

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Пискунов Д. П.^{1,3}, Данилова Л. А.¹, Пушкин А. С.^{2,3}, Рукавишникова С. А.^{2,3}

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Минздрава РФ, 194100 Санкт-Петербург, Россия;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Россия

Представлен обзор литературы по анализу влияния эндогенных и экзогенных факторов на качество преаналитического этапа лабораторных исследований. Показана значимость учета внешних и внутренних факторов влияния на образцы крови на преаналитическом этапе лабораторных исследований.

Среди экзогенных рассмотрен ряд факторов: флеботомия, пробирки для образцов, транспортировка и хранение. На данном этапе существует ряд факторов способных существенно повлиять на результаты тестирования. Среди аспектов процесса флеботомии рассмотрены: подготовка персонала, контаминация дезинфектантами, диаметр игл, контаминация материалами игл. В обзоре рассмотрены возможные контаминации компонентами пробирок, а также важность выбора правильных антикоагулянтов и наполнителей. Транспортировка и хранение биологических образцов также может быть источником ошибок на преаналитическом этапе лабораторного тестирования. Проанализирована проблема определения стабильности аналитов при хранении, а также аспекты транспортировки образцов современными средствами.

Среди эндогенных факторов рассмотрены: гемолиз, липемия, иктеричность, метаболизм клеток. Гемолиз относят к самым частым следствиям ошибок на преаналитическом этапе. Показана важность выбора способа идентификации гемолизированных пробирок и неоднородность смещений результатов в разных аналитических системах. Также в обзоре показано влияние различных классов липопротеинов на мутность образца, возможные преаналитические ошибки и воздействие на измерение аналитов. Показано возможное воздействие высоких концентраций билирубина на измерение аналитов. Также рассмотрен метаболизм некоторых клеток и его воздействие на образцы.

Ключевые слова: преаналитический этап; обзор литературы; качество лабораторных тестов.

Для цитирования: Пискунов Д. П., Данилова Л. А., Пушкин А. С., Рукавишникова С. А. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на качество преаналитического этапа лабораторных исследований. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(12): 778-784. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-778-784>

Piskunov D.P.^{1,3}, Danilova L.A.¹, Pushkin A.S.^{2,3}, Rukavishnikova S.A.^{2,3}

INFLUENCE OF EXOGENOUS AND ENDOGENOUS FACTORS ON THE QUALITY OF THE PREANALYTICAL STAGE OF LABORATORY TESTS (REVIEW OF LITERATURE)

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ «City Multiprofile Hospital № 2», Saint Petersburg, Russia

A literature review in the article presents an analysis of the influence of endogenous and exogenous factors on quality of preanalytical phase of laboratory testing. The review shows significance of external and internal factors influencing blood samples at preanalytical phase of laboratory testing. Among the exogenous factors considered: phlebotomy, test tubes for samples, transportation and storage. A number of factors exist at this phase that significantly affect test results. We examined these aspects of phlebotomy process: staff training, disinfectant contamination, needle diameter, needle material contamination. The review considers possible contamination with tube components and the importance of choosing the right anticoagulants and excipients. Transportation and storage of biological samples can be a source of errors at the preanalytical phase of laboratory testing. We analyzed the problem of determining the stability of analytes during storage and aspects of transportation samples by modern means.

Among the endogenous factors considered: hemolysis, lipemia, ictericity, cell metabolism.. Hemolysis is one of the most frequent consequences of errors at the preanalytical phase. We analyzed importance of choosing a method for identifying hemolyzed tubes and the heterogeneity of bias results on different analytical systems. The review shows contribution of various classes of lipoproteins to turbidity of sample, possible preanalytical errors and impact on analytical tests. We examined possible effects of high bilirubin concentrations on analyte measurements. In the review, we also examined metabolism of some cells and its effect on samples.

Key words: preanalytical phase; literature review; quality of laboratory tests.

For citation: Piskunov D.P., Danilova L.A., Pushkin A. S., Rukavishnikova S. A. Influence of exogenous and endogenous factors on the quality of the preanalytical stage of laboratory tests (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (12): 778-784 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-778-784>

For correspondence: Piskunov D.P., PhD student Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; doctor of biochemistry department of clinical laboratory, St.-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2»; e-mail: dmi6141@gmail.com

Information about authors:

Piskunov D. P., <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>;
Danilova L. A., <https://orcid.org/0000-0003-0665-1755>;
Pushkin A.S. <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>;
Rukavishnikova S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8161-2425>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 22.01.2020
Accepted 15.06.2020

Введение. В обзоре анализируются вопросы влияния эндогенных и экзогенных факторов на качество преаналитического этапа лабораторных исследований. Так, диагностика *in vitro* стала незаменимым инструментом в клинической практике для диагностики и мониторинга заболеваний [1]. Согласно исследованиям U.Roch и соавт. [2], клинико-лабораторные тесты несут до 70% необходимой информации для принятия клинического решения. По этой причине важные решения в отношении ведения пациента могут опираться на небольшие изменения результатов лабораторных исследований. Таким образом, необходимо контролировать весь процесс лабораторного тестирования и учитывать факторы влияния на пробы пациентов.

