

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА
РОССИИ

На правах рукописи

КЛИМЕНКОВА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА
ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОМ ЭТАПЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДЕКСА
ГЕМОЛИЗА

14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Т. В. ВАВИЛОВА

Санкт-Петербург - 2019 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|----------|---|----|
| | ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. | ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | |
| 1.1. | Безопасность пациента в лабораторной диагностике | 13 |
| 1.2. | Индикаторы качества и их роль в обеспечении лабораторной безопасности пациента | 16 |
| 1.3. | Проблемы гармонизации измерения индекса гемолиза | 29 |
| 1.4. | Механизмы влияния свободного гемоглобина на результаты лабораторных исследований | 39 |
| 1.5. | Управление гемолизированными образцами, поступающими в лабораторию | 42 |
| ГЛАВА 2. | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | |
| 2.1. | Характеристика исследуемых групп | 41 |
| 2.2. | Материал исследования | 46 |
| 2.3. | Подготовка материала для исследования | 49 |
| 2.4. | Определение индекса гемолиза на автоматических биохимических анализаторах | 50 |
| 2.5. | Критерии отнесения образца сыворотки крови к гемолизированному | 50 |
| 2.6. | Стоимость лабораторных услуг в соответствии с генеральными тарифными соглашениями территориального фонда обязательного медицинского страхования | 52 |
| 2.7. | Статистическая обработка результатов | 52 |
| ГЛАВА 3. | РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ | |
| 3.1. | Критерии выбора дискриминационного значения индекса гемолиза | 53 |
| 3.2. | Оценка качества преаналитического этапа в зависимости от критерия выбора дискриминационного значения индекса гемолиза | 56 |

| | | |
|--------|--|-----------|
| 3.3. | Определение возможности применения индекса гемолиза образцов сыворотки крови детей в возрасте до 18 лет, как инструмента объективной оценки качества на преаналитическом этапе лабораторных исследований | 60 |
| 3.4. | Результаты внедрения индекса гемолиза в лабораторную информационную систему (ЛИС) | 68 |
| 3.5. | Определение клинического значения применения индекса гемолиза для оценки образцов сыворотки крови, поступивших в лабораторию, на примере исследований аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы | 69 |
| 3.6. | Определение процента гемолизированных образцов как инструмент в системе непрерывного управления качеством флеботомии | 74 |
| 3.7. | Оценка экономической эффективности определения индекса гемолиза в образцах с гемолизом | 81 |
| 3.7.1. | Сравнение визуального и автоматизированного обнаружения гемолизированных образцов сыворотки крови, поступивших в лабораторию. | 81 |
| 3.7.2. | Сокращение финансовых затрат при проведении лабораторных исследований в образцах сыворотки крови с гемолизом с использованием алгоритма, основанного на расчете величины критической разницы, на примере измерения АЛТ и АСТ | 87 |
| | ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 91 |
| | ВЫВОДЫ | 95 |
| | ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 96 |
| | ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 97 |
| | СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 98 |
| | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 99 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Россия является полноправным членом Всемирного альянса за безопасность пациентов, созданного в 2004 году по инициативе ВОЗ [3]. Признано, что лабораторная медицина – одна из важных составляющих мировой системы обеспечения безопасности пациентов, а своевременные и точные результаты лабораторных исследований служат краеугольным камнем эффективной диагностики и лечения [46]. Под безопасностью пациента в области лабораторной диагностики подразумевается получение достоверной информации, которая зависит от степени влияния на этапах лабораторного процесса факторов, отклоняющих значение результата исследования аналитической пробы от истинного значения исследуемой величины в организме пациента [9]. Ключевое значение имеет достоверность информации, поскольку только достоверные сведения отражают истинное состояние процессов, происходящих в организме пациента, и поэтому могут служить надежным основанием для клинических решений, поэтому, результат анализа, неправильно отражающий состояние пациента или неправильно интерпретированный, может стать основой ошибочного диагностического решения врача и проведения несоответствующих лечебных мер, что представляет потенциальную или непосредственную опасность для пациента [7]. Поэтому проведение оценки качества лабораторных исследований важно для выявления лабораторных ошибок [32].

Достижения интенсивно развивающейся лабораторной индустрии и внедрение в рутинную работу автоматических аналитических систем значительно снизили количество ошибок на аналитическом этапе до 7-13 % и позволили проводить достоверную оценку качества образцов сыворотки крови, поступающих в лабораторию [65, 83]. Тем не менее, улучшение качества только на аналитическом этапе не обеспечивает получение достоверного результата

лабораторных исследований [77]. И связано это с тем, что доля причин ошибок на преаналитическом этапе остается высокой и составляет 46-68 % [83].

Как известно, присутствие экзогенных и эндогенных веществ, как факторов интерференции, является широко распространенной проблемой преаналитического этапа. К наиболее распространенным эндогенным факторам интерференции относятся свободный гемоглобин. Визуальный подход к оценке присутствия гемоглобина в пробе сыворотки имеет ряд существенных ограничений в силу своей субъективности, недостоверности и трудоемкости метода [37]. Современные аналитические системы обеспечивают количественное измерение концентрации свободного гемоглобина в сыворотке с представлением результата измерений в виде индекса гемолиза (hemolysis index, HI). HI – это показатель, соответствующий определенной концентрации свободного гемоглобина в образце сыворотки крови, выраженной в мг/дл, г/л или условных единицах. Его измерение позволяет объективно оценить влияние гемолиза на достоверность результата лабораторного исследования. В настоящее время создание крупных централизованных лабораторий с автоматизированным высокотехнологичным оборудованием затрудняет проводить визуальную оценку образцов сыворотки крови, поступающих в лабораторию, поэтому внедрение HI в лабораторную практику позволит дифференцировать пробы, имеющие высокую концентрацию свободного гемоглобина, исключить их из анализа, повторить взятие биологического материала и впоследствии получить достоверный результат исследований, а следовательно, повысить лабораторную безопасность пациента. Известно, что степень влияния гемолиза на достоверность результата лабораторного исследования зависит не только от концентрации гемоглобина в образце сыворотки крови, но так же и от концентрации определяемого аналита, от компонентов реагента производителя, от метода определения, аналитического оборудования и клинической составляющей, лежащей в основе заболевания пациента [62; 69]. В гемолизированных образцах отмечается увеличение концентрации АСТ, АЛТ, калия, КФК-МВ и снижение уровня ГГТП, ЩФ [6]. Согласно протоколу CLSI EP07-A22nd, 2005 каждый производитель

аналитических систем определяет ту концентрацию свободного гемоглобина, которая отклоняет результат исследуемого аналита на 10 % от исходного значения. Эти сведения отражены в каждой инструкции набора реагента, используемого в лаборатории, в разделе «Интерференция».

Повышение внимания к обеспечению качества на преаналитическом этапе реализовалось в создании в 2008 году рабочей группы Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) под названием «Лабораторные ошибки и безопасность пациента» (Laboratory Errors and Patient Safety Working Group, WG-LEPS), основной задачей которой был определён выбор наилучших стратегий для повышения лабораторной безопасности пациентов. Членами WG-LEPS были предложены индикаторы качества, выраженные в количественных показателях, позволяющие определить критические процессы на преаналитическом, аналитическом, постаналитическом этапах, которые следует рассматривать, как инструменты управления качеством [86]. К наиболее значимому индикатору качества преаналитического этапа относится доля гемолизированных образцов — показатель, сообщаемый как процент проб с гемолизом относительно общего числа образцов, поступающих в лабораторию для исследований. При этом, по мнению экспертов, доля гемолизированных образцов может быть рассчитана как на основании визуальной оценки гемолизированных образцов, так и на основании $HI > 50$ мг/дл, измеренного в образцах сыворотки крови. Данный индикатор качества является наиболее важным показателем выстраивания системы управления качеством на преаналитическом этапе [10].

Однако, управление качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе с использованием индекса гемолиза имеет ряд нерешенных проблем, связанных с организацией такого управления, в том числе в педиатрической практике, интеграцией его в лабораторную информационную систему (ЛИС) с целью автоматизированного измерения HI во всех образцах сыворотки крови, поступающих в лабораторию, определением клинического

значения и формирование целостной модели управления с использованием HI. Не разработаны алгоритм использования и экономическое обоснование сквозного автоматического определения HI во всех пробах крови, поступающих в лабораторию. Анализ этих проблем и обоснование организационных действий является актуальной задачей, решение которой связано, в первую очередь, с достоверностью результатов лабораторных исследований и лабораторной безопасностью пациента.

Степень разработанности темы исследования

Имеющиеся в литературе данные о выборе дискриминационного значения HI, позволяющего отнести образец к гемолизированному, достаточно противоречивы. Первый критерий отнесения образца к гемолизированному был предложен WG-LEPS и ориентирован на содержание свободного гемоглобина в сыворотке крови более 50 мг/дл ($HI > 50$) [70]. Для аналитического оборудования с высокой аналитической чувствительностью был предложен второй, более жесткий критерий отнесения образца к гемолизированному с содержанием свободного гемоглобина 15-50 мг/дл ($HI 15-50$) [90; 10]. Поэтому в настоящее время существует потребность в определении дискриминационного значения индекса гемолиза, который позволит отнести образец к гемолизированному.

Проведенный нами анализ литературы показал отсутствие данных по организации управления качеством лабораторных исследований с помощью определения HI в образцах сыворотки крови как у взрослых, так и детей.

На сегодняшний день в литературе упоминается о минимальных затратах на внедрение HI в практическую деятельность лаборатории [61], но анализ финансовых затрат сравнения визуального и автоматизированного подхода в оценке гемолизированных образцов сыворотки крови, а так же выполнение повторного исследования аналита, рекомендованного лабораторией с учетом референтного интервала и расчетом величины критической разницы (RCV) в гемолизированном образце сыворотки крови, не проводился.

Цель исследования

Разработать модель управления качеством лабораторных исследований на основе применения индекса гемолиза для обеспечения лабораторной безопасности пациента во взрослом и детском возрасте.

Задачи исследования

1. Обосновать выбор уровня индекса гемолиза, измеренного на автоматических биохимических анализаторах в сыворотке крови, в качестве критерия отнесения пробы к гемолизированной.

2. Определить возможность применения индекса гемолиза, измеренного в образцах сыворотки крови детей и взрослых, как инструмента объективной оценки качества преаналитического этапа лабораторных исследований.

