Преаналитические проблемы – время решений

https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1334 Received December 17, 2018; accepted January 8, 2019; previously published online February 2, 2019

**Реферат:** Рабочая группа Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) по преаналитической фазе (WG-PRE) была первоначально создана в 2013 г. с основными целями: (i) продвижение важности качества на преаналитической фазе процесс тестирования, (ii) установление передового опыта и предоставление рекомендаций по критически важным действиям на преаналитическом этапе, (iii) разработка и распространение европейских опросов для изучения практики, касающейся преаналитических вопросов, (iv) организация встреч, семинаров, вебинаров или специальных учебных курсов по преаналитическому анализу. Поскольку образование является основным направлением деятельности WG-PRE, каждые два года в Европе проводится серия европейских конференций. В этой коллективной статье обобщаются основные концепции, высказанные во время лекций пятой преаналитической конференции EFLM «Преаналитические задачи — время для решений», состоявшейся в Загребе 22–23 марта 2019 г. Затрагиваемые темы включают стабильность образцов, преаналитические проблемы в гематологических исследованиях, анализ фекалий, биобанкирование, профилирование жидкости, масс-спектрометрия, секвенирование следующего поколения, автоматизация лабораторий, важность знания и измерения точного времени отбора проб, технологические средства управления ненадлежащим использованием лабораторных ресурсов, управление гемолизированными образцами и преаналитические показатели качества.

Ключевые слова: образование; ошибки; лабораторная медицина; преаналитический этап; качественный.

# Введение

Рабочая группа Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) по преаналитической фазе (WG-PRE) была первоначально создана в 2013 году с основными целями: (i) продвижение важности качества на преаналитической фазе процесса тестирования, (ii) установление передового опыта и предоставление рекомендаций по критически важным действиям на преаналитическом этапе, (iii) разработка и распространение европейских обзоров для изучения практики, касающейся преаналитических вопросов, (iv) организация встреч, семинаров, вебинаров или специальных учебных курсов по преаналитическим вопросам (Таблица 1) [1]. WG-PRE уже достигла многих важных целей, связанных с ее кругом ведения, и будет продолжать делать это в будущем, с целью улучшения общей культуры качества на преаналитической стадии по всей Европе и за ее пределами, цель, которая также может быть достигнута путем сотрудничества с другими неевропейскими федерациями или национальные ассоциации [2].

**Таблица1:** Круг ведения Рабочей группы Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) по преаналитической фазе (WG-PRE).

­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­– Повышение важности качества на преаналитическом этапе процесса тестирования

– Установление передового опыта и предоставление рекомендаций по критически важным действиям на преаналитическом этапе.

– Разработка и распространение европейских опросов для изучения практик, касающихся преаналитических вопросов.

– Организация встреч, семинаров, вебинаров или специальных учебных курсов по преаналитическим вопросам.

Образование, одно из основных направлений деятельности WG-PRE, в основном осуществляется путем организации серии европейских конференций каждые два года по всей Европе. Четыре конференции уже были организованы в Парме в 2011 г. [3], в Загребе в 2013 г. [4], в Порту в 2015 г. [5] и в Амстердаме в 2017 г. [6]. Эти встречи, которые внесли вклад в улучшение качества на преаналитическом этапе, стали крупнейшими подобными конференциями в Европе, собрав в последний раз более 600 участников. Программа этих конференций была адаптирована Научным комитетом для предоставления обновленных знаний в области преаналитики и создания открытого форума для интерактивных дискуссий и повышения квалификации.

Таким образом, эта пятая коллективная статья является последней из авторских статей, опубликованных EFLM WG-PRE по результатам предыдущих преаналитических конференций, и в ней обобщаются основные концепции и вопросы, высказанные во время лекций пятой преаналитической конференции EFLM «Преаналитические вызовы — время для решений». », состоявшемся в Загребе 22–23 марта 2019 г. Были затронуты такие темы, как стабильность образцов, преаналитические проблемы при гематологическом тестировании, анализ кала, биобанкирование, профилирование жидкости, масс-спектрометрия, секвенирование следующего поколения и автоматизация лабораторий, важность знания и измерения точного времени отбора проб, технология помогает в управлении ненадлежащим использованием лабораторных ресурсов, управлении гемолизированными образцами и преаналитических показателях качества.