Согласно ГОСТ Р 53079.4 — 2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований»: «Достоверность отражения в результатах лабораторных исследований состояния внутренней среды пациента, содержания искомым компонентов биологических материалов в значительной степени зависят от условий, в которых пациент находился в период, предшествующий взятию у него образца биоматериала, от условий и процедур забора образца, его первичной обработки и транспортировки в лабораторию, то есть от факторов преаналитического этапа лабораторного исследования». Преаналитическая фаза, включающая назначение тестов, взятие образцов, их хранение и транспортировку, а также подготовку образцов перед тестированием, на данный момент является критически важным аспектом для обеспечения качества процесса лабораторного тестирования. [3]. В работах G. Lipri и соавт. [4] отмечается, что преаналитические ошибки значительно влияют на достоверность полученных результатов тестов, поэтому оказывают большее влияние на последующее лечение пациентов. Ведущими факторами, способствующими повышению количества ошибок на преаналитическом этапе, являются отсутствие стандартизации различных методов сбора образцов, обработки, транспортировки и подготовке образцов, а также пренебрежение уже имеющимися руководствами или рекомендациями [5].

Важным критерием работы лаборатории является время оборота теста «turn around time» (TAT), который служит одним из параметров для измерения производительности любой лаборатории. Существует разница в толковании термина «TAT» среди клиницистов и врачей лаборатории. Для лабораторного персонала TAT включает время от получения образца в лаборатории до со-

ставления отчета. С другой стороны, врачи клиницисты рассматривают TAT с момента подачи заявки до получения отчета [6]. Многие описывают термин «терапевтическая TAT», то есть время от заказа теста до времени, когда решение о лечении принимается на основании результата теста. Таким образом, «терапевтический TAT» включает три фазы любого лабораторного теста: преаналитический, аналитический и постаналитический этапы. Причины задержек в TAT чаще всего связаны с преаналитической и постаналитической фазами. Наиболее распространенные причины задержек тестирования связаны со сбором и транспортировкой образцов, прерыванием рутинного тестирования для срочных анализов и передачей результатов. [6].

Влияние внешних факторов на качество образцов на преаналитическом этапе

Флеботомия. Венопункция является одной из наиболее часто выполняемых медицинских процедур в здравоохранении [7]. В зависимости от страны, взятие крови может выполняться сертифицированными флеботомистами, медсестрами, врачами и даже административным персоналом [8]. Сбор крови остается одним из ведущих источников преаналитических ошибок [7], которые часто могут привести к ошибкам в качестве образцов и безопасности пациентов. Основными факторами, которые влияют на процедуру венопункции, являются: недостаточная подготовка флеботомистов, плохое соблюдение существующих рекомендаций и отсутствие стандартизации [9]. В литературе присутствуют рекомендации для повышения качества процедуры взятия крови, однако сама процедура крайне зависима от флеботомиста.

В качестве руководства по флеботомии во всем мире используются два ключевых документа: руководство H3-A6 «Процедуры для сбора диагностических образцов крови с помощью венопункции», изданное в 2007 г. Институтом клинико-лабораторных стандартов — CLSI [Clinical Laboratory Standards Institute. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H3- A6.] и руководство по взятию образцов крови, выпущенное Всемирной организацией здравоохранения в 2010 г. [WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy]. Данные руководства включают в себя многие процедуры и подробно описывают порядок проведения флеботомии, но вопрос применения их на практике остается открытым, так как необходима адап-

тация этих документов к особенностям системы здравоохранения отдельных государств [10]. Европейские страны используют общепринятые стандарты, однако в некоторых из них приняты руководящие принципы по флеботомии на национальном уровне. Согласно обзору Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины, рабочей группы по преаналитическому этапу (EFLM WG-PA) [8], только семь европейских стран имеют национальные рекомендации по флеботомии: Ирландия, Великобритания, Испания, Словения, Швеция, Италия и Хорватия. Основными причинами того, что страны не внедрили национальные руководящие принципы, по-видимому, является отсутствие времени или инициативы для выполнения этой работы или из-за внедрения других - главным образом CLSI - руководящих принципов [8].

Стандартизация процесса флеботомии важна, так как на данном этапе существует ряд факторов, способных существенно повлиять на результаты тестирования. Перед взятием образца крови кожу очищают и дезинфицируют спиртом. Если алкоголь не высыхает полностью перед венопункцией, он может случайно попасть в пробу крови. Это загрязнение может вызвать гемолиз или помешать измерению уровня этанола в крови [11]. Чтобы свести к минимуму влияние антисептиков, перед получением образцов крови кожа должна быть полностью сухой. Немаловажным фактором являются иглы для флеботомии. Одной из проблем, связанных с иглами, является гемолиз, который вызывает выделение гемоглобина и других внутриклеточных аналитов (например, калия, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, неорганического фосфата и магния) в сыворотку или плазму [12]. Эти аналиты будут ложно увеличены в образцах, тогда как альбумин, щелочная фосфатаза и натрий будут ложно снижены по причине разведения образцов. Свободный гемоглобин в сыворотке или плазме может помешать нескольким клиническим анализам, что приведет к неточным результатам или потребует повторного забора крови. Обнаружено, что иглы малого диаметра (25 калибра или менее) связаны со статистически значимым увеличением содержания калия и других аналитов в сыворотке крови вследствие гемолиза [12]. Более медленные скорости потока в иглах с меньшим отверстием также связаны с повышенной свертываемостью, окклюзией и вариациями результатов тестов [13]. Иглы большого диаметра (больше 19-го калибра) могут вызывать гемолиз из-за турбулентности, т. е. увеличения неламинарного кровотока [12]. Поэтому важно подбирать иглу по размеру вены; в большинстве условий сбора предпочтительны иглы 21-го калибра [11]. Компоненты металлической иглы (например, хром, железо, марганец и никель) могут загрязнять образцы крови и мешать последующим химическим реакциям или ложно повышать уровень металлов в крови [14].