3. Сформировать модель управления качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе с использованием алгоритма работы с гемолизированными образцами, поступающими в лабораторию.

4. На примере исследований аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы определить клиническое значение применения индекса гемолиза для оценки качества образцов сыворотки крови, поступивших в лабораторию.

5. Оценить экономическую эффективность определения индекса гемолиза в образцах сыворотки крови с последующим использованием алгоритма работы с гемолизированными образцами.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

1. Впервые предложен универсальный количественный уровень индекса гемолиза как критерий отнесения образца сыворотки крови к гемолизированному при проведении биохимических исследований с учетом перечня аналитов, выполняемых в лаборатории, позволяющий обеспечить лабораторную безопасность пациента.

2. Впервые доказано, что индикатор качества преаналитического этапа, выраженный как процент гемолизированных образцов, определенных с помощью индекса гемолиза, является значимым в оценке качества биоматериала, полученного от взрослых пациентов и детей.

3. Впервые сформирована модель управления качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе на основе автоматического измерения индекса гемолиза на биохимических анализаторах, разработан алгоритм работы с образцами сыворотки крови, поступающими в лабораторию, с использованием величины критической разницы (Reference Change Value, RCV), позволяющей принимать решение о валидации полученных значений и повторном измерении аналита с учетом лабораторной безопасности пациента.

4. Впервые показано, что автоматизированное измерение индекса гемолиза в образцах крови взрослых и детей, позволяет повысить лабораторную безопасность пациентов и снизить финансовые затраты при проведении лабораторных исследований.

Практическая значимость

Внедрение в практику разработанной модели организации управления качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе позволит обеспечить достоверность результатов и лабораторную безопасность пациентов, снизив риск получения сомнительных результатов.

Применение индикатора качества «Отношение числа образцов с гемолизом к общему числу образцов, предназначенных для биохимических исследований и выраженное в процентах» позволит объективно судить о качестве работы медицинских сестер на этапе взятия венозной крови, а так же оценить эффективность обучающих программ по улучшению качества взятия крови.

Внедрение автоматизированного измерения индекса гемолиза на автоматических анализаторах и интеграция его в ЛИС позволяет отказаться от визуального подхода к оценке качества поступающих образцов сыворотки крови с гемолизом, что существенно снижает затраты на повторные исследования.

Результаты данного исследования рекомендуется использовать в учебно-педагогическом процессе при рассмотрении индикаторов качества и в клиничко – диагностических лабораториях, использующих автоматическое измерение индекса гемолиза на биохимических анализаторах.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели научной работы были использованы анализ литературы, лабораторное исследование образцов сыворотки крови пациентов и современные методы статистической обработки полученных данных (непараметрические критерии сравнения групп и определения связей). Все лабораторные исследования были выполнены на высокотехнологичном аналитическом оборудовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Величина индекса гемолиза, как критерий отнесения образца сыворотки крови взрослых и детей к гемолизированной, устанавливается в лаборатории в зависимости от перечня выполняемых тестов.

2. Доля гемолизированных образцов сыворотки крови взрослых и детей, поступающих для биохимических исследований в лабораторию, является эффективным инструментом в системе непрерывного управления качеством на преаналитическом этапе лабораторных исследований.

3. Использование модели управления качеством лабораторных исследований, включающей автоматизированное измерение индекса гемолиза на биохимических анализаторах, алгоритм работы с гемолизированными образцами на основе расчета величины критической разницы результатов исследований, позволяет повысить лабораторную безопасность пациента и снизить финансовые затраты при выполнении биохимических исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, достаточным количеством проведенных исследований индекса гемолиза и адекватным статистическим анализом полученных данных. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, репрезентативны по количеству и могли использоваться для решения поставленных задач.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на XIX Всероссийской научно-практической конференция «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» (Москва, 2014), на семинаре для врачей клинической лабораторной диагностики (Ярославль, 2014), на VII Всероссийской научно-практической конференции, (Москва, 2014), на семинаре для врачей клинической лабораторной диагностики «Выбор оптимальной диагностики-краткий путь к эффективному лечению», (Казань, 2014), на Научно-практической конференции, посвященной 20-летию Консультативно-диагностического центра для детей (Санкт-Петербург, 2016), на VII межрегиональной научно-практической конференции для специалистов по лабораторной диагностике и микробиологов ПФО (Нижний Новгород, 2017).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы используются в практической деятельности СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» и учебном процессе кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра им. В. А. Алмазова».

Личный вклад автора

Диссертант лично участвовала в планировании и организации работы, разработала положения, задачи, дизайн исследования. Автор лично выполняла

исследования индекса гемолиза в образцах сыворотки крови, поступивших в лабораторию. Все материалы, представленные в диссертационном исследовании, получены, обобщены, статистически обработаны и проанализированы автором лично.

Публикации результатов исследования

По материала диссертационной работы опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 14.03.10.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 15 рисунками, 1 схема. Библиография включает 98 источников, из них 17 отечественных, 81- зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Безопасность пациента в лабораторной диагностике

В 2004 году по инициативе ВОЗ был создан Всемирный альянс с целью решения вопросов в области безопасности пациентов в мировом масштабе и Россия в 2006 году стала ее полноправным членом [3]. По данным ВОЗ, в сферах деятельности с повышенным риском уровень безопасности намного выше, чем в здравоохранении. Так, при воздушном перелёте лишь один человек из миллиона подвергается риску нанесения ему вреда, в то время как такому риску при получении медицинской помощи подвергается один из 300 пациентов [1]. По словам руководителя данной организации сэра Лайэм Дональдсона «...внимание к ошибкам в лабораторной медицине является важным элементом международной повестки дня по обеспечению безопасности пациентов». Клиническая безопасность пациента определяется правильной и своевременной диагностикой патологии и применением адекватных лечебных мероприятий (при минимальных побочных действиях) с целью достижения благополучного исхода случая заболевания [9]. Целью клинических рекомендаций «Обеспечение клинической безопасности получения и применения лабораторной информации», утвержденные 1 октября 2013 г профильной комиссии Минздрава России по клинической лабораторной диагностике явилось обеспечение безопасности пациента при проведении его обследования с помощью лабораторных методов исследования и при использовании полученной лабораторной информации в процессе установления диагноза болезни, осуществления лечебных мер, мониторинга и прогнозирования состояния [7]. Под безопасностью пациента в области лабораторной диагностики подразумевается получение достоверной информации, которая зависит от степени влияния на этапах лабораторного процесса факторов, отклоняющих значение результата исследования аналитической пробы от истинного значения исследуемой величины в организме пациента [9]. Ключевое значение имеет достоверность информации, поскольку

только достоверные сведения отражают истинное состояние процессов, происходящих в организме пациента, и поэтому могут служить надежным основанием для клинических решений, поэтому, результат анализа, неправильно отражающий состояние пациента или неправильно интерпретированный, может стать основой ошибочного диагностического решения врача и проведения несоответствующих лечебных мер, что представляет потенциальную или непосредственную опасность для пациента [7]. Риск причинения вреда пациенту, связанный с любыми диагностическими и лечебными действиями, может быть прямым (последствия неправильно выполненной пункции вены или артерии для взятия венозной или артериальной крови с возникновением кровоизлияний, тромбов или микробного загрязнения вследствие использования недостаточно стерилизованных игл, шприцев и других материалов) или косвенным (затрагивает последствия для пациента, вытекающие из клинического применения результата лабораторного исследования, неправильно характеризующего состояние этого пациента [9]. Степень риска при этом зависит от потенциальной опасности неблагоприятного исхода диагностируемой патологии и диагностической значимости данного лабораторного теста. В соответствии с п.8 ГОСТ Р 56395-2015 менеджер по качеству в лаборатории должен установить и поддерживать процессы, связанные с определением и оцениванием рисков в области безопасности пациента, управлять этими рисками и мониторировать результативность управления [5]. Поэтому проведение оценки качества лабораторных исследований важно для выявления лабораторных ошибок [32]. Но ответом на экономические вызовы в нашей стране стало сокращение расходов федерального бюджета по разделу «Здравоохранение» на 89,8 млрд. рублей по сравнению с 2014 годом [12]. При этом, по мнению министра здравоохранения РФ В. И. Скворцовой, расходы на закупку реактивов для лабораторных исследований могут быть снижены на 25 % [14]. В связи с этим, в условиях ограниченного финансирования отрасли, оптимизация лабораторных услуг может быть реализована безболезненно для пациентов, а снижение затрат будет достигаться, в том числе, за счёт повышения эффективности управления производственными

ресурсами [4]. Достижения интенсивно развивающейся лабораторной индустрии и внедрение в рутинную работу автоматических аналитических систем позволили значительно снизить количество ошибок на аналитическом этапе [65]. Тому подтверждение, что современные аналитические системы снизили число аналитических ошибок с 20 - 300 тысяч на млн измерений до 447 случаев на млн [77]. В последние десятилетия были разработаны и внедрены для эффективного управления качеством лабораторных исследований такие аналитические процедуры как: внутрилабораторный контроль качества (ВКК), программы внешней оценки качества (ВОК) [85]. Данные процедуры позволяют провести межлабораторное сравнение, основанное на получении объективных результатов измерений контрольного материала. Тем не менее, улучшение качества только на аналитическом этапе не обеспечивает получение достоверного результата лабораторных исследований [77]. И связано это с тем, что доля причин ошибок на преаналитическом этапе остается высокой и составляет 46-68 % [83]. В работах М. Plebani (1997, 2007) было показано, что в течение десятилетия остается неизменным распределение доли причин ошибок в соответствии с этапами лабораторного исследования — более 60% причин формируется на преаналитическом этапе. Это привело к тому, что 74% лабораторных ошибок не повлияли на исход лечения пациентов, 19% - привели к увеличению расходов и/или дополнительным обследованиям, а 6,4% лабораторных ошибок стали причиной несоответствующих и необоснованных изменений в терапии [22, 71]. Наиболее часто встречающимися ошибками, возникающие на преаналитическом этапе, являются: недостаточный объем биоматериала для исследований (13 %), неправильная маркировка образца (9 %), неправильный выбор типа вакуумной пробирки (8 %), ошибка запроса теста (7 %) и оставшиеся 18 % включают поступление образцов с гемолизом, неправильный выбор антикоагулянта, образцы со сгустками [83].