# Преаналитические задачи в области автоматизации лабораторий

Полная автоматизация лабораторий (TLA) в последнее время значительно расширилась во многих лабораториях и имеет широкий спектр преимуществ в лаборатории с большим объемом работы, работающей круглосуточно и без выходных [7]. Решение по автоматизации варьируется от автоматизированного оборудования для большинства анализов до включения автоматизированного блока приема проб и/или решения для отслеживания доставки проб к анализаторам и, наконец, до автоматизированных транспортных средств (например, транспортировка пробирок или транспортное средство), которое доставляет образцы непосредственно в приемные пункты. Несомненно, автоматизация значительно повысила эффективность и сократила время выполнения работ (TAT) [8], а также сократила время ручного труда и, следовательно, количество (возможных) человеческих ошибок. Тем не менее, есть еще много преаналитических предостережений, которые должны учитывать специалисты лаборатории [9]. Чем более автоматизированной становится система, тем труднее распутывать ошибки и, возможно, даже обнаруживать их в первую очередь. В худшем случае ничего не замечается до того, как потенциально пострадает значительное число пациентов.

Поэтому следует приложить дополнительные усилия, чтобы сосредоточиться на преаналитических вопросах в рамках TLA и облегчить принятие решений в будущем во все более автоматизированной лабораторной среде. Несомненно, многое еще будет зависеть от специальных знаний лаборанта, а непрерывный диалог с клиницистами по ряду вопросов, пожалуй, будет еще более важен в полностью автоматизированной лаборатории для понимания и, при необходимости, улучшения алгоритмов тестирования, рефлекторных тестирования, а также обеспечить максимально быструю доставку результатов лабораторных анализов нужному врачу.

# Важность знания точного времени отбора проб и способов его измерения

Несколько пре- и постаналитических показателей качества в лабораторной медицине сильно зависят от времени взятия образца. Продолжительность транспортировки пробы является ведущим показателем качества, определяемым такими стандартами, как Международная организация по стандартизации (ISO) 15189:2012. Поскольку аналитическая стабильность для большинства лабораторных тестов зависит от времени и температуры, информация о времени отбора проб имеет решающее значение для квалификации образца как пригодного для тестирования. Кроме того, информация о времени выборки незаменима при интерпретации результатов тестов для мониторинга терапевтических препаратов, гормонов и других параметров, демонстрирующих циркадные колебания [10-12].

Несмотря на неоспоримую важность для точной аналитической и постаналитической обработки проб, информация о времени отбора проб часто отсутствует. Хотя получение и документирование правильного времени отбора проб может быть серьезной проблемой для многих медицинских лабораторий, некоторые учреждения уже помогли решить эту проблему. В зависимости от местной среды здравоохранения проблема может решаться по-разному. В некоторых ситуациях решения в области информационных технологий (ИТ) могут быть наиболее подходящим подходом, тогда как в других ситуациях более разумным может быть более прагматичный и менее технический подход. В любом случае, человеческие и финансовые ресурсы должны быть определены и распределены до внедрения систем или процессов.

В настоящее время разрабатываются или уже используются несколько различных подходов, направленных на решение проблемы получения правильного времени дискретизации. Чтобы обеспечить высококачественную аналитику и интерпретацию лабораторных тестов, лаборатории должны найти подходящий подход для получения правильного времени отбора проб, соответствующего местным условиям.