Использование шприцев вместо вакуумных пробирок может существенно отразиться на качестве образцов крови, согласно исследовательским данным T.Ashavaid и соавт. [15] частота гемолиза в образцах, собранных с помощью шприцев, в 200 раз выше, чем в пробирках с вакуумом. Это связано с высокой нагрузкой на мембраны эритроцитов во время движения поршня шприца.

Выбор пробирки для взятия образцов. Исследования показали, что большая часть времени теста обусловлена факторами на преаналитическом этапе, вклю-

чая эффективность доставки образцов [16]. Одним из факторов является время свертывания крови, а для получения сыворотки (пробирки с активатором сгустка и разделением геля) требуется 30 мин для свертывания. Следовательно, чтобы сократить проблему времени свертывания, некоторые лаборатории используют образцы плазмы для тестирования. Однако известно, что плазма часто не является приемлемой альтернативой сыворотки [17]. Плазма имеет свой набор недостатков, например, проблему полного смешивания крови с антикоагулянтами, разницу в значениях результатов для некоторых аналитов при измерении в сыворотке и плазме (калий, лактатдегидрогеназа), что требует изменения референсных интервалов [18]. Также исследования стабильности аналитов имеют более высокий показатель в сыворотке, чем в плазме [19].

Пробирки для забора крови состоят из резиновых пробок, материалов стенок, разделительных гелей, активаторов сгустка, антикоагулянтов и поверхностно-активных веществ, которые могут влиять на результаты анализов.

Современные пробирки изготавливают из пластика, который обладает рядом преимуществ, сводя к минимуму выход биологически опасного материала вследствие разрушения пробирки, повышенной ударопрочностью, увеличивает допуск на скорость центрифугирования, уменьшая вес при транспортировке, облегчает утилизацию при сжигании и снижает затраты на утилизацию биологически опасных отходов. Однако пластиковые пробирки ограничены повышенной газопроницаемостью по сравнению со стеклянными пробирками [20].

Компоненты резиновых пробок потенциально могут загрязнять образцы крови и вызывать ошибки анализа, так как в производстве резиновых пробок используются некоторые металлы, такие как кальций, алюминий, магний и цинк. Другие потенциальные загрязнители, обнаруженные в резиновых пробках, включают серу, серо-содержащие ускорители вулканизации, жирные кислоты и пероксиды. [21] Таким образом, предпочтительнее заполнять пробирки до их назначенного объема и хранить в вертикальном положении, чтобы минимизировать выщелачивание из пробки и не концентрировать потенциальные загрязнители в небольших объемах образца.

Нанесение силиконовых или глицериновых смазок на пробки облегчает установку и удаление пробок из пробирок для сбора крови. Глицерин не следует использовать при измерении концентрации триглицеридов в крови, поскольку глицерин является компонентом анализа. Силиконизированные пробки являются предпочтительными, потому что силикон меньше влияет на точность анализов. Однако силикон на резиновых пробках может ложно повышать уровень ионизированного магния и общего трийодтиронина [22]. Таким образом, смазка-пробка должна рассматриваться как потенциальный источник ошибок в анализах клинической лабораторной диагностики.

Некоторые пробирки содержат разделительные гели, которые образуют барьер между сгустком и сывороткой во время центрифугирования. Разделительные гели заметно улучшают стабильность сывороточного и плазменного аналита, устраняя необходимость в аликвотировании сыворотки и облегчая хранение и транспортировку. На положение геля влияют контролируемые производителем переменные (удельный вес, предел текучести, вязкость, плотность и материал пробирки),

лабораторные условия (скорость центрифугирования, температура, условия ускорения и замедления, а также условия хранения) и факторы пациента (терапия гепарином, низкий гематокрит, повышенный белок плазмы, удельный вес) [23]. Преимуществами таких пробирок является простота использования, более короткое время обработки за счет активации сгустка. В идеале лабораторные результаты не должны зависеть от взаимодействия с разделительными гелями. Однако, несколько отчетов показывают влияние гелей на концентрацию аналитов. Объем образца, время хранения, температура и тип геля могут влиять на адсорбцию лекарств на геле [24]. Гидрофобные лекарственные средства, такие как фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, хинидин и лидокаин, могут адсорбироваться на гидрофобных разделительных гелях. Эта адсорбция может снизить концентрацию лекарственного средства в сыворотке на 20-50% через 24 ч при 4°C [25]. Концентрация прогестерона подвергается зависящему от времени снижению до 50% при хранении над разделительным гелем в течение 6 дней. [26]. Также капли геля и масла могут мешать пробозаборнику, частицы геля могут покрывать и изолировать электроды, тем самым изменяя электрический потенциал и измеряемые концентрации электролитов.