1.2 Индикаторы качества и их роль в обеспечении лабораторной безопасности пациента

Мониторинг качества медицинской помощи невозможен без использования клинических показателей, которые напрямую зависят от показателей качества лабораторных исследований [66]. Повышение внимания к обеспечению качества не только в клинической медицине, но и на всех этапах лабораторного процесса реализовалось в создании рабочей группы Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) под названием «Лабораторные ошибки и безопасность пациента» (Laboratory Errors and Patient Safety Working Group, WG LEPS) [86, 45]. В 2008 году IFCC впервые представила WG LEPS, основной задачей, которой определён выбор наилучших стратегий для повышения лабораторной безопасности пациентов. Членами WG LEPS были предложены индикаторы качества, которые следует рассматривать, как инструменты управления качеством, выраженные в количественных показателях [86]. Главными критериями выбора индикаторов качества, по мнению экспертов, послужило:

1. Значимость и применимость для широкого круга лабораторий на международном уровне;
2. Научная обоснованность с акцентом на этапы лабораторной диагностики, оказывающие влияние на качество оказываемой услуги;
3. Доступность данных;
4. Своевременность и возможность использования в качестве инструмента для улучшения качества лабораторных исследований [85].

Впервые определение «индикаторы качества» встречается в новой версии ISO 15189:2012 «Medical laboratories. Requirements for quality and competence» (ИСО 15189:2012 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»). Этот документ был переведен и введен в действие 27 апреля 2015 г в Российской Федерации под названием ГОСТ Р ИСО 15189 - 2015

«Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности». Согласно пункту 4.14.7 данного стандарта «индикатор качества (quality indicator): Мера степени, с которой совокупность присущих характеристик удовлетворяет требованиям. Мера может быть выражена, как процент достигнутого (процент в пределах установленных требований), процент дефектов (процент вне установленных требований), дефекты на миллион случаев или в шкале шесть сигма. Индикаторы качества могут измерять степень соответствия организации потребностям и требованиям пользователей и качество всех операционных процессов». Но для практических нужд видится более полезным использовать определение, данное членами рабочей группы IFCC WG – LEPS, под которым подразумевается, что индикаторы качества представляют собой базовый инструмент, который позволяет пользователям количественно оценить качество выбранных элементов путем сравнения с определенными критериями [74]. Они помогают устанавливать приоритеты и выявлять риски возникновения ошибок, а так же осуществлять оценку качества исследований с течением времени как внутри самой лаборатории, так и проводить межлабораторные сравнения [66].

И впервые в 2008 году рабочей группой IFCC WG – LEPS с целью снижения лабораторных ошибок на всех этапах общего процесса тестирования (total testing process (ТТР)) было предложено 25 индикаторов качества, 16 из которых охватывали преаналитический этап, 4 – аналитический и 5 – постаналитический этапы исследований [86]. В основу их создания было положено три основных принципа:

1. Обеспечить безопасность пациента;
2. Соответствовать требованиям международного стандарта ISO 15189:2012;
3. Охватить все этапы общего процесса тестирования.

По мнению рабочей группы IFCC WG - LEPS, применение индикаторов качества в лаборатории не должно зависеть ни от размера, ни от собственности медицинской организации, ни от сложности выполняемых исследований, ни от квалификации персонала. Накопленные результаты показали, что индикаторы качества могут быть использованы как инструмент для оценки и мониторинга

всех процессов на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах. Они позволяют выявить риски, ведущие к появлению ошибок, которые могут оказать негативное влияние на безопасность пациента [85, 74]. И в 2013 году рабочей группой IFCC WG – LEPS была предложена модель индикаторов качества (A model of quality indicators (MQI)), включающая 56 индикаторов качества, из которых 34 служат для оценки качества на преаналитическом этапе, 7 – на аналитическом и 15 – на постаналитических этапах [72]. Те лаборатории, которые решили принять участие в апробации применения индикаторов качества в своей работе, IFCC WG - LEPS предложила модель с указанием интервала времени сбора данных. Сформированные отчеты лаборатории предоставляли IFCC WG - LEPS в электронном виде. По окончании сбора данных стало очевидно, что нет необходимости использовать все индикаторы качества из предложенной модели. Таким образом, каждая лаборатория должна определить перечень тех индикаторов качества, которые помогут выявить критические процессы на всех этапах лабораторного тестирования. Это позволит сократить время и усилия необходимые для сбора данных, а так же предупредить появление ошибок, оказывающих влияние на достоверность лабораторных исследований.

В соответствии со стандартом ГОСТ Р ИСО 15189-2015 п. 4.14.7 работа с индикаторами качества должна в себя включать установление целей, методологии, интерпретацию, полученных результатов, пределы, запланированные действия и продолжительность измерения. Они должны периодически пересматриваться для того, чтобы обеспечить их постоянную пригодность, а так же повысить безопасности пациентов путем своевременного выявления и осуществления эффективных корректирующих действий [84]. Но, к сожалению, на сегодняшний день отсутствуют универсальные индикаторы качества, единая терминология и четкая последовательность их использования в оценке качества лабораторной деятельности [70, 81]. 24 октября 2014 г в городе Падуа, Италия была проведена консенсусная конференции, на которой решался вопрос разработки «дорожной карты» для гармонизации применения индикаторов качества [70]. Итогом работы данной конференции стало предварительное

соглашение, в котором сформирован перечень индикаторов качества, представленный рабочей группой IFCC WG LEPS, в качестве средства гармонизации всех этапов лабораторного тестирования. Индикаторы были разделены на 4 группы: первая – обязательные (mandatory); вторая – важные (important); третья – рекомендуемые (suggested); 4 - ценные (valuable) по степени важности их внедрения для оценки качества лабораторного процесса. Данные группы отражены в таблице 1.

Категория «обязательных» индикаторов качества должна гарантировать, что наиболее важные лабораторные процессы, которые связаны с высоким риском ошибок, приводящие к потенциально негативным клиническим исходам, находятся под контролем персонала [70]. Индикаторы качества, которые определены как «важные» должны быть реализованы в лаборатории, когда все "обязательные" уже применяются. Данный подход аналогичен и для индикаторов из категории «желательные» и «ценные».

Таблица 1

Индикаторы качества для лабораторной медицины, предложенные рабочей группой IFCC под руководством Plebani M. [70].

| Преаналитические процессы. Приоритетность 1. | |
|---|---|
| Индикатор качества | Определение ИК |
| Ошибки в идентификации | <p>Образцы предположительно от других пациентов:</p> <p>a) процент “количество неверно идентифицированных запросов на исследование/общее количество запросов”</p> <p>b) процент “количество неверно идентифицированных образцов(проб)/общее количество образцов(проб)”</p> <p>c) процент “количество образцов(проб) изначально поставленных с менее чем 2-мя идентификаторами /общее количество образцов (проб)”</p> <p>d) процент “количество немаркированных образцов (проб) /общее количество образцов (проб)”</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| Ошибки в записи назначений | <p>a) Процент "Количество амбулаторных запросов с ошибками в записи данных (в название теста) / Общее число амбулаторных запросов"</p> <p>b) Процент "Количество амбулаторных запросов с ошибками в записи данных (пропущен тест) / Общее число амбулаторных запросов"</p> <p>c) Процент "Количество амбулаторных запросов с ошибками в записи данных (добавлен тест) / Общее число амбулаторных запросов"</p> <p>d) Процент "Количество стационарных запросов с ошибками в записи данных (в название теста) / Общее число стационарных запросов"</p> <p>e) Процент "Количество стационарных запросов с ошибками в записи данных (пропущен тест) / Общее число стационарных запросов"</p> <p>f) Процент "Количество стационарных запросов с ошибками в записи данных (добавлен тест) / Общее число стационарных запросов"</p> |
| Неправильный тип образца | <p>a) Процент "Количество образцов неправильных или несоответствующего типа (например, цельная кровь вместо плазмы) / Общее число образцов"</p> <p>б) Процент "Количество образцов, собранных в несоответствующие контейнеры / общее число образцов"</p> |
| Неверный уровень заполнения | <p>a) Процент "Количество образцов с недостаточным объемом образца / Общее число образцов"</p> <p>б) Процент "Количество образцов с несоответствующим соотношением объема антикоагулянта и образца/ Общее число образцов с антикоагулянтом"</p> |

| | |
|---|--|
| Непригодные образцы для транспортировка и проблемы хранения | <p>а) Процент "Количество не полученных образцов / общее число образцов"</p> <p>б) Процент "Количество образцов хранившихся в несоответствующих условиях до анализа / Общее число образцов"</p> <p>с) Процент "Количество образцов поврежденных во время транспортировки / Общее число образцов"</p> <p>д) Процент "Количество образцов транспортируемых в несоответствующих температурных условиях / Общее число образцов"</p> <p>е) Процент "Количество образцов с чрезмерным времени перевозки (несоблюдение времени транспортировки) / Общее число образцов"</p> |
| Загрязненные образцы | Процент "Количество отклоненных образцов, связанных с из загрязнением / Общее число образцов" |
| Гемолизированные образцы | <p>Процент "Количество образцов со свободным гемоглобином > 0,5 г / л / Общее число образцов (клиническая химия)</p> <p>Если лаборатории контролирует гемолиз визуально, рекомендуется использовать стандартизованную диаграмму цвета для этой цели.</p> |
| Образцы со сгустками | Процент «Количество образцов со сгустками/ Общее количество образцов, поступающих с антикоагулянтами» |
| Преаналитические процессы. Приоритетность 2 | |
| Ошибки в запросах на исследования | <p>а) Процент "Количество запросов без клинического вопроса (для амбулаторных пациентов) / Общее количество запросов (для амбулаторных пациентов)"</p> <p>б) Процент "Количество запросов без клинического</p> |