# Технология помогает оптимизировать использование лабораторных ресурсов

Несмотря на то, что лабораторные исследования должны использоваться правильно для пациента, с использованием правильного теста в нужное время и с точной интерпретацией данных, клиницисты или медсестры часто не придерживаются разумного подхода при назначении тестов, особенно для стационарных пациентов [13]. Это часто может приводить к чрезмерному или недостаточному использованию лабораторных ресурсов, что может поставить под угрозу здоровье пациентов. Причины ненадлежащего использования лабораторных тестов включают, среди прочего, широкий спектр лабораторных заказов, защитную медицину, недостаточное образование, спрос, вызванный доступностью [14]. Таким образом, заказ тестов представляет собой структуру, в которой специалисты лаборатории должны предоставлять свои медицинские знания, помогая выбрать правильный тест и точную интерпретацию результатов, тем самым более эффективно управляя спросом на лабораторные ресурсы. Эта цель может быть достигнута с помощью образовательных мероприятий или использования цифровых инструментов, интегрированных в лабораторную информационную систему (ЛИС). Поскольку общее количество специалистов-лаборантов в большинстве медицинских учреждений обычно ограничено, последний вариант кажется более эффективным. Инструменты управления спросом, доказавшие свою эффективность, включают, среди прочего, алгоритмы лабораторной диагностики, стратегии контроля доступа, такие как интервалы повторного тестирования, гармонизацию и переоценку профилей заказов [15]. В качестве разумной предпосылки для всех усилий, направленных на повышение целесообразности использования лабораторных тестов, стратегии должны разрабатываться в тесном сотрудничестве с клиницистами на основе текущих данных и регулярно пересматриваться/обновляться. В будущем лаборантам придется гораздо больше заниматься вне аналитической части процесса тестирования, таким образом, предоставляя свой обширный опыт для улучшения результатов лечения пациентов.

# Преаналитические требования в гематологии

Лабораторная гематология является неотъемлемой частью диагностического обоснования и лечения большинства, если не всех, гематологических заболеваний [16]. Как и во многих других областях лабораторной медицины, полное качество тестирования гемостаза является важной предпосылкой для получения надежных и клинически пригодных данных. Преаналитические вопросы, связанные с лабораторной гематологией, часто аналогичны проблемам в других областях диагностического тестирования и, следовательно, включают в себя точную идентификацию пациента, а также соответствующие процедуры для сбора образцов, обращения с ними, транспортировки и хранения [16]. Однако, в отличие от клинической химии, иммунохимии и тестирования гемостаза, лабораторная гематология обладает уникальной чертой, представленной необходимостью необратимо ингибировать свертывание крови и, следовательно, поддерживать антикоагулянт в образце в течение неопределенного времени для подсчета, определения размера и дифференциации клеток крови. Этого можно достичь, используя специальную добавку этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Пробирки для забора крови для гематологических исследований обычно содержат ди-калий ЭДТА (K2-ЭДТА) в порошкообразное состояние, нанесенное на стенки пробирки. ЭДТА в основном действует путем необратимого хелатирования двухвалентных ионов, особенно ионизированного кальция (Ca2+), который необходим для надлежащего развития свертывания крови, путем установления мостика между отрицательно заряженными фосфолипидами и фрагментом гамма-глутаминовой кислоты факторов свертывания крови [17]. Следовательно, это потребует тщательного взаимодействия между K2-EDTA и кровью во время смешивания в пробирке, чтобы гарантировать, что все молекулы Ca2+, присутствующие в пробирке для крови, необратимо хелатируются. Использование смесей альтернативных антикоагулянтов для лабораторной гематологии (например, литий-гепарин или цитрат натрия) обычно не рекомендуется, за исключением особых состояний, таких как ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения [18]. Дополнительные частые причины несоответствия образца, особенно наличие небольших сгустков или мешающих веществ, таких как бесклеточный гемоглобин (т. е. ложный гемолиз), билирубин (т. е. желтуха) и помутнение (т. е. липемия), вызывают серьезную озабоченность в лабораторной гематологии, так как использование цельной крови, а не сыворотки или плазмы сделало бы их визуальную или спектрофотометрическую идентификацию довольно сложной или практически невозможной. Для этого потребуется разработать дополнительные инструменты (например, датчики сгустков, алгоритмы для анализаторов, цифровая морфология), которые, в конечном итоге, могут помочь увеличить

общее качество лабораторной гематологии.

# Преаналитические вопросы анализа кала

Качественные и количественные анализы кала являются частью рутинной лабораторной диагностики, хотя этот материал уязвим для многих факторов изменчивости, связанных с неоднородностью матрицы, стабильностью образца и подготовкой. Фекалии характеризуются высокой внутренней изменчивостью плотности и текстуры как в пределах одного образца, так и среди образцов, собранных в разные моменты времени между последовательными дефекациями [19]. Между образцами неоднородность увеличивается параллельно со временем от одной дефекации к другой. Неоднородность стула может быть ограничена путем сбора репрезентативного количества образца и отбора нескольких точек из разных мест в одном и том же образце. Техника отбора проб, обычно выполняемая либо путем взвешивания проб, либо с помощью соответствующих устройств (измерительных щупов), является еще одним важным преаналитическим аспектом. Хотя отбор проб проводится обученным персоналом с использованием измерительных щупов, сохраняется высокая вариабельность количества собранного образца (обычно >20%).