Как фактор влияния на стабильность аналитов рассматриваются и сурфактанты, т. е. вещества, улучшающие перемешивание образца, распределение активатора сгустка и предотвращающие адсорбцию белков, эритроцитов и тромбоцитов к стенкам пробирки. Согласно данным R.Bowen и соавт. [27], сурфактанты способны влиять на концентрацию ионизированного магния и лития, а также на концентрацию жирных кислот.

Кровь, собранная для анализа сыворотки, должна сворачиваться как можно быстрее и в полной мере, чтобы облегчить отделение сгустка во время центрифугирования. Если стеклянные поверхности активируют свертывание менее чем за 30 мин, то для пластиковых пробирок требуются активаторы сгустка. Стекло, кремнезем, каолин, бентонит используются в качестве активаторов через внутренний путь, который зависит от площади поверхности, а также активаторов сгустков в виде частиц, таких, как неорганические силикаты, которые относительно медленны (30–60 мин) [28]. Второй тип активатора сгустка активирует внешний путь, является биохимически активным и зависит от концентрации. Хотя эти активаторы сгустка работают быстро (10–20 мин), сгустки получаются желатиновые и не отделяются чисто. Таким образом, полученная сыворотка часто имеет худшее качество [28]. В исследованиях C.Wang и соавт. [29] сообщалось о влиянии активаторов сгустка на лабораторные исследования. Так, было показано, что кремнезем или кремнийорганическое поверхностно-активное вещество ложно повышают концентрацию лития, определенную ион-специфическим электродным анализатором, концентрация тестостерона также может повышаться при исследовании образцов в пробирках, содержащих активатор сгустка.

Когда плазма используется для диагностических анализов, необходимо позаботиться о выборе подходящего антикоагулянта. Наиболее часто используемые антикоагулянты в пробирках для сбора крови представляют собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), гепарин и цитрат. Антикоагулянты могут быть в жидком или твердом виде (порошкообразном, кристаллизованном или лиофилизированном) и должны добавляться в со-

ответствующих концентрациях для сохранения аналитов, чтобы предотвратить вмешательство в связывание или осаждение комплексов антиген-антитело. Калия ЭДТА (K₂EDTA) является широко используемым хелатирующим агентом, который связывает кальций и предотвращает образование сгустков. Это антикоагулянт выбора для проведения подсчета клеток крови (СВС). EDTA может связывать ионы металлов, такие как европий, который присутствует в некоторых реагентах для иммуноанализа, или цинк и магний, которые являются общими кофакторами для ферментов (например, щелочной фосфатазы), используемых в качестве реагентов для иммуноанализа [30]. Таким образом, соотношение крови к EDTA является критическим для оптимальных результатов теста.

Гепарин используется в сочетании с солями лития, натрия и аммония в качестве антикоагулянта. Растворы гепарина разбавляют образцы, поэтому в пробирках используются сухие соли гепарина. Гепарин может мешать измерению хлорида, потому что электроды хлорид-иона выбирают такие ионы, как гепарин, которые имеют энергию гидратации большую, чем хлорид [31]. При использовании гепарина также возможно ложное занижение уровня альбумина и значительно более высокая активность КФК и ГГТП при нарушении соотношения гепарин/образец. [32]

Таким образом, качество пробирок для сбора крови также является важным фактором для получения надежных результатов лабораторного тестирования. Высокое качество пробирок позволяет отчасти стандартизировать процесс забора крови.

Транспортировка и хранение образцов. Попытки определить стабильность аналитов на преаналитической стадии лабораторных исследований можно обнаружить в научных публикациях уже в 1954 г. [33]. Позже были сформулированы рекомендации ВОЗ [Quality of diagnostic samples. Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine] и CLSI [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline. Document H18-A4]. Однако, часто эти рекомендации трудно применять в повседневной практике, поскольку описанные времена стабильности аналитов часто несовместимы со временем, затрачиваемым на транспортировку образцов крови от места сбора в лабораторию. Таким образом, часто происходит задержка перед отделением плазмы от эритроцитов, что может также изменять стабильность аналитов.

Требования к условиям хранения и транспортировки образцов биоматериалов в клиническую лабораторию отражены в ГОСТ Р 53079.4 — 2008. Согласно данным требованиям: «Условия хранения образцов биоматериалов, взятых у пациентов, определяются стабильностью в этих условиях искомого аналита. Максимально допустимая нестабильность, выраженная в процентном отклонении результата после хранения от исходного уровня, не должна превышать половины размера общей ошибки определения, рассчитываемой из суммы биологической и аналитической вариации данного аналита. Максимально допустимое время хранения измеряется периодом времени, в течение которого в 95% образцов содержание аналита сохраняется на исходном уровне».

