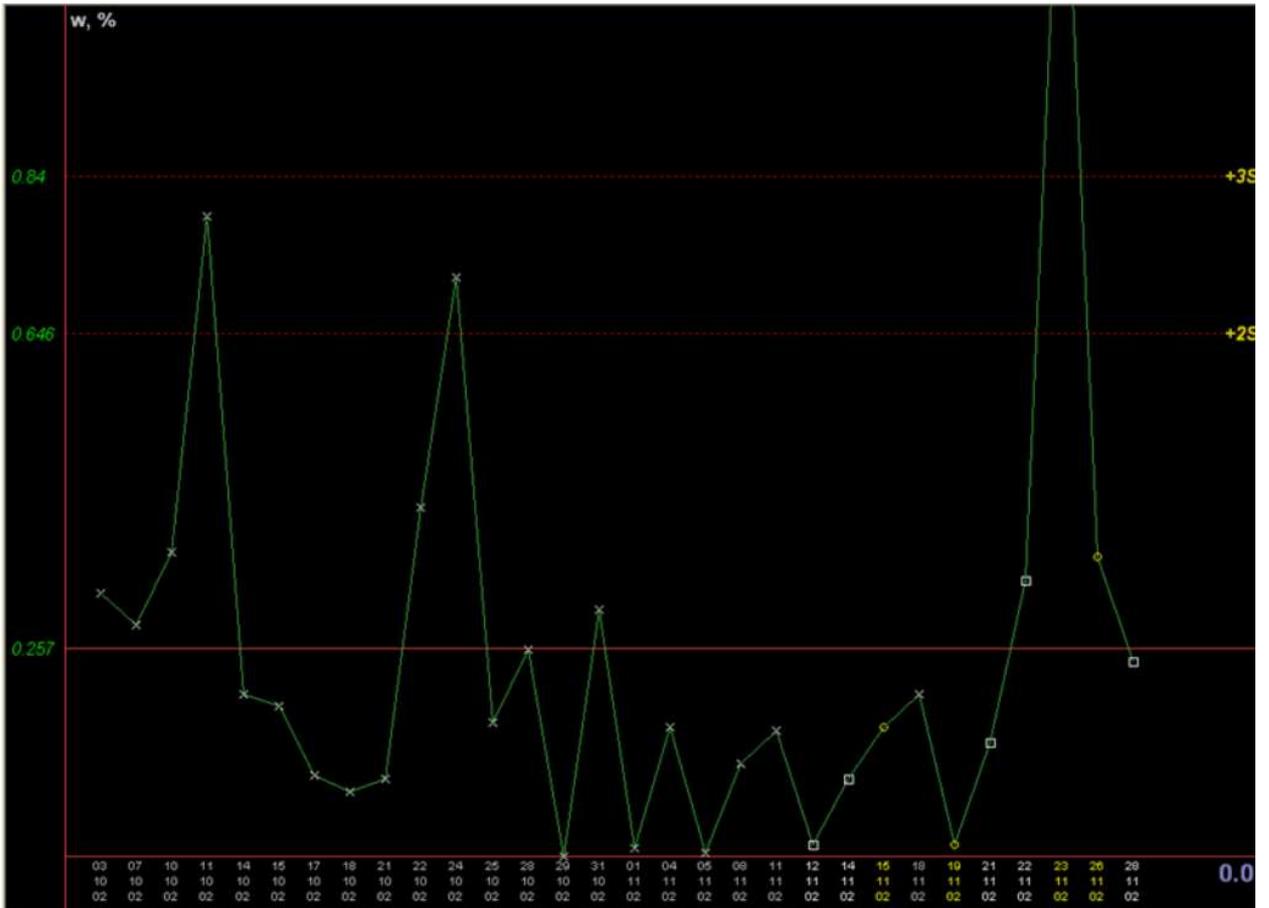


Рис. 5. Контрольная карта текущих расхождений. Данные из Табл. 2