Ручное взвешивание кажется более точным, но менее практичным для рутинного анализа, особенно в лабораториях, анализирующих большие объемы проб. Что касается консервации образцов, недавно также было продемонстрировано, что концентрация фекального кальпротектина (fCal) может снижаться через 24 часа на 12% при комнатной температуре и на 13% при 4 °C соответственно [20]. Следовательно, следует контролировать различные преаналитические факторы фекального тестирования и следовать стандартным процедурам обработки для получения клинически достоверных данных. Наконец, возникла насущная потребность в разработке программ гармонизации, направленных на ограничение неправильного толкования результатов испытаний.

# Рекомендации по обращению с гемолизированными образцами

Визуальный контроль показателей сыворотки крайне ненадежен и должен быть заменен автоматизированными системами. Обращение с гемолизированными образцами и управление ими может привести к ошибкам в отчетах по некоторым очень важным аналитам и, таким образом, повлиять на рассуждения и решения клинициста, например, когда сообщается о неточном результате для гемолизированного образца. С другой стороны, пациентам также может быть нанесен вред из-за ненужного подавления результатов проб, на которые не влияет степень присутствующего гемолиза. Хотя это часто не так очевидно, отказ от образца и последующий повторный сбор образца приводят к длительному время обороту, что лишает пациента своевременной диагностики и лечения. Несвоевременная диагностика может нанести серьезный вред пациентам, ставя под угрозу их здоровье и благополучие. Чтобы свести к минимуму риск для пациента, работа с образцами с определенной степенью гемолиза должна быть строго стандартизирована и, желательно, даже автоматизирована, но в то же время должна быть доказательной и, при необходимости, даже персонализированной [21, 22]. Надлежащее выявление показателей сыворотки и управление ими требует адекватных механизмов внутреннего (ВКК) и внешнего контроля качества (ВОК). Мониторинг ежедневных изменений индексов HIL должен стать неотъемлемой частью повседневной жизни в лабораториях по всему миру. Коммерческие материалы IQC только недавно стали доступны от внешних поставщиков. Следует отметить, что лаборатории также могут использовать для этой цели собственные материалы IQC в ​​качестве экономически эффективной альтернативы. Таким образом, EFLM WG-PRE разработала ряд рекомендаций [23, 24] по эффективному использованию показателей сыворотки в попытке сбалансировать необходимость получения высококачественных лабораторных данных с необходимостью улучшения ухода за пациентами и улучшения исходов.

# Стабильность образца

Результаты патологии вовлечены в большинство путей пациента. Поэтому очень важно обеспечить высокое качество лабораторных результатов. Однако лаборатории могут давать результаты только настолько точными, насколько позволяет качество образца. Стабильность аналита является ключевой частью этого, и важно, чтобы были известны время и условия, которым подвергался образец, а также влияние на результат. Лексика в метрологии определяет стабильность как метрологические свойства, остающиеся постоянными во времени. Биомаркерная количественная оценка стабильности может быть определена как то, насколько аналит отклоняется от начальных концентраций с течением времени [25]. Многие повторные исследования проводятся с использованием одних и тех же аналитов. Это связано с тем, что многие исследования были выполнены на небольшом количестве выборок, с данными, которые часто противоречивы или неполны, и часто вводятся дополнительные систематические ошибки [26]. Число факторов, которые могут повлиять на стабильность аналита, велико. Исследования стабильности сложны, и их часто трудно применять в различных медицинских учреждениях, и именно по этой причине EFLM WG-PRE работает над некоторыми рекомендациями. Составляется контрольный список рекомендаций о том, что необходимо учитывать и документировать при разработке исследования стабильности. В нем не указывается, как должно проводиться исследование, но указывается, какая информация должна быть включена в публикации, чтобы обеспечить возможность их передачи. За этим последует инструмент для определения качества данных уже проведенных исследований стабильности. Эти контрольные списки основаны на STARD [27] и должны способствовать стандартизации и переносимости будущих исследований.