Критерии стабильности аналитов часто разнятся, например, ВОЗ сообщает, что стабильность калия и фосфата в цельной крови составляет менее 1 ч, однако есть исследования, рекомендуемые отделять сыворотку в первые 2 ч для этих аналитов [34]. Несмотря на имеющиеся публикации, встречается мнение о неполной информации о стабильности аналитов [19]. Иногда публикации имеют недостаточно большую выборку [35], также образцы центрифугируют, а затем разделяют на аликвоты и замораживают перед тестированием, что может внести смещение в результаты [36]. В исследованиях наблюдаемые изменения концентрации аналитов анализируются различными методами: t-критерий Стьюдента [37], дисперсионный анализ [38], тест Уилкоксона [39], изменение более 10% относительно базовых концентраций [36, 40] или из аналитического подхода SCL (significant change limits) [41], а также сочетание аналитических и биологических вариаций [42]. Таким образом, эти исследования дают значительно разные пределы стабильности аналитов.

Транспортировка биологических образцов также может быть источником ошибок на преаналитическом этапе лабораторного тестирования. Продолжающаяся централизация служб лабораторной медицины во всем мире способствует возникновению проблем, связанных с оптимальными условиями транспортировки образцов [43].

Транспортировка на большие расстояния авиатранспортом сопровождается некоторыми негативными факторами воздействия на пробы. Основное значение при такой перевозке будут играть изменение атмосферного давления и вибрация. Было установлено, что снижение давления до 600-200 мбар приводит к более высокому гемолизу образцов крови по сравнению с 1000 мбар (765 мм.рт.ст.). [44].

Использование пневмической транспортной системы (ПТС) первоначально сопровождалось проблемой, в основном связанной с возможным повреждением клеток крови из-за высоких ускоряющих и замедляющих сил. Однако эти проблемы были в основном преодолены так, что использование пневмопочты в настоящее время является обычным явлением во многих медицинских учреждениях по всему миру. Единственным недостатком остается потенциальное влияние высокоскоростной транспортировки на активацию тромбоцитов, в то время как о дополнительных проблемах качества образца сообщений в литературе нет [45]. Другой неотъемлемый и довольно очевидный недостаток ПТС представлен ограниченным диапазоном пространства, что делает эти системы пригодными только для доставки образцов на небольшое расстояние, чаще всего в пределах границ больницы.

Недавно появился новый способ доставки биологических образцов - дрон, также известный как беспилотный летательный аппарат (БПЛА). Международная организация гражданской авиации (ИКАО) в настоящее время классифицирует беспилотники по двум категориям: автономные БПЛА (управление автономно бортовыми компьютерами) и БПЛА с дистанционным управлением (управляемые пилотом-человеком на земле). Использование транспортных средств первого класса в настоящее время запрещено из-за правовых и имущественных вопросов, в то время как последний класс подлежит гражданскому регулированию в соответствии с ИКАО и согласно соответствующим национальным авиационным стандартам. Существуют исследования T.Amukele [46], показывающие приемлемость исполь-

зования БПЛА для доставки образцов в лабораторию, при этом влияния на точность широкого спектра клинической химии, гематологии и коагулологических тестов не обнаружено. Однако, на данный момент существуют большие риски использования БПЛА в связи с высокой аварийностью. Риск того, что люди будут ранены или даже подвергнуты биологическому загрязнению в результате столкновения с БПЛА, несущими пробирки с кровью, все еще слишком высок [47].

Влияние внутренних факторов на качество образцов на преаналитическом этапе

Гемолиз. Самым частым следствием ошибок на преаналитическом этапе является гемолиз образцов. Гемолиз обычно определяют, как повреждение или полное разрушение эритроцитов в крови. Этот патологический процесс условно подразделяют на две основные категории: гемолиз *in vivo*, когда эритроциты повреждаются из-за наличия гемолитических заболеваний, или гемолиз *in vitro* когда эритроциты повреждаются на любом этапе от сбора крови до анализа. В настоящее время гемолизированные образцы являются основной преаналитической проблемой в лабораторной диагностике, поскольку высвобождение гемоглобина и других внутриклеточных соединений в сыворотке или плазме может поставить под угрозу качество тестирования [48]. В литературе существуют противоречия относительно того, как лаборатория должна обращаться с гемолизированными образцами [49], но их автоматическая идентификация с использованием индекса гемолиза (НП) в настоящее время широко распространена. Превосходство данного подхода над традиционным визуальным осмотром центрифугированных образцов было описано Simundic A.M. и соавт. [50]. Также следует учитывать рекомендации производителя аналитических систем и реактивов относительно гемолизированных проб, по причине не одинаковых эффектов интерференции на различных анализаторах [51].