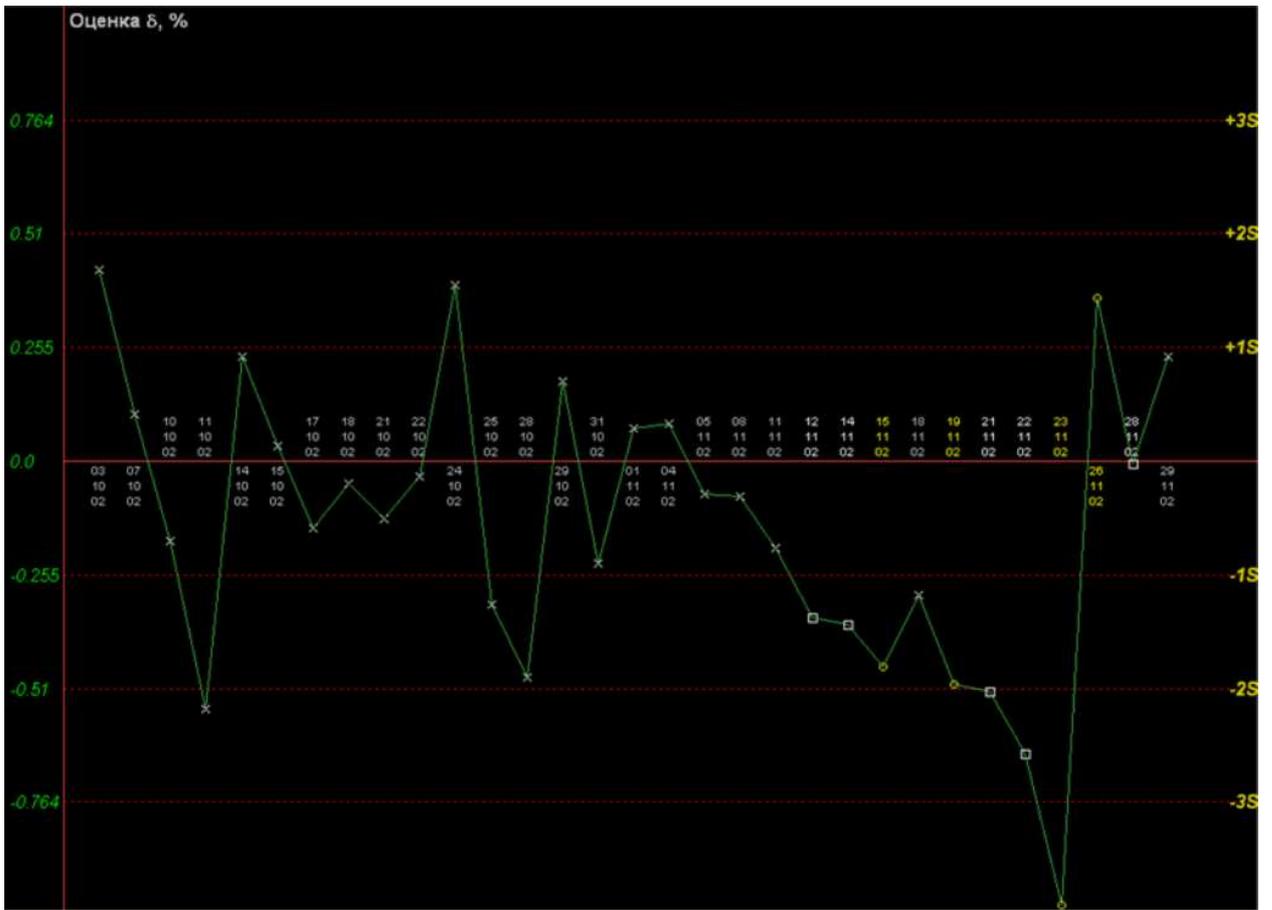


Рис. 6. Контрольная карта оценок систематической погрешности. Данные из Табл. 2.