# Преаналитические показатели качества

В ходе консенсусной конференции «Гармонизация показателей качества в лабораторной медицине: два года спустя», состоявшейся в Падуе (Италия) 26 октября 2016 г., был утвержден перечень показателей качества (ПК) от имени Рабочей группы «Лабораторные ошибки и безопасность пациентов» (WG-LEPS) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) [28]. Каждому ПК также был присвоен приоритетный порядок, основанный на его актуальности (связанной с отслеживаемыми критически важными видами деятельности) и сложностях сбора данных. В частности, были окончательно определены 26 ПК и 53 измерения, касающиеся ключевых процессов, а также три ПК и пять измерений, касающихся вспомогательных процессов и показателей результатов. Большее количество ПК с приоритетом 1 (т. е. обязательная регистрация) относится к действиям на преаналитическом этапе, что подтверждает важность ПК для мониторинга и, в конечном итоге, улучшения этой особенно подверженной ошибкам части общего процесса тестирования [29]. Дополнительная информация, собранная за последние несколько лет, показывает, что (i) в настоящее время реализовано относительно небольшое количество ПК, (ii) сохраняются трудности с обеспечением стандартизированного и регулярного всеобъемлющего сбора данных и (iii) зафиксирован низкий уровень участия из лабораторий, принадлежащих той же стране. Чтобы добиться участия большего числа лабораторий, необходимо дальнейшее обсуждение наилучшей стратегии для (i) привлечения международных поставщиков ВОК к WG-LEPS, тем самым улучшая гармонизацию ПК, (ii) определения руководителя проекта в каждой стране для улучшение координации участия национальных лабораторий в проекте «Модель показателей качества» (MQI) и (iii) привлечение органов по аккредитации, чтобы проект MQI мог быть признан подходящим инструментом для соблюдения требований аккредитации ISO 15189:2012 [30].

# Реальный преаналитический опыт масс-спектрометрии

Жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС) десятилетиями использовалась для специализированных, антидопинговых, токсикологических и клинических химических исследований благодаря высокой селективности, чувствительности и адаптивности метода этой технологии [31]. Часто постулируется, что все преимущества технологии ЖХ-МС/МС могут быть достигнуты только при наличии высококвалифицированного персонала. Хотя это может быть верно для этапа разработки метода, это не обязательно после внедрения в аккредитованной среде рутинной клинической химии. Технология ЖХ-МС/МС является мощным инструментом при использовании в стандартизированных непрерывных условиях со строгими правилами от отбора проб до отправки результатов. Неправильный отбор проб и обработка часто ставят под угрозу как селективность, так и специфичность [32]. Забытым фактом является то, что использование пробирок для забора крови, содержащих гель, представляет очень высокий риск помех, либо из-за высокого уровня шума, либо, что чаще, из-за частичного сокрытия интересующих компонентов и, таким образом, создает риск для ложно заниженных значений полученных результатов. Местный опыт показывает, что результаты терапевтического лекарственного мониторинга (TDM) могут зависеть от производителя собирательной трубки. Даже изменения в составе реагента для разделения фаз в одной и той же линейке продуктов могут иметь огромное влияние на эффективность анализа. Дополнительные факторы, такие как тип пробирки для отбора проб от разных производителей, требуют огромных усилий по валидации, которые перегружают большинство лабораторий, поэтому для рутинного анализа обычно валидируются только одна или две матрицы проб [33]. Появляются полностью или полуавтоматические системы ЖХ-МС/МС, которые станут более доступными через несколько лет по мере расширения меню приложений. Этому расширению в значительной степени способствует переписка с клиническими обществами, а также клинические руководства, рекомендующие использовать методы ЖХ-МС/МС.