Липемия. В отличие от гемолиза, в новых публикациях липемия уделяется гораздо меньше внимания. Общая частота образцов липемии колеблется в пределах 0,5-2,5%, в зависимости от типа больницы и доли стационарных и амбулаторных образцов [52]. Липемия - это помутнение образца, вызванное накоплением частиц липопротеинов. Поскольку липопротеины различаются по размеру, не все классы вносят одинаковый вклад в мутность. Самые крупные частицы, хиломикроны, с размером 70-1000 нм, вносят наибольший вклад в возникновении мутности образца. Накопление мелких частиц, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) не приводит к липемии образцов [53]. Наиболее распространенной преаналитической причиной липемии является забор крови после еды. Накопление липопротеинов в образце пациента может влиять на измеряемые аналиты физическими и химическими взаимодействиями. Липемия может неспецифически вмешиваться в различные иммуноанализы. Липопротеины могут мешать реакции антиген-антитело, блокируя точки связывания на антителах. В зависимости от характера реакции, помехи могут вызывать как ложно повышенный, так и ложно уменьшенный результат [54]. Наиболее распространенным способом воздействия липемии на результаты лабораторных исследований является интерференция при спектрофотометрии. Частицы липопрот-

теина в образце могут поглощать свет. Количество поглощенного света обратно пропорционально длине волны и уменьшается от 300 до 700 нм, [55]. Поэтому методы, которые используют более низкие длины волн, больше подвержены влиянию липемии, поскольку поглощение является самым высоким в этой части спектра. Многие анализы клинической химии такие как: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаргатаминотрансфераза (АсАТ), глюкоза измеряются при длине волны 340 нм, и на большинство из этих методов сильно влияет липемия. Важно, что направление и степень помех будут отличаться при сравнении разных методов и аналитических систем для одного и того же параметра [56].

Иктеричность. Высокие концентрации билирубина в сыворотке или плазме могут вызывать помехи в анализах вблизи пика поглощения билирубина ~ 456 нм. Также билирубинемия может влиять на качество теста и химическим взаимодействием, например, с реакциями, катализируемыми пероксидазой. Наиболее широко опубликованные исследования посвящены влиянию интерференции билирубина в методах Яффе для измерения креатинина. [57]

Метаболизм клеток. Немаловажным фактором влияния на анализы в процессе хранения и транспортировки образцов становится метаболизм клеток крови.

Исследований о зависимости изменений уровня аналитов и количества/параметров клеток крови крайне мало. Однако, существуют современные исследования о метаболизме клеток крови. Так, например, активированные лимфоциты резко увеличивают энергетические потребности для поддержки метаболических процессов, необходимых для роста, пролиферации и эффекторной функции [58], а переход тромбоцитов из состояния покоя в активированное состояние требует кардинальных изменений в доступности АТФ. Тромбоциты обладают молекулярным механизмом, необходимым для генерации АТФ как в процессе гликолиза, так и окислительно-фосфорилирования [59].

Возраст пациента также играет роль фактора, влияющего на стабильность аналитов в пробах. Так, с возрастом происходит снижение внутриклеточного уровня окисления глюкозы во всех тканях организма. Среди возможных причин этого выделяют снижение физической активности, дисфункцию митохондрий, гормональные изменения (то есть снижение IGF-1 и DHEA), повышенный окислительный стресс и воспаление [60].

Выводы. Многие указанные выше внешние и внутренние факторы, оказывающие влияние на качество преаналитического этапа лабораторных исследований, изучены недостаточно и требуют дальнейшего изучения.

Для повышения качества преаналитического этапа лабораторных исследований требуется учитывать, как экзогенные, так и эндогенные факторы влияния на пробы во время преаналитического этапа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-9, 11-60 см. REFERENCES)

10. Ковалевская С. Н., Хоровская Л. А., Петрова Н. Г. Процедура флеботомии для клинических лабораторных исследований перспективы совершенствования преаналитического этапа лабораторного процесса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (8): 61-4.