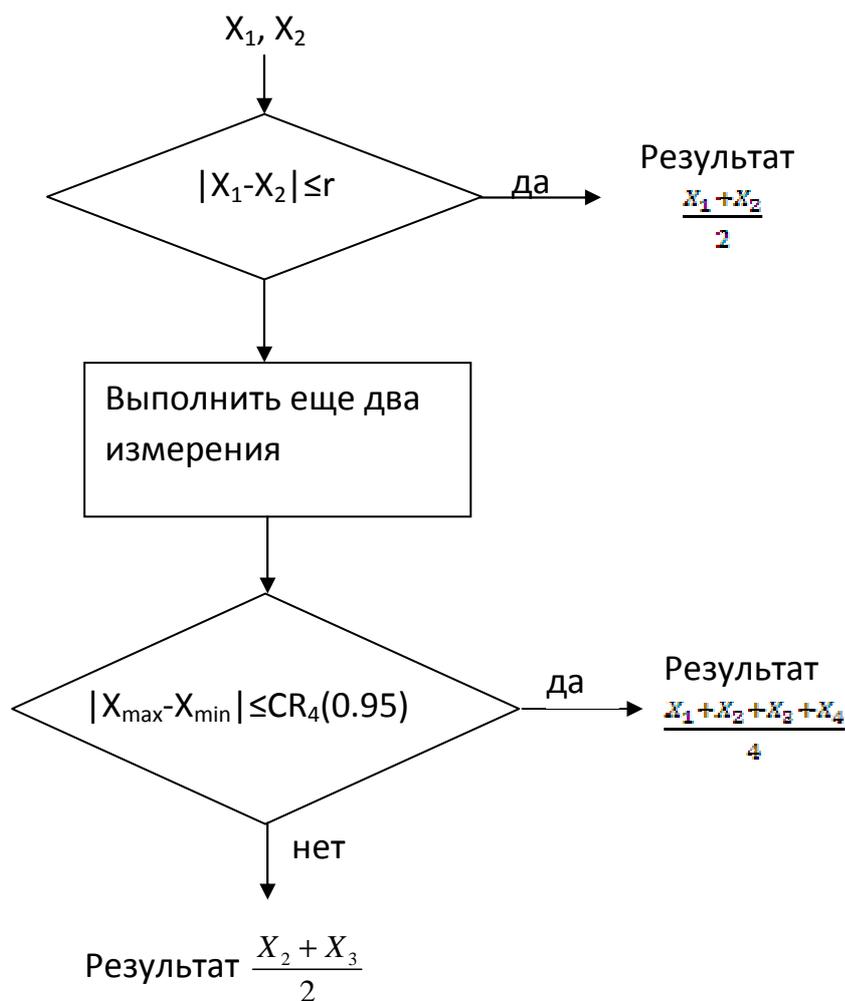


Рис. 7. Наиболее употребительный алгоритм проверки приемлемости и расчета окончательно приводимого результата для случая двух измерений каждой пробы ( $X_1$  и  $X_2$ ).

Отдельно необходимо рассмотреть ситуацию, когда контроль стабильности уже ведется, и контрольный материал заканчивается (или подходит к концу срок его годности). В этом случае непрерывность контроля поддерживают следующим образом.

Незадолго до окончания работы с контрольным материалом (назовем его "выводимым") из-за того, что его количество на исходе или истекает срок хранения, но не позже чем за 20–30 серий до этого момента (в зависимости от продолжительности периода оценки характеристик), в анализ вводят однотипный контрольный материал с близкими свойствами и концентрацией определяемых веществ (назовем его "вводимым"). На протяжении 20–30 серий измерений выводимый и вводимый контрольные материалы анализируют совместно, причем внутрилабораторный контроль ведут по выводимому контрольному материалу; для вводимого материала – это период оценки характеристик. Этот способ называют «перекрыванием»; он обеспечивают преемственность контроля стабильности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 1, 2 – две предыдущие статьи
2. 1, 2