| | |
|---|--|
| | вопроса (для стационарных пациентов) / Общее количество запросов (для стационарных пациентов)" |
| Несоответствующее время сбора образца | Процент "Количество проб, взятых в несоответствующее время отбора пробы / Общее число образцов" |
| Преаналитические процессы. Приоритетность 3. | |
| Разборчивость/понятность запроса | а) Процент "Количество неразборчивых амбулаторных запросов / общее число амбулаторных запросов" б) Процент "Количество неразборчивых запросов из стационара / общее число запросов из стационара" |
| Преаналитические процессы. Приоритетность 4. | |
| Несоответствующие запросы | а) Процент "Количество запросов на исследование, несоответствующих клинической задаче (для стационарных пациентов) / Количество запросов с клинической задачей (для стационарных пациентов)" б) Процент "Количество запросов на исследование, несоответствующих клинической задаче (для амбулаторных пациентов) / Количество запросов с клинической задачей (для амбулаторных пациентов)" |
| Аналитические процессы. Приоритетность 1. | |
| Тесты с неприемлемыми данными по ВКК | Процент "Количество тестов с CV% выше, чем выбранный целевой показатель, в год / Общее количество тестов с известным CV%. Как минимум для: - глюкоза |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - креатинин - калий - С-реактивный белок (СРБ) - тропонин - ТТГ - СЕА - РТ (INR) - гемоглобин (Hb) |
| Тесты неохваченные ВОК | Процент "Количество тестов без контроля ВОК / Общее количество наименований тестов, проводимых лабораторией" |
| Не соответствующие ВОК | Процент "Количество тестов, не соответствующие по данным ВОК, в год / Общее количество тестов, охваченных в ВОК, в год " |
| Аналитические процессы. Приоритетность 3. | |
| Не соответствующие ВОК | Процент "Количество неприемлемых тестов в ВОК в год, для которых ранее причина была выявлена/Общее количество неприемлемых тестов» |
| Постаналитические процессы. Приоритетность 1. | |
| Данные записанные с ошибками | <p>а) Процент "Количество неверных результатов записанных вручную (причина ошибки – ручная запись данных) / Общее количество результатов, которые должны записываться вручную "</p> <p>б) Процент "Количество неверных результатов из-за ошибок информационной системы/ Общее количество результатов"</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Несоответствующий ТАТ (время оборота теста)</p> | <p>а) Процент "Количество отчетов, доставленных (полученных) вне определенного интервала времени / общее количество отчетов" б) ТАТ (в минутах) калия, 90-й перцентиль (STAT) " с) ТАТ (в минутах) международное нормализованное соотношение, 90-й перцентиль (STAT) " d) ТАТ (в минутах) лейкоцитов, 90-й перцентиль (STAT) " е) ТАТ (в минутах) тропонина I или тропонина T, 90-й перцентиль (STAT) "</p> |
| <p>Неправильные лабораторные протоколы исследований</p> | <p>Процент "Количество неправильных протоколов исследований, выпущенных лабораторией / Общее количество протоколов исследований, выпущенных лабораторией"</p> |
| <p>Сообщение о критических данных</p> | <p>а) Процент "Количество критических значений, переданных по стационарным пациентам за рамками установленного времени (от проверки результатов до связи с врачом) / Общее число критических значений по стационарным пациентам" б) "Количество критических значений, переданных по амбулаторным пациентам за рамками установленного времени (от проверки результатов до связи с врачом) / Общее число критических значений по амбулаторным пациентам"</p> |
| <p>Постаналитические процессы. Приоритетность 4.</p> | |
| <p>Комментарии (интерпретация результатов и т.п.)</p> | <p>Процент "Количество отчетов с комментариями в протоколе исследований, которые положительно повлияли на медицинскую помощь, оказанную пациенту /общее число отчетов с комментариями"</p> |

| | |
|--------------------------------|---|
| Уведомление о результатах(ТАТ) | <p>а) Время (с момента проверки результат, до момента сообщения клиницисту) сообщения критических значений для стационарных больных (в минутах)</p> <p>б) Время (с момента проверки результат, до момента сообщения клиницисту) сообщения критических значений для амбулаторных больных (в минутах)</p> |
|--------------------------------|---|

Не смотря на то, что «ценные» индикаторы качества требуют дополнительных трудозатрат для их сбора и оценки, персонал лаборатории должен осознавать их важность в использовании. Внедрение всех групп индикаторов позволит грамотно построить систему управления качеством лабораторных исследований. Но путь к гармонизации индикаторов качества в лабораторной медицине требует не только единого подхода к их выбору, четкой системы отчетности, но и КТО должен их оценивать, КОГДА и в каком виде их обрабатывать [70]. Очевидно одно, что порядок выбора и предоставления данных по использованию индикаторов качества должен быть простым и понятным в использовании для всех лабораторий. В рамках работы конференции было дано представление о гармонизации индикаторов качества пре- и аналитического этапов лабораторного процесса и стандартизованной системы сбора данных [72]. Были также определены требования к качеству, установленные Freser С. G. как оптимальные, желательные и минимальные для трех основных индикаторов праналитического процесса: ошибки в идентификации, ошибки в записи назначений и гемолизированные образцы, [33]. В качестве минимального и максимального значения был принят 25 и 75 перцентиль, соответственно. Данные требования не основаны на биологической вариации, как это ранее предлагал Freser С. G. для лабораторных аналитов, а были разработаны на основе данных, полученные в лучших лабораториях мира. Это позволяет стимулировать другие лаборатории с целью повышения качества оказываемых лабораторных услуг. Требования к качеству трех индикаторов приведены в таблице 2.

Требования к качеству для трех индикаторов качества преаналитического этапа

| Индикаторы качества | Значения | Требования к качеству | | |
|----------------------------|----------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | Минимальные (25 перцентиль) | Желательные (медиана) | Оптимальные (75 перцентиль) |
| Ошибки в идентификации | % | 0 | 0,010 | 0,040 |
| | сигма | 4,54 | 5,04 | 5,25 |
| Ошибки в записи назначений | % | 0 | 0,070 | 0,240 |
| | сигма | 4,26 | 4,59 | 4,74 |
| Гемолизированные образцы | % | 0,120 | 0,440 | 0,852 |
| | сигма | 3,84 | 4,09 | 4,39 |

Но на сегодняшний день остается открытым вопрос о гармонизации индикаторов качества на постаналитическом этапе [70]. Связано это с трудностями сбора данных (преобладает ручной труд, нежели автоматизированный), сложностями в наблюдении в течение длительного времени, отсутствие внешней оценки качества, а так же разделением зон ответственности между работниками лабораторной диагностики и клиническим персоналом.

За последние несколько десятилетий стало очевидно, что наиболее уязвимыми этапами лабораторного процесса являются преаналитические и постаналитические [79].

На конференции в Стокгольме [51] Guder представил лекцию о влиянии на аналитическое качество специфических преаналитических факторов, уделяя внимание тому, что, не смотря на высокое качество аналитического процесса, результаты были получены недостоверные в соответствии с клинической картиной или с предыдущими результатами, и, когда эти случаи были проанализированы в рамках проекта по обеспечению качества, оказалось, что

наибольшая доля ошибок (около 60 %) была получена на преаналитическом этапе [42].

За последние 14 лет достаточно много накопилось доказательств о том, что преаналитический этап является важным в обеспечении достоверности получаемых результатов [73]. Поэтому в лабораторной медицине для получения корректного результата, необходимо «гарантировать, что каждый шаг лабораторного процесса выполнен правильно, обеспечив тем самым безопасность пациента» [78]. Внедрение роботизированных рабочих преаналитических станций, лабораторных информационных систем значительно снизили риск возникновения ошибок на преаналитическом этапе [62], но сложность работы на данном этапе состоит в том, что часть процессов, которые включают в себя: назначение исследований лечащим врачом, сбор, идентификация, хранение и транспортировка биоматериала в лабораторию, находится вне контроля персонала лаборатории [97, 89, 55, 50]. Это требует дополнительных мер и инструментов для управления качеством на данном этапе, а так же совместной работы с врачами лечебных профилей и медицинскими сестрами [24]. И в этом случае индикаторы качества позволяют объективно оценивать все критические процессы, которые влияют на лабораторную безопасность пациента, т.к. они основаны на реальных данных лаборатории и могут использоваться для межлабораторного сравнения с течением времени [90].

Согласно данным современной литературе ошибки, встречающиеся на преаналитическом этапе, разделены на две группы. Первая группа включает в себя проблемы, связанные с идентификацией биоматериала, другая - собственно с образцами [70]. Данные группы представлены в таблице 3.

В первой группе наиболее часто встречаются ошибки, связанные с неверной маркировкой образцов (1%) или ее отсутствием (4,6%), несоответствие маркировки и направления на исследование (6,3 %) [96]. Данная категория ошибок имеет огромное значение для пациента, т.к. может повлечь неблагоприятные последствия в виде проведения ненужных диагностических процедур, их

задержке в назначении, отсроченному, некорректному лечению или же привести к фатальному исходу [31].

Таблица 3

Группы преаналитических ошибок

| Идентификация | Образец |
|--|---|
| Образец не промаркирован | Гемолизированный |
| Ошибка в маркировке образца | Сгусток |
| Недостаточно информации указано на образце | Липемия/иктеричность |
| Образец предположительно от другого пациента | Неверный уровень заполнения |
| Нарушение требований к маркировке | Недостаточное количество биоматериала |
| | Потеря/не получение образца |
| | Повреждение образца при транспортировке или неправильное его хранение |

Вторая категория ошибок связана, в основном, с самими образцами и, в частности, с поступлением гемолизированных образцов в лабораторию [58]. Было доказано, что процент гемолизированных образцов, полученных из венозных катетеров составляет 5,6 %, в то время как, образцы, полученные путем стандартной методики флеботомии, гемолиз составил всего 0,3% [64]. Поэтому, необходимо все больше уделять внимания внелабораторным процессам, которые находятся вне контроля работников лаборатории, а именно гармонизации запроса тестов на исследования, соблюдение руководств по флеботомии, транспортировке биоматериала, обучению медицинского персонала [72].

В целях снижения ошибок индикаторы качества могут рассматриваться, как инструмент для:

1. Определения критических процессов;
2. Анализа и выявления причин несоответствия;
3. Улучшение лабораторных деятельности.

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что внедрение индикаторов качества в лабораторную деятельность является необходимым и важным с целью выявления критических процессов на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах, которые могут повлиять на качество лабораторных исследований и лабораторную безопасность пациента.

1.3 Проблемы гармонизации измерения индекса гемолиза

Понятие «гармонизация» можно расценивать достаточно узко, как обеспечение сопоставимости результатов, полученных на разных платформах, что реализуется через метрологическую прослеживаемость [17], и более широко — как обеспечение единообразия в методах достижения необходимого результата.