REFERENCES

1. Raman G., Avendano E., Chen M. Update on Emerging Genetic Tests Currently Available for Clinical Use in Common Cancers, in Technology Assessment Report. Rockville, MD: *Agency for Healthcare Research and Quality*; 2013.
2. Rohr U., Binder C., Dieterle T., Giusti F., Messina C., & Toerien E. et al. The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report. *PLOS ONE*. 2016; 11(3).
3. 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). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015; 53(3).
4. Lippi G., Cadamuro J. Novel Opportunities for Improving the Quality of Preanalytical Phase. A Glimpse to the Future? *Journal of Medical Biochemistry*. 2017; 36(4): 293-300.
5. Simundic A. Preanalytical Phase – an updated review of the current evidence. *Biochemia Medica*. 2014; 6-6.
6. Steindel S. J., Howanitz P. J. Physician satisfaction and emergency department laboratory test turnaround time. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001; 125: 863–71.
7. Ialongo C., Bernardini S. Phlebotomy, a bridge between laboratory and patient. *Biochemia Medica*. 2016; 26(1): 17-33.
8. Simundic A., Cornes M., Grankvist K., Lippi G., Nybo M., Kovalevskaya S. et al. Survey of national guidelines, education and training on phlebotomy in 28 European countries: an original report by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) working group for the preanalytical phase (WG-PA). *Clin. Chem Lab. Med.* 2013; 51(8):1585-93.
9. Simundic A., Church S., Cornes M., Grankvist K., Lippi G., Nybo M. et al. Compliance of blood sampling procedures with the CLSI H3-A6 guidelines: An observational study by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) working group for the preanalytical phase (WG-PRE). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015; 53(9): 1321-31.
10. Kovalevskaya S. N., Khorovskaya L. A., Petrova N. G. The procedure of phlebotomy for clinical laboratory studies: perspectives of development of pre-analytical stage of laboratory process. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(8): 61-4. (in Russian)
11. Stankovic A., Smith S. Elevated Serum Potassium Values. *Pathology Patterns Reviews*. 2004; 121(1): 105-12.
12. Lippi G., Salvagno G., Montagnana M., Brocco G., Cesare Guidi G. Influence of the needle bore size used for collecting venous blood samples on routine clinical chemistry testing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2006; 44(8): 1009-14.
13. Prabhu S., Kazarian T., Hakobyan N., Jabbar F., Dunham T., Valentino I. Needles and needleless devices for infusion of anti-haemophilic factor concentrate: impact on protein structure and function. *Haemophilia*. 2006; 12(1): 58-61.
14. Cornelis R., Heinzow B., Herber R., Molin Christensen J., Poulsen O., Sabbioni E. et al. Sample Collection Guidelines for Trace Elements in Blood and Urine. *Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology*. 1996; 10(2): 103-27.
15. Ashavaid T., Dandekar S., Keny B., Bhambhawani V. Influence of blood specimen collection method on various preanalytical sample quality indicators. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2008; 23(2): 144-9.
16. Chung H. J., Lee W., Chun S., Park H. I., Min W. K. Analysis of turnaround time by subdividing three phases for outpatient chemistry specimens. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2009; 39(2): 144-9.
17. Miles R. Comparison of Serum and Heparinized Plasma Samples for Measurement of Chemistry Analytes. *Clinical Chemistry*. 2004; 50(9): 1704-6.
18. Er T., Tsai L., Jong Y., Chen B. Selected Analyte Values in Serum Versus Heparinized Plasma Using the SYNCHRON LX PRO Assay Methods/Instrument. *Laboratory Medicine*. 2006; 37(12): 731-2.
19. Oddo C., Lombard E., Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clinical Biochemistry*. 2012; 45(6): 464-9.