# Стандартизация забора крови для определения профиля жидкости

Утверждение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) первого генетического теста на основе крови для выявления генных мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) стало важной вехой в лечении онкологических больных. Таким образом, генетическая характеристика бесклеточной ДНК стала рутинным применением для лечения пациентов с НМРЛ. Кроме того, профилирование жидкости было сочтено полезным в клинических исследованиях для мониторинга терапии, прогностической и прогностической оценки солидных опухолей пациентов, отличных от рака легких [34]. Тем не менее, остается много нерешенных преаналитических вопросов. Особенно важно определить оптимальный метод забора крови и обращения с образцами перед приготовлением плазмы. Использование пробирок с ЭДТА до сих пор считается золотым стандартом, хотя их применение для определения профиля жидкости неоптимально. Кровь, набранную в эти пробирки, нельзя хранить (не говоря уже об отправке в удаленную лабораторию), а приготовление плазмы следует проводить без промедления (максимум 4–6 ч при хранении при комнатной температуре) [35]. За последние несколько лет несколько компаний разработали новые пробирки для забора крови, которые лучше подходят для определения профиля жидкости. Они стабилизируют клетки крови, предотвращают их лизис и, таким образом, «загрязнение» внеклеточной ДНК/РНК клеточными нуклеиновыми кислотами. Более подробное описание полученных на данный момент данных и сравнение новых пробирок с ЭДТА было недавно рассмотрено в другом месте [36].

# Управление преаналитическими переменными в биобанкинге

Работа биобанков по сути состоит из обработки биологических материалов. Вход – это собранный образец, а выход – это образец, который необходимо сохранить для будущих анализов. Многие биобанки встроены в клинико-диагностические лаборатории и в этом случае могут называться «клиническими биобанками» или «клиническими биобанками-лабораториями». То, что в клинических лабораториях считается «предисследованием» или «преаналитической фазой», в значительной степени соответствует тому, что здесь называется «обработкой». Недавно был опубликован стандарт аккредитации ISO 20387:2018 (Биотехнология – Биобанкинг – Общие требования к биобанкингу). Он определяет общие требования к компетентности, беспристрастности и последовательной работе биобанков, включая требования к контролю качества для обеспечения надлежащего качества сбора биологических материалов и данных. Методы обработки являются основной деятельностью биобанков и заслуживают специального управления качеством. Управление качеством преаналитического этапа в биобанках включает в себя некоторые новые концепции, такие как проверка каждого метода обработки на воспроизводимость, надежность, соответствие назначению и стабильность выходных образцов [37]. Разработка и внедрение «материалов производственного контроля качества» является частью непрерывного обеспечения качества, а также участие в «схемах обработки» ВОК [38]. Целью большинства образцов, производимых биобанками, является их использование не в клинической диагностике, а в исследовательских проектах. Таким образом, аналитические методы, используемые для валидации методов обработки, обычно представляют собой не клинические диагностические анализы, а методы, разработанные для оценки пригодности образцов для различных категорий последующих исследовательских приложений [39].

# Преаналитика нового поколения: биомолекулярное качество и ИТ-подходы

Важность преаналитического этапа для общей точности и прецизионности лабораторных результатов в настоящее время все больше осознается не только лабораторией, но и отправителем. Описаны многочисленные влиятельные факторы, ранжированные от показаний к тестированию, подготовки к отбору проб, правильных процедур отбора проб, транспортировки проб и, наконец, необходимых шагов для обеспечения преаналитического анализа в лаборатории перед тестированием [40].

Основным критерием качественной преаналитики является сохранение качества биомолекулярных образцов. Однако нет единого мнения о том, как его измерять, и какие параметры могут быть подходящими для этой цели. Плазму/сыворотку можно считать самой сложной (жидкой) «тканью», в которой в любой момент времени в телесных жидкостях циркулируют сотни тысяч различных аналитов. Например, известно, что концентрации белковых биомаркеров в крови варьируются в пределах 12 порядков между, например, гемоглобином и интерлейкином-6 [41] и имеют очень разную стабильность в клинических образцах. Многие метаболиты не могут быть измерены в обычных условиях из-за очень коротких периодов полураспада [42]. Чтобы оценить клиническую достоверность результата лабораторного исследования, необходимо соблюсти две переменные. Во-первых, необходимо знать стабильность данного аналита в биологическом образце, при этом следует понимать, что скорость его распада может варьироваться в зависимости от состояния здоровья пациента. Во-вторых, необходимо знать время до анализа, при этом следует учитывать, что важные условия окружающей среды могут измениться до начала тестирования.