Как известно, присутствие экзогенных и эндогенных веществ, как факторов интерференции, является широко распространенной проблемой преаналитического этапа. В клинической химии, под интерференцией понимается смещение результатов лабораторных исследований при влиянии определенных веществ, присутствующих в сыворотке крови. Данные вещества влияют на результат исследования с учетом используемого метода детекции (фотометрия, нефелометрия и др.) и, как следствие, получение недостоверных лабораторных результатов, что не отвечает общим требованиям лабораторной безопасности пациента [52]. К наиболее распространенным эндогенным факторам, которые влияют на результат измерения, относятся гемоглобин, билирубин и липиды. Отличительной особенностью ошибок, вызванных интерферирующими веществами, является невозможность их выявления и предотвращения с помощью стандартных статистических процедур при проведении контроля качества с использованием контрольных материалов. Это связано с тем, что контрольный

материал не содержит тех веществ, которые могут присутствовать в образце пациента. Вмешательство интерферирующих веществ является широко распространённой проблемой преаналитического этапа. Причем, если ошибки лабораторных исследований, связанные с влиянием иктеричности и липемии, практически, являются не модифицированными, и связаны они, как правило, с разными видами заболеваний внутренних органов и систем человека, то проблемой гемолиза образцов сыворотки крови можно управлять. Гемолиз встречается в пять раз чаще по сравнению с другими ошибками, совершаемыми на преаналитическом этапе (сгустки, неправильный выбор пробирок, ошибки идентификации и т.д.) [57]. Поэтому, к наиболее обсуждаемым индикаторам качества преаналитического этапа относится процент гемолизированных образцов — показатель, сообщаемый как процент проб с гемолизом относительно общего числа образцов, поступающих в лабораторию для проведения исследований. Он является наиболее значимым показателем выстраивания системы управления качеством на преаналитическом этапе [10].

Необходимо отметить, что частота поступления гемолизированных образцов в лабораторию для стационарных больных является значительно выше, чем у амбулаторных [56]. Эти наблюдения подтверждены исследованием, которое показало, что частота появления ошибок составляет 74,6% для стационарных и 25,4% для амбулаторных больных [93]. Это можно объяснить тяжестью заболеваний пациентов в стационаре, которым необходимо делать многочисленные внутривенные инъекции и проводить лабораторные исследования крови.

Гемолиз является наиболее частой причиной появления ошибок на преаналитическом этапе, который приводит к отказу от проведения исследования или выдаче недостоверных результатов [26]. Традиционно, в медицинских лабораториях идентификация интерферирующих веществ, в частности гемолиза, проводится путем сравнения цвета сыворотки с цветовой шкалой индикации [39]. Визуальная оценка образца с сывороткой позволяет предположить влияние свободного гемоглобина на результат, но сделать заключение о степени

искажения этого результата невозможно. Одним из важных ограничений использования визуальной оценки гемолиза является её субъективность. Визуально гемолиз определяется при концентрации свободного гемоглобина выше 0.3 g/L (18.8 mmol/L), при этом сыворотка или плазма окрашивается в розовый цвет [94]. Гемолиз становится отчетливо виден в образцах, содержащих 0,5 % лизированных эритроцитов [21]. Следы свободного гемоглобина в концентрации 0.05 г/л присутствуют в физиологических условиях в плазме и могут быть измерены спектрофотометрическим методом [94]. Проведённый нами анализ литературы выявил разночтения специалистов при определении границы видимого или грубого гемолиза: 30 мг/дл [16], 30–60 мг/дл [63], 50 мг/дл [89; 10] и 60 мг/дл [87; 60]. Для сравнения мы приводим фотографии образцов с содержанием гемоглобина 30, 50 и 60 мг/дл (рис. 1, 2 и 3, соответственно), из которых следует, что визуальная оценка степени гемолиза субъективна и не надёжно согласуется с реальной концентрацией свободного гемоглобина в сыворотке.

Так, в классической работе M.Glick и соавт. установлено значительное расхождение между результатами визуальной оценки гемолиза и измерением свободного гемоглобина в сыворотке крови на автоматических биохимических анализаторах. При этом количество образцов, отнесённых сотрудниками лаборатории к гемолизированным, было значительно меньше, чем число проб, содержащих свободный гемоглобин, измеренных на автоматических аналитических системах [37].

По результатам исследования, проведенного в клинко-диагностической лаборатории ООО «Ситилаб», г. Самара, было подтверждено представление о том, что визуально гемолиз может быть отмечен, начиная с концентрации гемоглобина близкой к 30 мг/дл. При этом видимый глазом гемолиз распознаётся сотрудниками лабораторий в достаточно широком диапазоне содержания гемоглобина и не позволяет оценить истинное влияние свободного гемоглобина на результат.



Рис. 1 Уровень гемолита, соответствующий концентрации гемоглобина в сыворотке 30 мг/дл (30 НН)

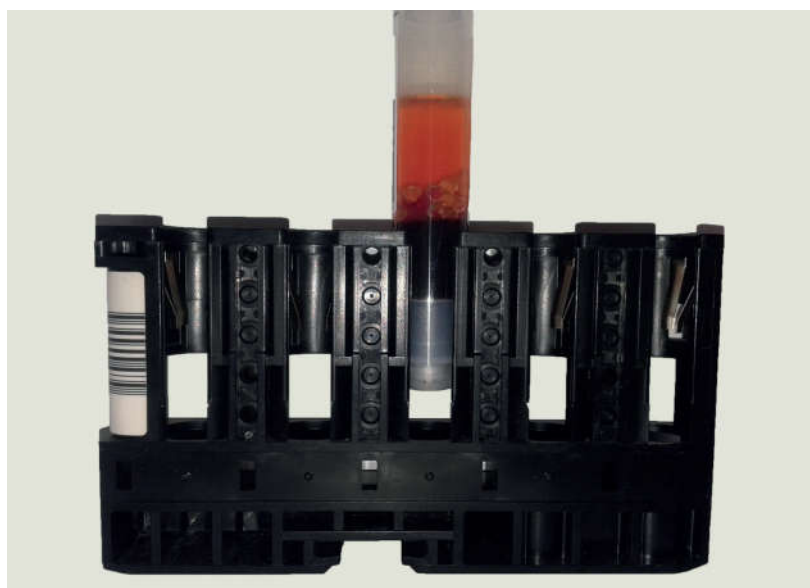


Рис. 2. Уровень гемолита, соответствующий концентрации гемоглобина в сыворотке 50 мг/дл (50 НН)

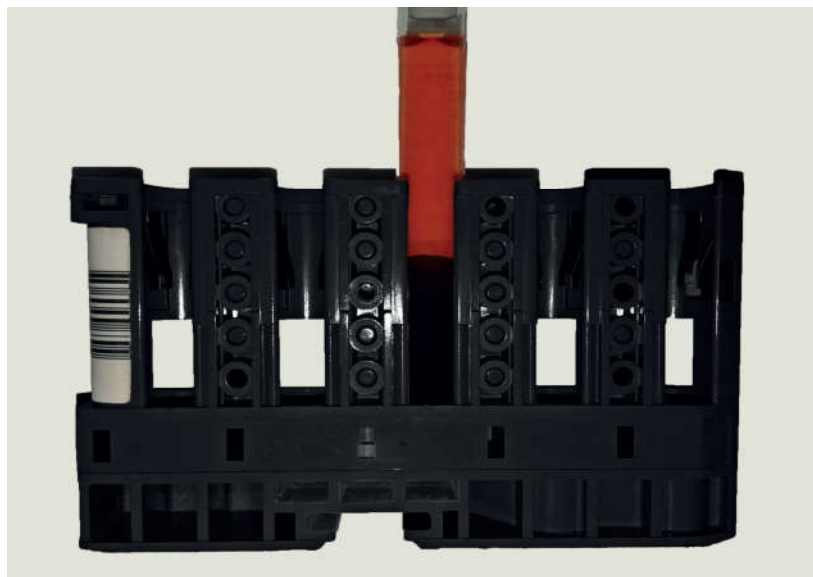


Рис. 3. Уровень гемолиза, соответствующий концентрации гемоглобина в сыворотке 60 мг/дл (60 HI)

Такая модель контроля преаналитического качества чаще всего приводит к выполнению исследования, результат которого сомнителен, а реже к необоснованному отказу от исследования по причине гемолиза. Кроме того, субъективная не количественная оценка скрывает подводную часть айсберга возможностей количественного измерения HI по оценке качества преаналитического этапа на уровне медицинской организации, пункта забора материала и отдельного сотрудника, осуществляющего взятие крови.

Кроме того, визуальная оценка присутствия свободного гемоглобина в сыворотке крови не соответствует положениям ГОСТ 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа». В п. 3.5.5 «Критерии для отказа в принятии лабораторией биоматериала на исследование» указано, что гемолиз может выступать критерием исключения, «за исключением исследований, на которые наличие гемолиза не влияет». Визуальная оценка не позволяет определить точную концентрацию свободного гемоглобина в сыворотке крови, без которой трудно оценить его влияние на результат исследования конкретного теста. Важно, что высокие концентрации билирубина

часто маскируют присутствие гемолиза в образце [37]. В ходе сбора данных отчетов рабочей группой IFCC WG LEPS в период с 2011 г по 2013 г по количеству гемолизированных образцов, поступивших в лабораторию, выяснилось, что за 2011 г данный показатель был высоким, по сравнению с другими отчетными годами. Это было связано с тем, что для обнаружения гемолиза в образце использовалась его визуальная оценка [73]. Поэтому эксперты IFCC WG LEPS указывают на ограничение использования индикатора, связанное с отсутствием стандартизации методов оценки гемолиза в образце сыворотки крови [85]. После перехода на автоматизированное измерение индекса гемолиза данный показатель снизился за 2012 г и 2013 г. Кроме того, визуальная оценка сыворотки не позволяет обнаружить низкое содержание свободного гемоглобина в ней, которое может повлиять на достоверность результатов измерений таких аналитов, как ЛДГ, АСТ и калия. Кроме того, такой подход демонстрирует высокую неточность вследствие отсутствия возможности стандартизировать данный метод, а так же избежать высокой межоператорской вариабельности [43]. В связи с этим, лабораториям необходимо проводить количественное определение концентрации билирубина, липидов и свободного гемоглобина в сыворотке в каждом образце [18].