3. *Shewhart W.A.* Statistical method for the view point of quality control / Ed. Deming W.E. Pennsylvania: Lancaster Press, 1939. 155 p.
4. *Levey S., Jennings E.R.* // Am. J. Clin. Pathol. 1950. V. 20. P. 1059–1066.
5. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91) «Статистические методы. Контрольные карты Шу-харта». М.: ИПК «Издательство стандартов», 1999.
6. [ГОСТ Р ИСО 5725-2002 Точность \(правильность и прецизионность\) методов и результа-тов измерений.](#) Ч. 1-6.
7. *Westgard J.O., Groth T., Aronsson T. et al.* // Clin. Chem. 1977. V. 23. P. 1857–1867.
8. *Westgard J.O., Groth T.* // Clin. Chem. 1981. V. 27. P. 1536–1545.
9. *Westgard J.O., Barry P.L., Hant M.R., Groth T.A.* // Clin. Chem. 1981. V. 27. P. 493–501.
10. РМГ 76-2004 ГСИ. Внутренний контроль качества результатов количественного химиче-ского анализа. Стандартиформ, 2006.
11. ГОСТ 8.563-96. "ГСИ. Методики выполнения измерений". – М.: Изд-во стандартов.
12. *Westgard J.O., Westgard S.A.* // Am.J.Clin.Path. 2006. V.125. Pp. 343-354.
13. *Westgard J.O.* // Ann.Clin.Biochem. 2003. V.40. Pp. 593-611.
14. *Мердок Дж.* Контрольные карты. М.: Финансы и статистика, 1986. 150с.
15. *Hunter J.S.* // J. of Qual. Technol. 1986. V. 18. P. 203–210.
16. *Roberts S.W.* // Technometrics. 1959. V. 1. N 3. P. 239–242.
17. *Hotteling H.* Multivariate quality control, illustrated by the air testing of sample bombsites. In: Selected Techniques of Statistical Analysis. Eisenhart C. et al., editors. New-York: McGraw-Hill, 1947. P. 111-184.
18. *Jackson J.E.* A User's Guide to Principal Components. NY: Wiley and Sons, 1991. 569 p.
19. *Miller P., Swanson R.* // Appl. Math. and Comp. Sci. 1998. V. 8. N 4. P. 775–792.
20. *Phatak A., ed.* // NAmICS Newsletters. 199. N 19. P. 2–8.
21. МИ 2881-2004 Рекомендация. Государственная система обеспечения единства измере-ний. Методики количественного химического анализа. Процедуры проверки приемлемо-сти результатов анализа.
22. Дворкин В.И. Метрология и обеспечение качества химического анализа. М.: Химия, 2001. 263 с.
23. Дворкин В.И. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2008, т. 74, № 12. С. 58-63.
24. Р 50.2.003 "ГСИ. Внутренний оперативный контроль качества. Пакет программ QControl". Изд-во стандартов, 2000. 11 с. (с поправкой, опубл. в ИУС № 2, 2003 г.).
- 25.
26. *Буйташ П., Кузьмин Н.М., Лейстнер Л.* Обеспечение качества химического анализа. М.: Наука, 1993. 188 с.
27. *Murphy R.B.* // Materials research and standards. 1961. V. 1. P. 264–267.
28. *Wernimont G.T.* Validation of measurement process / Ed. J.R. De Voe. Wash.: Amer. Chem. Soc. 1977. P. 1–29 (ACS Symposium Ser.: N 63).
29. ГОСТ 8.315-97 "ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств и материалов. Основные положения".
30. РМГ 76-2004 ГСИ. Внутренний контроль качества результатов количественного хими-ческого анализа. Стандартиформ, 2006.
31. *Мердок Дж.* Контрольные карты. М.: Финансы и статистика, 1986. 150с.
- 32.
33. *Шаевич А.Б.* Аналитическая служба как система. М.: Химия, 1981. 264 с.