# Как выполнить преаналитические требования ISO 15189?

ISO15189 описывает требования к системе менеджмента качества для медицинских лабораторий [43, 44]. Недавний опрос европейских медицинских лабораторий, проведенный EFLM WG-PRE, показал, что почти половина всех участников были аккредитованы в соответствии со стандартом ISO 15189:2012. Это число увеличилось за последние годы, по крайней мере частично, потому что аккредитация в соответствии с ISO 15189 является обязательной во многих европейских странах. Важным отличием от ISO 17025, в котором описаны требования к испытательным и калибровочным лабораториям, является четкое требование постоянного повышения эффективности преаналитических, аналитических и постаналитических процессов. Несколько удивительно, что почти 10% участников недавнего опроса WG-PRE указали, что не отслеживают какие-либо преаналитические показатели качества. Однако ISO 15189:2012 требует установления показателей качества для мониторинга и оценки критических аспектов преаналитического этапа (4.14.7). В то же время поступали жалобы на различное толкование аудиторами преаналитических требований. Это говорит о том, что руководство по внедрению преаналитических требований ISO 15189:2012 может оказаться полезным.

# Выводы

В заключение этой коллективной статьи «Преаналитические вызовы — время для решений» мы хотим поблагодарить всех наших участников, мы искренне надеемся, что этот документ может представлять интерес для читателей клинической химии и лабораторной медицины и окажет значимую поддержку в выявлении проблемы и возможности улучшения качества на преаналитическом этапе.

# Использованная литература

1. Cornes MP, Church S, van Dongen-Lases E, Grankvist K, Guimarães JT, Ibarz M, et al. The role of European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical Phase in standardization and harmonization of the preanalytical phase in Europe. Ann Clin Biochem 2016;53:539–47.

2. Lippi G, Simundic AM. The EFLM strategy for harmonization of the preanalytical phase. Clin Chem Lab Med 2018;56:1660–6.

3. Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. Clin Chem Lab Med 2011;49:1113–26.

4. Lippi G, Becan-McBride K, Behúlová D, Bowen RA, Church S, Delanghe J, et al. Preanalytical quality improvement: in quality we trust. Clin Chem Lab Med 2013;51:229–41.

5. Lippi G, Banfi G, Church S, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med 2015;53:357–70.

6. Lippi G, Baird GS, Banfi G, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, et al. Improving quality in the preanalytical phase through innovation, on behalf of the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med 2017;55:489–500.

7. Hawker CD. Nonanalytic laboratory automation: a quarter century of progress. Clin Chem 2017;63:1074–82.

8. Lou AH, Elnenaei MO, Sadek I, Thompson S, Crocker BD, Nassar B. Evaluation of the impact of a total automation system in a large core laboratory on turnaround time. Clin Biochem 2016;49:1254–8.

9. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem 2007;53:1338–42.

10. Jensen E, Blaabjerg O, Petersen PH, Hegedüs L. Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals. Clin Chem 2007;53:355–6.

11. Schumacher GE. Choosing optimal sampling times for therapeutic drug monitoring. Clin Pharm 1985;4:84–92.

12. Montagnana M, Salvagno GL, Lippi G. Circadian variation within hemostasis: an underrecognized link between biology and disease? Semin Thromb Hemost 2009;35:23–33. 13. Cadamuro J, Gaksch M, Wiedemann H, Lippi G, von Meyer A, Pertersmann A, et al. Are laboratory tests always needed? Frequency and causes of laboratory overuse in a hospital setting. Clin Biochem 2018;54:85–91.

14. Horvath A. From evidence to best practice in laboratory medicine. Clin Biochem Rev 2013;34:47–60.

15. Cadamuro J, Ibarz M, Cornes M, Nybo M, Haschke-Becher E, von Meyer A, et al. Managing inappropriate utilization of laboratory resources. Diagnosis (Berl) 2019;6:5–13.

16. Buoro S, Lippi G. Harmonization of laboratory hematology: a long and winding journey. Clin Chem Lab Med 2018;56: 1575–8.

17. Banfi G, Salvagno GL, Lippi G. The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes. Clin Chem Lab Med 2007;45:565–76.

18. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. Clin Chem Lab Med 2012;50:1281–5.

19. Rapi S, Cellai F, Rubeca R. Is it possible to correctly assess the pre-analytical characteristics of faecal tests? J Lab Precis Med 2018;3:1.