Современные аналитические системы обеспечивают количественное измерение данных эндогенных веществ с помощью использования сывороточных индексов (индекс гемолиза, индекса иктеричности, индекса липемии), а применение алгоритмов, основанные на внедрение их в лабораторную информационную систему, позволит увеличить скорость и эффективность их обнаружения [95]. Основное назначение индекса гемолиза – оценка влияния свободного гемоглобина на достоверность результата конкретного аналита в образце пациента. После измерения HI в образце, его результат сравнивается с дискриминационным значением свободного гемоглобина, установленным производителем для каждого теста. Поскольку даже видимый глазом гемолиз не всегда искажает истинный результат, эти предельные уровни служат пороговыми значениями, ниже которых потенциальная интерференция считается клинически

незначимой, т.е. не влияет на достоверность результата [16]. Установление клинически значимых дискриминационных значений, в частности, HI в ЛИС, позволит автоматически выявлять и исключать образцы непригодные для проведения лабораторных исследований еще до того момента, как начнется измерение аналита на анализаторе [61]. Поэтому, автоматизированный мониторинг за каждой сывороткой в «реальном времени», поступающей в лабораторию, является единственным приемлемым подходом для оценки качества образца, а, соответственно, и обеспечение лабораторной безопасности пациента [18]. Поэтому, переход от визуальной оценки к инструментальному измерению гемолиза в сыворотке крови позволит проводить исследования в тех случаях, когда интерференция отсутствует [94].

Еще одним из немаловажных моментов ограничения применения автоматизированного подхода к измерению индекса гемолиза являются сомнения, связанные с существенным возрастанием времени, необходимого для выполнения заказа на лабораторные исследования при измерении сывороточных индексов. Но данное предположение было развеяно в мультицентровом исследовании, включавшем измерение HI на анализаторах пяти производителей. Например, измерение 13 аналитов в 20 сыворотках на анализаторе cobas 6000 заняло 28 минут 26 секунд без включения в панель сывороточных индексов и потребовало 29 минут 51 секунду вместе с определением индексов гемолиза, липемии/мутности и иктеричности [61].

HI является расчетным показателем, основанным на измерении оптической плотности сыворотки или плазмы с последующей полуколичественной оценкой содержания свободного гемоглобина в образце [28]. Согласно протоколу CLSI EP07-A22nd, 2005, каждый производитель аналитических систем определяет ту концентрацию свободного гемоглобина, которая отклоняет результат исследуемого аналита на 10 % от исходного значения. Данные требования отражены в каждой инструкции набора используемого реагента, которые должны соблюдать лаборатории. Но в настоящее время проводятся мультицентровые исследования, целью которых является пересмотр оценки влияния гемолиза на

достоверность полученного результата с точки зрения биологической вариации аналита [69, 54].

Несмотря на все преимущества автоматизированного измерения индекса гемолиза, существуют различия в интерпретации измерений его результатов на различных биохимических платформах [58]. Это зависит от объема образца и дилуента, используемого для разведения, от длины волны, на которой проводится измерение, от способа расчета индекса гемолиза. Наиболее критичным для интерпретации данных, полученных на различных системах, является способ выражения индекса гемолиза (таблица 4). Результат HI может быть получен как в количественном, так и в качественном выражении. Если количественные способы выражения: массовая концентрация (г/л), молярная концентрация (мкмоль/л) или абсолютные единицы гемоглобина ($10HI = 10 \text{ мг/дл}$) могут сравниваться объективно, то качественный способ выражения в «+» (например, +1, +2, +3) или деление на уровни гемолиза не создаёт условий для такого сравнения. Также сравнение затруднено тем, что разные модели анализаторов, например, производства Beckman Coulter и Siemens не имеют сопоставимых критериев результатов индекса гемолиза [18].

Максимальная и минимальная концентрации свободного гемоглобина, определяемые на разных биохимических анализаторах определяется в широком диапазоне - от 5 г/л до 20 г/л. Содержание свободного гемоглобина в образце сыворотки крови 5 г/л является физиологическим гемолизом [94]. С клинической точки зрения, минимальная концентрация должна быть не менее 10 г/л, т.к. она является не редкостью в образце и уже оказывает влияние на достоверность результата лабораторного исследования [18]. Как показало проведенное мультицентровое исследование, те биохимические платформы, которые оценивают индекс гемолиза количественным способом, имеют высокую воспроизводимость его измерения и статистически незначимую корреляцию среди лабораторий [58].

Характеристики индекса гемолиза на различных аналитических платформах по данным [18].

| Производитель/аналитическая платформа | Материал для оценки интерференции | Отчёт о результатах HI | Максиальная концентрация свободного гемоглобина г/л |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Beckman Coulter AU | Гемолизат свежих эритроцитов | 6 уровней | 20 |
| Abbott Architect | Гемолизат свежих эритроцитов | 5 уровней | 5 |
| Beckman Coulter Synchron | Гемолизат свежих эритроцитов | 11 уровней | 5 |
| Ortho Vitros | Гемолизат свежих эритроцитов | Единицы концентрации | 5-10 |
| Roche cobas & Integra | Гемолизат свежих эритроцитов | Абсолютные числа [диапазон: 1–1000] | 10 |
| Siemens Advia | Гемолизат свежих эритроцитов | 5 уровней | 5,25 |
| Siemens Dimension | Гемолизат свежих эритроцитов | 8 уровней | 10 |
| Рекомендации CLSI C56-A | Гемолизат свежих эритроцитов | Единицы концентрации или абсолютные числа | 10 |

Была показана линейная корреляция изменения концентрации свободного гемоглобина на биохимических анализаторах со спектрофотометрическим принципом детекции с референсным – цианметгемоглобиновым. При полуколичественном определении индекс гемолиза на автоматических анализаторах так же показана линейная корреляция с увеличением степени гемолиза, но эти данные существенно отличаются среди разных производителей аналитических систем [37]. Существенным шагом на пути к гармонизации результатов измерения индекса гемолиза на различных аналитических платформах стало принятие в 2012 г стандарта CLSI C56-A «Hemolysis, Icterus, and Lipemia /Turbidity Interference in Clinical Laboratory Analysis; Approved Guideline» [27], который устанавливает жесткие требования к политике гармонизации сывороточных индексов, которые заключаются по мнению экспертов в следующем: производителям аналитических систем необходимо выполнить четыре основных требования [18]:

1. Приготовить серию образцов неразбавленных или растворенных в воде, солевом растворе, буфере или реагенте, содержащие известную концентрацию гемоглобина;

2. Затем измерить данные образцы, используя минимум две длины волны;

3. Применить определенные алгоритмы расчета, чтобы различить абсорбцию гемоглобина, билирубина и липемии/мутности и скорректировать абсорбцию гемоглобина, которая в таком случае будет соответствовать известным концентрациям аналита;

4. Построить калибровочную кривую линейной регрессии для получения HI с использованием различных концентраций гемоглобина (x) и соответствующих им скорректированных абсорбций (y).

Еще одним важным моментом в обеспечении гармонизации измерения индекса гемолиза является объем образца, используемый для измерения. На разных биохимических платформах он варьирует от 1,6 до 14 мкл. Производители должны стремиться к минимальному объему, что является актуальным для пациентов реанимационных отделений и детей [18].

Таким образом, принимая во внимание все аспекты гетерогенности измерения, установление единого способа выражения результатов измерения индекса гемолиза на биохимических платформах, видится как единственный путь к его гармонизации [68].

1.4 Механизмы влияния свободного гемоглобина на результаты лабораторных исследований

Гемолиз представляет собой высвобождение гемоглобина и внутриклеточных компонентов в плазму при разрушении или повреждении эритроцитов [41]. Он может возникать *in vivo* в случае патологических процессов, протекающих в организме, или *in vitro*, вследствие нарушения правил преаналитического этапа, что приводит к получению недостоверных лабораторных результатов. Гемолиз *in vitro* возникает намного чаще, нежели *in vivo* [94]. И основными причинами его появления являются [21, 41, 40, 30, 49, 33]:

1. Нарушение правил проведения венопункции: быстрая аспирация крови в вакуумные системы, особенно при взятии крови из поверхностных вен;
2. Использование игл с маленьким диаметром (более 21 G);
3. Попадание спирта или спиртосодержащих веществ на место венопункции;
4. Взятие крови шприцом и переливание ее в вакуумные пробирки;
5. Чрезмерное встряхивание и перемешивание вакуумных пробирок после сбора биоматериала;
6. Воздействие высокой или низкой температуры при хранении образцов;
7. Несоблюдение времени и скорости центрифугирования;
8. Использование пневмопочты (применение вакуумных систем без геля более подвержены появлению гемолиза *in vitro*) [91].

По сравнению с гемолизом *in vitro*, *in vivo* встречается в менее 2% случаев от всех образцов, поступающих с гемолизом в лабораторию. Существует более 50 причин появления гемолиза в естественных условиях, в том числе

наследственные, приобретенные, ятрогенные. И, как правило, он не зависит от методики проводимых исследований и является неизбежным [23, 57, 82].

Проблема поступления гемолизированных образцов в лабораторию является очень сложной, т.к. влияние концентрации свободного гемоглобина на конечный результат очень неоднозначны. Выделяют несколько механизмов воздействия гемолиза.

1. Увеличение содержания внутриклеточных компонентов во внеклеточном пространстве в результате разрушения эритроцитов [60]. Внутриклеточная концентрация некоторых клеточных компонентов в 10 раз выше их внеклеточной концентрации. Гемолиз в сыворотке служит причиной увеличения концентрации таких аналитов, как калий, ЛДГ, АСТ;

2. Спектральная интерференция. Гемоглобин отличается очень высоким поглощением света при характерной для него длине волны 415 нм, 540 нм и 570 нм. Влияние гемолиза на аналиты, определяемые на биохимических анализаторах, тщательно изучено. Отмеченное увеличение или уменьшение результатов при влиянии гемоглобина зависит от метода и концентрации аналита [94];

3. Химическая интерференция. Компоненты клеток крови могут прямо или косвенно мешать измерению аналитов. Так, например, аденилаткиназа, высвобождающаяся из эритроцитов, может стать причиной увеличения активности креатинкиназы и креатинкиназы КК-МВ.

4. Псевдопероксидазная активность свободного гемоглобина служит помехой при измерении билирубина по методу Йендрашика-Грофа за счет ингибирования формирования диазония. Высвобождение протеаз из клеток крови снижает активность коагулирующих факторов и может увеличить образование продуктов деградации фибрина. Кроме того, возможна интерференция со стороны гемоглобина при его реагировании с одним или несколькими компонентами реактива, и эта интерференция может различаться в зависимости от природы реагентов [41, 92; 39].