20. Kratz A., Stanganelli N., Van Cott E.M. A comparison of glass and plastic blood collection tubes for routine and specialized coagulation assays: a comprehensive study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130(1): 39–44.
21. Van den Ouweland, J., Church S. High Total Protein Impairs Appropriate Gel Barrier Formation in BD Vacutainer Blood Collection Tubes. *Clin. Chem.* 2007; 53(2): 364-5.
22. Bowen R. Effect of Blood Collection Tubes on Total Triiodothyronine and Other Laboratory Assays. *Clin. Chem.* 2005; 51(2): 424-33.
23. Spiritus T. (). Iodinated Contrast Media Interfere with Gel Barrier Formation in Plasma and Serum Separator Tubes. *Clin. Chem.* 2003; 49(7): 1187-9.
24. Berk S. False Reduction in Serum Methadone Concentrations by BD Vacutainer(R) Serum Separator Tubes (SSTTM). *Clin. Chem.* 2006; 52(10): 1972-4.
25. Dasgupta A. Yared M., Wells A. Time-Dependent Absorption of Therapeutic Drugs by the Gel of the Greiner Vacuette Blood Collection Tube. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2000; 22(4): 427-31.
26. Wilde C. Subject preparation, sample collection, and handling. In book: Wild D. The immunoassay. Handbook. CA: Elsevier; 2005: 443.
27. Bowen R., Hortin G., Csako G., Otañez O., Remaley A. Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. *Clin. Biochem.* 2010; 43(1-2): 4-25.
28. Dubrowny N.E., Harrop A.J. "Collection device", U.S. Patent No US 6,686,204 B2 February; 2004.
29. Wang C., Shiraishi S., Leung A., Baravarian S., Hull L., Goh V. et al. Validation of a testosterone and dihydrotestosterone liquid chromatography tandem mass spectrometry assay: Interference and comparison with established methods. *Steroids.* 2008; 73(13): 1345-52.
30. Jones A., Honour J. Unusual results from immunoassays and the role of the clinical endocrinologist. *Clinical Endocrinology.* 2006; 64(3): 234-44.
31. Rayana M., Burnett R., Covington A., D'Orazio P., Fogh-Andersen N., Jacobs E. et al. Recommendation for measuring and reporting chloride by ISEs in undiluted serum, plasma or blood: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC): IFCC Scientific Division, Committee on Point of Care Testing and Working Group on Selective Electrodes. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM).* 2006; 44(3): 346-52.
32. Lippi G., Avanzini P., Cosmai M., Aloe R., Ernst D. Incomplete filling of lithium heparin tubes affects the activity of creatine kinase and γ -glutamyltransferase. *British Journal Of Biomedical Science.* 2012; 69(2): 67-70.
33. Goodman J., Vincent J., Rosen I. Serum Potassium Changes in Blood Clots. *American Journal of Clinical Pathology.* 1954; 24(1): 111-3.
34. Foucher B, Pina G, Desjeux G, Prevosto JM, Chaulet JF, Cheminel V. Influence of temperature and delayed centrifugation: stability studies of 28 analytes currently analysed. *Ann. Biol.Clin. (Paris).* 2005; 63(1): 93-100.
35. Zwart S., Wolf M., Rogers A., Rodgers S. Gillman P., Hitchcox K. et al. Stability of analytes related to clinical chemistry and bone metabolism in blood specimens after delayed processing. *Clin. Biochem.* 2009; 42(9): 907-10.
36. Evans M., Livesey J., Ellis M., Yandle T. (). Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clin. Biochem.* 2001; 34(2): 107-12.
37. Ono T., Kitaguchi K., Takehara M., Shiiba M., Hayami K. Serum-constituents analyses: effect of duration and temperature of storage of clotted blood. *Clin. Chem.* 1981; 27(1): 35–8.
38. Imeri F., Herklotz R., Risch L., Arbetsleitner C., Zerlauth M., Risch G., Huber A. Stability of hematological analytes depends on the hematology analyser used: A stability study with Bayer Advia 120, Beckman Coulter LH 750 and Sysmex XE 2100. *Clinica Chimica Acta.* 2008; 397(1-2): 68-71.
39. Parent X., Alenabi F., Brignon P., Souberbielle J.C. Delayed measurement of PTH in patients with CKD: storage of the primary tube in the dialysis unit, which temperature, which kind of tube? *Nephrol Ther.* 2009; 5(1): 34–40.
40. Jane Ellis M., Livesey J., Evans M. Hormone stability in human whole blood. *Clin. Biochem.* 2003; 36(2): 109-12.
41. Boyanton B.L., Blick K.E. Stability studies of twenty-four analytes in human plasma and serum. *Clin. Chem.* 2002; 48(12): 2242–7.
42. Zhang D.J., Elswick R.K., Miller W.G., Bailey J.L. Effect of serum-clot contact time on clinical chemistry laboratory results. *Clin. Chem.* 1998; 44(6):1325–33.
43. Lippi G., Simundic A. Laboratory networking and sample quality: a still relevant issue for patient safety. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2012; 50(10): 1703-5.
44. Klose T., Borchert H., Pruss A., Roth W., Bohnen H., Putzker M. Current concepts for quality assured long-distance transport of temperature-sensitive red blood cell concentrates. *Vox Sanguinis.* 2010; 99(1): 44-53.
45. Pupek A., Matthewson B., Whitman E., Fullarton R., Chen Y. Comparison of pneumatic tube system with manual transport for routine chemistry, hematology, coagulation and blood gas tests. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM),* 2017; 55(10): 1537-44.
46. Amukele T., Sokoll L., Pepper D., Howard D., Street J. Can Unmanned Aerial Systems (Drones) Be Used for the Routine Transport of Chemistry, Hematology, and Coagulation Laboratory Specimens? *PLoS One.* 2015; 10(7).
47. Drone Crash Database.URL: <http://dronewars.net/drone-crash-database/> (Last access: 26. 11. 2019).
48. Cadamuro J., Wiedemann H., Mrazek C., Felder T., Oberkofler H., Fiedler G., Haschke-Becher E. The economic burden of hemolysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015; 53(11): 285-8.
49. Lippi G., Cervellini G., Plebani M. Reporting altered test results in hemolyzed samples: is the cure worse than the disease? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 26;55(8): 1112-4.
50. Simundic A., Nikolac N., Ivankovic V., Ferenc-Ruzic D., Magdic B., Kvaternik M., Topic E. Comparison of visual vs. automated detection of lipemic, icteric and hemolyzed specimens: can we rely on a human eye?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2009; 47(11): 1361-5.
51. Nordic Hemolysis project 2014. URL: <http://doc.noklus.no/handler.ashx?r=nkk&id=Preanalytiske%20EKV-program%202014%20Nordic%20Hemolysis%20project%202014.pdf> (last access: 26.11.2019)
52. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochimica Medica.* 2014; 15;24(1): 57-67.
53. Garvey W., Kwon S., Zheng D., Shaughnessy S., Wallace P., Hutto A. et al. Effects of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes on Lipoprotein Subclass Particle Size and Concentration Determined by Nuclear Magnetic Resonance. *Diabetes.* 2003; 52(2), 453-62.
54. Schiettecatte J., Anckaert E., Smits J. Interferences in Immunoassays, 2012. URL: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-immunoassay-technology/interference-in-immunoassays> (last access: 26.11.2019)
55. Lippiatt C. Endogenous interferences in laboratory tests: icteric, lipaemic and turbid samples. *Annals Of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2016; 53(4): 519-20.
56. Nikolac N., Simundic A., Miksa M., Lima-Oliveira G., Salvagno G., Caruso B., Guidi G. (). Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference — An urgent call for standardization. *Clinica Chimica Acta.* 2013; 426: 33-40.
57. Dimeski G., McWhinney B., Jones B., Mason R., Carter A. Extent of bilirubin interference with Beckman creatinine methods. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2008; 45(1): 91-2.
58. MacIver N., Jacobs S., Wieman H., Wofford J., Coloff J., Rathmell J. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *Journal of Leukocyte Biology.* 2008; 84(4): 949-57.
59. Aibibula M., Naseem K., Sturmey R. Glucose metabolism and metabolic flexibility in blood platelets. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis.* 2018; 16(11): 2300-14.
60. Kalyani, R., & Egan, J. Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Aging. *Endocrinology And Metabolism Clinics of North America.* 2013; 42(2): 333-47.