34. Чарыков А.К. Математическая обработка результатов химического анализа. Л.: Химия, 1984. С. 33.
35. Прохоров Ю.В., Розанов Ю.А. Теория вероятностей. М.: Наука, 1987. С. 352.
36. ГОСТ 8.563-96. "ГСИ. Методики выполнения измерений". – М.: Изд-во стандартов.
37. Федеральный закон о техническом регулировании в редакции от 27.12.2002 № 184-ФЗ (с поправками от 01.05.2007 № 65ФЗ).
38. Федеральный закон Российской Федерации «Об обеспечении единства измерений» N 102-ФЗ от 26 июня 2008 года.
39. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М., Наука. 1983. 416 с.
40. Shewhart W.A. Statistical method for the view point of quality control / Ed. Deming W.E. Pennsylvania: Lancaster Press, 1939. 155 p.
41. Levey S., Jennings E.R. // Am. J. Clin. Pathol. 1950. V. 20. P. 1059–1066.
42. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91) «Статистические методы. Контрольные карты Шухарта». М.: ИПК «Издательство стандартов», 1999.
43. Westgard J.O., Groth T., Aronsson T. et al. // Clin. Chem. 1977. V. 23. P. 1857–1867.
44. Westgard J.O., Groth T. // Clin. Chem. 1981. V. 27. P. 1536–1545.
45. Westgard J.O., Barry P.L., Hant M.R., Groth T.A. // Clin. Chem. 1981. V. 27. P. 493–501.
46. Westgard J.O., Westgard S.A. // Am.J.Clin.Path. 2006. V.125. Pp. 343-354.
47. Westgard J.O. // Ann.Clin.Biochem. 2003. V.40. Pp. 593-611.
48. Мердок Дж. Контрольные карты. М.: Финансы и статистика, 1986. 150с.
49. Hunter J.S. // J. of Qual. Technol. 1986. V. 18. P. 203–210.
50. Roberts S.W. // Technometrics. 1959. V. 1. N 3. P. 239–242.
51. Hotteling H. Multivariate quality control, illustrated by the air testing of sample bombsites. In: Selected Techniques of Statistical Analysis. Eisenhart C. et al., editors. New-York: McGraw-Hill, 1947. P. 111-184.
52. Jackson J.E. A User's Guide to Principal Components. NY: Wiley and Sons, 1991. 569 p.
53. Miller P., Swanson R. // Appl. Math. and Comp. Sci. 1998. V. 8. N 4. P. 775–792.
54. Phatak A., ed. // NAmICS Newsletters. 199. N 19. P. 2–8.
55. Дворкин В.И. Метрология и обеспечение качества химического анализа. М.: Химия, 2001. 263 с.
56. ГОСТ Р 50779.71-99 (ИСО 2859-1-89). Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества AQL. М.: Стандартиформ. 2003 г. 74 с.
57. Дворкин В.И. // Журнал аналитической химии. 1991. т. 46. N 6. С. 1045-1056.
58. Дворкин В.И. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2008, т. 74, № 12. С. 58-63.
59. Р 50.2.003 "ГСИ. Внутренний оперативный контроль качества. Пакет программ QControl". Изд-во стандартов, 2000. 11 с. (с поправкой, опубли. В ИУС № 2, 2003 г.).