Впервые Selby С. в 1999 году поднял вопрос о влиянии гемолиза на иммунохимические тесты. Стало очевидно, что антитела, используемые в

реагентах для определения иммунохимических показателей, могут вступать в перекрестную реакцию с некоторыми из веществ, выделяемых из эритроцита. В качестве альтернативы, некоторые соединения, появляющиеся при разрушении эритроцитов, вступают в реакцию с анализируемым веществом и ингибируют сайты связывания антител [88]. Даже низкие концентрации свободного гемоглобина могут быть неприемлемы для некоторых иммунохимических тестов, и связано это с появлением протеолитических ферментов при гемолизе, которые разрушают пептиды, такие как инсулин, глюкагон, кальцитонин, паратиреоидный гормон (PTH), адренкортикотропный гормон (АКТГ) и гастрин. Фолиевая кислота присутствует в эритроцитах в концентрациях примерно в 30 раз больше, чем в сыворотке крови, следовательно, при ее исследовании даже следы гемолиза могут оказать влияние на достоверный результат [48].

Поэтому, знания о механизмах влияния гемолиза на результаты лабораторных исследований, наряду с соответствующей подготовкой процедурных сестер к проведению флеботомии, являются необходимыми условиями для минимизации ошибки на любом этапе деятельности лаборатории [33]. Еще одним необходимым шагом, который позволит выявлять и предупреждать исследование гемолизированных образцов, поступающих в лабораторию, является измерение индекса гемолиза на автоматических биохимических анализаторах. Это поможет исключить те гемолизированные образцы из исследований, которые визуально невозможно определить, т.е. концентрация свободного гемоглобина в них менее 30 мг/дл, и они являются не пригодными для измерения некоторых тестов (КФК-МВ, ЛДГ, АСТ и т.д.) [33] или высокие концентрации билирубина или липидов маскируют присутствие гемолиза [57]. Многоцентровое исследование, проведенное с использованием автоматических биохимических анализаторах не показало получение гармонизированных результатов и высокой воспроизводимости индекса гемолиза, а так же не определило степень гемолиза, при которой происходит клинически значимое изменение концентрации аналитов [58]. Это связано с тем, что влияние гемолиза на результат лабораторного исследования неоднозначно и будет зависеть от природы анализируемого

вещества, методики и анализатора, на котором выполняется исследование [57]. В таких случаях производитель прибора и/или набора для исследования того или иного теста обязан предоставить информацию о дискриминационной концентрации свободного гемоглобина в образце, которая повлияет на достоверность полученного результата. Но прежде всего, необходимо отдать предпочтение тем аналитическим методам, для которых гемолиз не является фактором, оказывающим влияние на результат исследования.

1.5 Управление гемолизированными образцами, поступающими в лабораторию

Проблема того, что выдавать результат анализа врачу или нет, если образец сыворотки крови пациента был гемолизированным, остается и в настоящее время. Если образец признан гемолизированным, существует три подхода для обращения с данным биоматериалом [19]:

1. Запрос нового образца;
2. Выдача результатов с указанием, что образец был гемолизирован и возможно его влияние на результат лабораторного исследования;
3. Коррекция полученных результатов измерения с учетом степени гемолиза.

В идеальной ситуации, конечно, необходимо провести повторное взятие крови у пациента, но, к сожалению, это не всегда бывает возможно.

В Хорватии был проведен опрос сотрудников лаборатории, как они поступают с гемолизированными образцами [20]. Результаты показали, что 30 % сотрудников (43/142) выполняют лабораторные исследования в гемолизированных образцах, если гемолиз выражен слабо и очень редко запрашивают новый биоматериал. Более того, 40 % участников ориентируются на концентрацию калия в сыворотке крови, если полученные результаты калия выходят за пределы референтного интервала и сыворотка гемолизирована, то только в этом случае будет запрошен новый образец.

Некоторые авторы, и в частности доктор Carraro, утверждают о полезности добавления комментария в бланк ответа с результатами лабораторных исследований, что сыворотка пациента была гемолизирована. Данный подход особенно важен, по его мнению, в ранней диагностике и лечению в палатах интенсивной терапии [25]. Но другие авторы с этим категорически не согласны [57, 62], объясняя это тем, что данные результаты являются не достоверными и могут вводить в заблуждение лечащего врача или же могут быть не замечены медицинским персоналом, и, соответственно, результаты будут неправильно интерпретированы.

В Италии были разработаны рекомендации исследовательской группой Extra-analytical Variability, входящей в состав Общества клинической биохимии и клинической молекулярной биологии, итальянского общества лабораторной медицины, итальянского Комитета по стандартизации гематологических и лабораторных методов (Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology-Italian Society of Laboratory Medicine-Italian Committee for Standardization of Hematological and Laboratory Methods (SIBioC-SIMeL-CISMEL), посвященные обнаружению и принципам работы с непригодными образцами для лабораторных исследований [59]. В соответствии с данными рекомендациями, гемолизированные образцы могут быть исследованы только в том случае, если присутствие гемоглобина не влияет на результат. При этом, было акцентировано внимание, что не следует писать в комментариях о том, что образец сыворотки крови гемолизирован и выдавать результат лабораторного исследования. В случае, если образец сыворотки крови был получен непригодным, необходимо сделать новый запрос биоматериала.

В многочисленных исследованиях предложено вычисления поправочных коэффициентов для различных аналитов на основе ожидаемых изменений в зависимости от степени гемолиза [47]. В частности, такие коэффициенты использовались для определения концентрации калия, который является ключевым аналитом при гемолизе *in vitro*. Разброс в этих предложенных корректирующих коэффициентов был в диапазоне от 0,21 до 0,51 ммоль / л для

каждого увеличения концентрации гемоглобина на 0,1 г/дл [67]. Этот довольно широкий разброс в отношении определения калия, что делает поправочные коэффициенты трудно применимые, тем самым подвергая сомнению потенциальное использование поправочных коэффициентов для других аналитов. Поэтому, применение коррекции результатов лабораторных исследований в гемолизированном образце является сомнительным, а запрос нового образца – не всегда возможным, поэтому очень важно выдавать сообщение лечащим врачам о гемолизе *in vitro* только в том случае, если свободный гемоглобин оказывает клинически значимое влияние на изменение концентрации анализируемого вещества на основе применения общей аналитической ошибки (TE) и его референтного интервала [38].

На сегодняшний день проблема поступления гемолизированных образцов, является актуальной в лаборатории. И решить ее возможно путем разработки новых анализаторов или модификации уже имеющихся методов измерения индекса гемолиза с учетом требований стандарта CLSI C56-A [18]. Это позволит обеспечить гармонизацию как результатов измерения, так и создать единую систему отчетности.

Важным достижением за последние годы является повышенное осознание того, что на получение достоверных результатов и, соответственно, безопасность пациента, в первую очередь, влияет целесообразность назначенных тестов и качество образцов, поступающих в лабораторию для проведения лабораторных [80]. Однако, управление качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе с использованием индекса гемолиза имеет ряд нерешенных проблем, связанных с организацией такого управления, в том числе в педиатрической практике, интеграцией его в лабораторную информационную систему (ЛИС), определением клинического значения и формирование целостной модели управления с использованием ИИ. Не разработано экономическое обоснование сквозного автоматического определения ИИ во всех пробах крови, поступающих в лабораторию. Анализ этих проблем и обоснование

организационных действий является актуальной задачей, решение которой связано, в первую очередь, с лабораторной безопасностью пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика исследуемых групп

Для решения поставленных задач были собраны и проанализированы результаты измерений индекса гемолиза, полученные на базе межрайонной централизованной клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (КДЦД) (заместитель главного врача по лабораторной службе В.П. Пашкова, главный врач – Т.М. Ивашикина) и экспресс-лаборатории экспресс-лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Центр им. В.А. Алмазова) (заведующая экспресс - лабораторией – А.Ю. Рой, генеральный директор Центра им. В. А. Алмазова – Е.В. Шляхто).

Полученные данные на базе КДЦД с января 2013 г по ноябрь 2014 г включали 122 911 измерений НИ в образцах сыворотки крови взрослых и детей, поступивших из 10 взрослых медицинских организаций (МО), 7 детских МО и 2 180 измерений НИ в образцах сыворотки крови, полученные в экспресс – лаборатории Центра им. В. А. Алмазова из 16 отделений (таблица 5 и таблица 6). Результаты НИ были детально проанализированы за произвольные периоды в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы.

2.2 Материал исследования

Основным объектом исследования в обоих МО служил образец сыворотки крови, поступивший в лабораторию для проведения биохимических лабораторных исследований. Сыворотку получали путем флеботомии стандартным способом с использованием одноразовых вакуумных систем. После взятия крови у пациента, процедурная сестра однократно аккуратно перемешивала биохимическую пробирку и ставила ее в штатив в вертикальное положение.

Характеристика исследуемых групп в возрасте от 18 до 99 лет

| Период исследования | Количество измерений НИ в образцах сыворотки крови | Медицинские организации, из которых получены образцы сыворотки крови |
|---|--|--|
| С января 2013 г по июль 2013 г | 34 014 | 7 районных поликлиник, 1 родильный дом, 2 женские консультации |
| С августа 2014 г по ноябрь 2014 г | 74 529 | 7 районных поликлиник, 1 родильный дом, 2 женские консультации |
| С июня 2014 г по ноябрь 2014 г | 576 | 7 районных поликлиник, 1 родильный дом, 2 женские консультации |
| С сентября 2014 г по октябрь 2014 г | 163 | 7 районных поликлиник, 1 родильный дом, 2 женские консультации |
| С января по апрель 2015 гг. и с июня по – декабрь 2015 гг | 2 180 | 16 отделений Центра им. В. А. Алмазова: анестезиологии и реанимации - 3, анестезиологии и реанимации с палатой интенсивной терапии гематологического отделения - 1, анестезиологии и реанимации с палатой интенсивной терапии нейрохирургического профиля - 1, кардиологические отделения - 4, анестезиологии и реанимации с палатой интенсивной терапии - 1 и 6 отделений различного терапевтического профиля: неврологическое-1, терапевтическое - 1, отделение ревматологии - 1, кардиологическое отделение с восстановительным лечением - 3. |

Характеристика исследуемых групп в возрасте от 0 до 18 лет

| Период исследования | Возрастные группы | Количество измерений НИ в образцах сыворотки крови | Медицинские организации, из которых получены образцы сыворотки крови |
|------------------------------------|---|--|--|
| С января 2013 г по сентябрь 2013 г | - до 1 года | 493 | 6 районных детских поликлиник и КДЦД |
| | - раннее детство (ясельный) от 1 года до 3 лет | 1 087 | |
| | - дошкольный — от 4 до 7 лет | 2 550 | |
| | - младший школьный — от 8 до 13 лет | 4 007 | |
| | - подростковый (период полового созревания) — от 14 до 18 лет | 3 312 | |

Для взятия крови использовались вакуумные системы без гелевого барьера с активатором свертывания крови следующих производителей: BD Vacutainer® пробирка 4мл, 75x13мм, пластик, активатор свертывания кремнезем; иглы для взятия крови с защитным колпачком BD Vacutainer® Eclipse™, 21G, 1.25" (0,8x32мм) зеленый; TERUMO® пробирка 5 мл, пластик, с активатором свертывания (кремниевое напыление) и пробирка 7 мл, пластик, с активатором свертывания (кремниевое напыление); игла для взятия крови Venoject (0,8x40 мм 21G 1 1/2") закручивающаяся зеленая и держатель игл защелкивающийся автомат.