20. Padoan A, D’ Incà R, Scapellato ML, De Bastiani R, Caccaro R, Mescoli C, et al. Improving IBD diagnosis and monitoring by understanding preanalytical, analytical and biological fecal calprotectin variability. Clin Chem Lab Med 2018;56:1926–35.

21. Cadamuro J, Simundic AM, Ajzner E, Sandberg S. A pragmatic approach to sample acceptance and rejection. Clin Biochem 2017;50:579–81.

22. von Meyer A, Cadamuro J, Lippi G, Simundic AM. Call for more transparency in manufacturers declarations on serum indices: On behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WGPRE), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Clin Chim Acta 2018;484:328–32.

23. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. Clin Chem Lab Med 2018;56:718–27.

24. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM, European Federation of Clinical Chemistry, Laboratory Medicine (EFLM) Working Group; for Preanalytical Phase (WG-PRE). Local quality assurance of serum or plasma (HIL) indices. Clin Biochem 2018;54:112–8.

25. Gómez Rioja R, Martínez Espartosa D, Segovia M, Ibarz M, Llopis MA, Bauça JM, et al. Laboratory sample stability. Is it possible to define a consensus stability function? An example of five blood magnitudes. Clin Chem Lab Med 2018;56:1806–18.

26. Oddoze C, Lombard E, Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. Clin Biochem 2012;45:464–9.

27. STARD guidelines. Available from: http://www.equator-network. org/reporting-guidelines/stard/. Accessed 19 Oct 2018.

28. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, Sumarac Z, Cadamuro J, Galoro CA, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group “Laboratory Error and Patient Safety” and EFLM Task and Finish Group “Performance specifications for the extra-analytical phases”. Clin Chem Lab Med 2017;55:1478–88.

29. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Pelloso M, Chiozza ML. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. Clin Chem Lab Med 2015;53:943–8.

30. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality indicators for the total testing process. Clin Lab Med 2017;37:187–205.

31. Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory – where to from here? Clin Biochem Rev 2011;32:5–31.

32. Salvagno GL, Danese E, Lippi G. Preanalytical variables for liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) analysis of human blood specimens. Clin Biochem 2017;50:582–6.

33. Yin P, Lehmann R, Xu G. Effects of pre-analytical processes on blood samples used in metabolomics studies. Anal Bioanal Chem 2015;407:4879–92.

34. Heitzer E, Haque IS, Roberts CE, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. Nat Rev Genet 2018 Nov 8. doi: 10.1038/s41576-018-0071-5. [Epub ahead of print].

35. Jung K, Fleischhacker M, Rabien A. Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker–a critical appraisal of the literature. Clin Chim Acta 2010;411:1611–24.

36. Schmidt B, Reinicke D, Reindl I, Bork I, Wollschläger B, Lambrecht N, et al. Liquid biopsy – Performance of the PAXgene® blood ccfDNA tubes for the isolation and characterization of cell-free plasma DNA from tumor patients. Clin Chim Acta 2017;469:94–8. 37. Betsou F. Biospecimen processing method validation. Biopreserv Biobank 2015;13:69.

38. Gaignaux A, Ashton G, Coppola D, De Souza Y, De Wilde A, Eliason J, et al. A biospecimen proficiency testing program for biobank accreditation: four years of experience. Biopreserv Biobank 2016;14:429–39.

39. Betsou F, Bulla A, Cho SY, Clements J, Chuaqui R, Coppola D, et al. Assays for qualification and quality stratification of clinical biospecimens used in research. Biopreserv Biobank 2016;14:398–409.

40. Lundberg GD. Managing the patient-focused laboratory. Oradell, NJ: Medical Economics Co, 1975:9–42.

41. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. Mol Cell Proteomics 2002;1:845–67.

42. Zimmer JS, Dyckes DF, Bernlohr DA, Murphy RC. Fatty acid binding proteins stabilize leukotriene A4: competition with arachidonic acid but not other lipoxygenase products. J Lipid Res 2004;45:2138–44.

43. Thelen MH, Huisman W. Harmonization of accreditation to ISO15189. Clin Chem Lab Med 2018;56:1637–43.

44. Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification of examination procedures in clinical laboratory for imprecision, trueness and diagnostic accuracy according to ISO 15189:2012: a pragmatic approach. Clin Chem Lab Med 2017;55:1501–8.