1. Бурдун Г.Д., Марков Б.Н. Основы метрологии. М.: Изд-во стандартов, 1985. 256 с.
2. [ГОСТ Р ИСО 5725-2002 Точность \(правильность и прецизионность\) методов и результатов измерений](#). Ч. 1-6.
3. *Shewhart W.A.* Statistical method from the view point of quality control. Pennsylvania: Lancaster Press, 1949. 197 p.
4. Буйташ П., Кузьмин Н.М., Лейстнер Л. Обеспечение качества химического анализа. М.: Наука, 1993. 188 с.
5. *Murphy R.B.* // Materials research and standards. 1961. V. 1. P. 264–267.
6. *Wernimont G.T.* Validation of measurement process / Ed. J.R. De Voe. Wash.: Amer. Chem. Soc. 1977. P. 1–29 (ACS Symposium Ser.: N 63).
7. ГОСТ 8.315-97 "ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств и материалов. Основные положения".
8. РМГ 76-2004 ГСИ. Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа. Стандартиформ, 2006.
9. *Шаевич А.Б.* Аналитическая служба как система. М.: Химия, 1981. 264 с.
10. *Чарыков А.К.* Математическая обработка результатов химического анализа. Л.: Химия, 1984. С. 33.
11. *Прохоров Ю.В., Розанов Ю.А.* Теория вероятностей. М.: Наука, 1987. С. 352.
12. ГОСТ 8.563-96. "ГСИ. Методики выполнения измерений". – М.: Изд-во стандартов.
13. Федеральный закон о техническом регулировании в редакции от 27.12.2002 № 184-ФЗ (с поправками от 01.05.2007 № 65ФЗ).
14. Федеральный закон Российской Федерации «Об обеспечении единства измерений» N 102-ФЗ от 26 июня 2008 года.
15. *Большев Л.Н., Смирнов Н.В.* Таблицы математической статистики. М., Наука. 1983. 416 с.
16. *Shewhart W.A.* Statistical method for the view point of quality control / Ed. Deming W.E. Pennsylvania: Lancaster Press, 1939. 155 p.
17. *Levey S., Jennings E.R.* // Am. J. Clin. Pathol. 1950. V. 20. P. 1059–1066.
18. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91) «Статистические методы. Контрольные карты Шухарта». М.: ИПК «Издательство стандартов», 1999.
19. *Westgard J.O., Groth T., Aronsson T. et al.* // Clin. Chem. 1977. V. 23. P. 1857–1867.
20. *Westgard J.O., Groth T.* // Clin. Chem. 1981. V. 27. P. 1536–1545.
21. *Westgard J.O., Barry P.L., Hant M.R., Groth T.A.* // Clin. Chem. 1981. V. 27. P. 493–501.
22. *Westgard J.O., Westgard S.A.* // Am.J.Clin.Path. 2006. V.125. Pp. 343-354.
23. *Westgard J.O.* // Ann.Clin.Biochem. 2003. V.40. Pp. 593-611.
24. *Мердок Дж.* Контрольные карты. М.: Финансы и статистика, 1986. 150с.
25. *Hunter J.S.* // J. of Qual. Technol. 1986. V. 18. P. 203–210.
26. *Roberts S.W.* // Technometrics. 1959. V. 1. N 3. P. 239–242.
27. *Hotteling H.* Multivariate quality control, illustrated by the air testing of sample bombsites. In: Selected Techniques of Statistical Analysis. Eisenhart C. et al., editors. New-York: McGraw-Hill, 1947. P. 111-184.
28. *Jackson J.E.* A User's Guide to Principal Components. NY: Wiley and Sons, 1991. 569 p.
29. *Miller P., Swanson R.* // Appl. Math. and Comp. Sci. 1998. V. 8. N 4. P. 775–792.
30. *Phatak A., ed.* // NAmICS Newsletters. 199. N 19. P. 2–8.
31. Дворкин В.И. Метрология и обеспечение качества химического анализа. М.: Химия, 2001. 263 с.
32. ГОСТ Р 50779.71-99 (ИСО 2859-1-89). Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества AQL. М.: Стандартиформ. 2003 г. 74 с.

33. Дворкин В.И. // Журнал аналитической химии. 1991. т. 46. N 6. С. 1045-1056.
34. Дворкин В.И. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2008, т. 74, № 12. С. 58-63.
35. Р 50.2.003 "ГСИ. Внутренний оперативный контроль качества. Пакет программ QControl". Изд-во стандартов, 2000. 11 с. (с поправкой, опубл. В ИУС № 2, 2003 г.).