Для исследований, полученные в собственном процедурном кабинете КДЦД и отделений, обслуживаемых экспресс-лабораторией Центр им. В. А. Алмазова, образцы доставлялись в лабораторию в течение 30 минут. Поскольку в исследовании анализировались образцы сыворотки, доставленные из медицинских организаций – заказчиков лабораторных услуг в централизованную межрайонную лабораторию КДЦД, они проходили этап доставки. Образцы крови из медицинских организаций доставлялись в лабораторию КДЦД курьерской службой в специально оборудованных автомобилях с холодильными устройствами и обязательным соблюдением температурного режима согласно требованиям стандартной операционной процедуре (СОП) «Правила транспортировки, приема и регистрации биоматериала в лаборатории» от 12.01.2013 г., разработанной в КДЦД. Дорожная карта составлена таким образом, что время доставки в лабораторию образцов крови из медицинских организаций составляло не более одного часа с момента взятия крови, удаленность контрагентов от лаборатории не более 25 км.

2.3 Подготовка материала для исследования

Образцы крови, поступившие в лабораторию, центрифугировали при 1 500 g в течение 10 минут. Далее биоматериал направлялся на автоматические биохимические анализаторы для измерения индекса гемолиза и проведения лабораторных исследований. Измерение индекса гемолиза проводили в день поступления образцов.

Критериями исключения из исследования были образцы со сгустками и образцы с недостаточным объемом сыворотки крови для выполнения лабораторных исследований, которые обнаруживались аналитическими системами cobas 6000 (с 501), cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics)

2.4 Определение индекса гемолиза на автоматических биохимических анализаторах

Измерение индекса гемолиза проводили на анализаторах линии Cobas с (модульная система Cobas и Cobas Integra 400) фирмы Roche Diagnostics Ltd, Switzerland с помощью реагент SI2 (Serum Index Gen.2) спектрофотометрическим методом. Определение HI основано на расчетах измерений абсорбции разбавленных образцов изотоническим раствором (0,9 % натрия хлорид) с использованием длин волн: 570 нм (основная длина волны) и 600 нм (вспомогательная длина волны) по формуле, заложенной в анализаторе Cobas с и Cobas Integra 400.

Результаты измерения индекса гемолиза данным способом выражаются в условных единицах и соотносятся с концентрацией свободного гемоглобина в сыворотке крови, как 1 единица HI равна 1 мг/дл свободного гемоглобина.

В качестве реагента использовался хлорид натрия 0,9 %, а калибратора – деионизированная вода.

2.5 Критерии отнесения образца сыворотки крови к гемолизированному

При анализе образцов сыворотки и результатов измерения HI были использованы 2 критерия:

1. Первый критерий был основан на рекомендациях рабочей группы WG LEPS (2014, Падуа, Италия), который ориентирован на содержание свободного гемоглобина в образце сыворотки крови более 0,5 г/л, что соответствует 50HI (50 мг/дл) [70].
2. Второй критерий основан на применении диапазона индекса гемолиза от 15 до 50 HI [90, 10].

Данные критерии служат основанием для установления 4 уровней качества преаналитического этапа – оптимальный, приемлемый, минимальный и неприемлемый [85,10]. Для этого необходимо рассчитать долю гемолизированных образцов сыворотки крови, выраженной в процентах, используя первый или второй критерий отнесения образца сыворотки крови к гемолизированному. Получив процент гемолизированных образцов для каждой медицинской организации или отделения стационара, необходимо рассчитать медиану доли гемолизированных образцов. При этом способе расчёта граница приемлемого уровня качества соответствует медиане, оптимальный уровень на 25% меньше, а минимальный – на 25% больше медианы доли гемолизированных образцов, полученных в лаборатории. Согласно критериям рабочей группы доля образцов с гемолизом >50 мг/дл менее 1,2% соответствует оптимальному уровню, 1,2-1,6% - приемлемому, 1,6-2% - минимальному, а свыше 2% - не приемлемому [85]. Показательно, что в предварительных данных WG - LEPS, содержащих дискриминационные значения для оптимального, приемлемого, минимального и недопустимого уровней качества, так же указывается, что ограничением этого проекта является отсутствие стандартизации в оценке гемолиза [85].

Для получения количественной характеристики значимости разницы между двумя измерениями тестов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в гемолизированных и негемолизированных образцах, выполненные в разное время, был использован метод расчета значения величины критической разницы (RCV - Reference Change Value) [36] по формуле:

$$RCV = 2^{1/2} \times 1,96 \times (CVa^2 + CVi^2)^{1/2} \quad (1)$$

где CVi - это коэффициент аналитической вариации (100 точек), полученный из данных проведения внутрилабораторного контроля качества,

CVi — коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации для АЛТ и АСТ [<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>],

1,96 — фактор покрытия, соответствующий ширине используемого доверительного интервала: 1,96 – для 95-процентного ($p < 0,05$).

2.6 Стоимость лабораторных услуг в соответствии с государственными тарифными соглашениями территориального фонда обязательного медицинского страхования

Возмещение расходов медицинских лабораторий на проведение исследований регламентируется государственным тарифным соглашением (ГТС) территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Санкт-Петербурга. Тариф на 2014 год предусматривал оплату выполненного биохимического исследования в размере 30,0 рублей, но часть исследований традиционно относимых к биохимическим (миоглобин, иммуноглобулин А, иммуноглобулин М, иммуноглобулин G, С3-комплимент, С4-комплемент, цистатин С), были оплачены по иммунохимическому тарифу – 184,4 руб.

2.6 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием методов непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (\bar{X}), медианы (Me) и 10 % и 90 % процентиля ($P[10\%;90\%]$), 5 % и 95 % процентиля ($P[5\%;95\%]$). Статистическую обработку проводили в программе Excel (Windows), Statistica 12.0 (Stat Soft Inc.). Сравнение полученных данных осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела – Уолиса, Манна – Уитни, Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Критерии выбора дискриминационного значения индекса гемолиза

На сегодняшний день, остается нерешенной проблема методического характера, связанная с тем, что критерии отнесения образца к гемолизированному не установлены. В первую очередь это связано с тем, что результаты, обобщённые WG LEPS, были получены из лабораторий, осуществлявших как визуальную, так и автоматизированную оценку гемолиза. Во вторых, как показало мультицентровое исследование, посвященное автоматизированному измерению HI, в зависимости от используемой производителем технологии, результат может быть получен как в качественном, так и в количественном выражении [58]. В литературе встречается два критерия, которые позволяют отнести образец к гемолизированному. Первый критерий, предложенный рабочей группой WG – LEPS, можно назвать «универсальным», т.к. он применяется для выявления гемолизированных образцов как визуально [97], так и на автоматических биохимических анализаторах, и ориентирован он на содержание свободного гемоглобина 50 мг/дл, что соответствует 50 HI. Вторым критерий связан с пределом обнаружения гемолиза на анализаторе Vitros 5,1 – 15 HI [11, 92]. Но на рынке мировых производителей существуют автоматические биохимические анализаторы, которые имеют более чувствительный метод определения свободного гемоглобина в сыворотке крови и позволяют достоверно определить его при концентрации от 5 мг/дл (5HI) и полностью соответствует требованиям стандарта CLSI C56-A [29].

Для того чтобы ответить на вопрос, стоит ли устанавливать минимальную границу измерения индекса гемолиза на пределе обнаружения HI лабораторным оборудованием или рекомендациям WG LEPS, на первом этапе исследования был проведен анализ влияния гемолиза на результат определения биохимических

показателей по уровню индекса гемолиза, рекомендованного производителем аналитической платформы Cobas с 6000 и Integra 400 (таблица 7). Как видно из данных, представленных в таблице 7 минимальное значение гемолиза, способного потенциально влиять на результат пациента (в частности, для теста креатинкиназа МВ (КФК-МВ)), соответствует 10 НІ.

Таблица 7

Уровень НІ, указанный в инструкции производителя биохимических анализаторов, выше которого возможно влияние на результат лабораторного исследования

| Показатель | НІ, мг/дл |
|-------------------------|-----------|
| Общий белок | 1000 |
| СРБ | 500 |
| Триглицериды | 700 |
| Холестерин ЛПВП | 1200 |
| Холестерин ЛПНП | 1000 |
| Амилаза панкреатическая | 200 |
| Амилаза общая | 500 |
| ЛДГ | 50 |
| ЩФ | 200 |
| Глюкоза | 1000 |
| Мочевина | 1000 |
| Прямой билирубин | 25 |

Продолжение таблицы 7

| | |
|-----------------------|-----------|
| ЛДГ | 15 |
| ГГТ | 200 |
| Лактат | 1000 |
| КФК общая | 1000 |
| КФК-МВ | 10 |
| Железо | 200 |
| Липаза | 1000 |
| Магний | 800 |
| Фосфор неорганический | 300 |
| Мочевая кислота | 1000 |
| Альбумин | 1000 |
| ASL-O | 1000 |
| RF | 1000 |
| Общий билирубин | 800 |
| АЛТ | 200 |
| АСТ | 25 |
| Креатинин по Яффе | 1000 |

Таким образом, критерием лабораторной безопасности пациента стала минимальная граница индекса гемолиза выше 10 мг/дл. Гемолиз в сыворотке с 10

HI визуально определить невозможно (рис. 4) и может быть выявлен только при автоматизированном измерении на аналитических платформах. Поэтому, нами было выбрано дискриминационное значение индекса гемолиза, позволяющего отнести образец к гемолизированному, 10 HI. Все лаборатории должны установить свой критерий отнесения образца к гемолизированному, в зависимости от используемого перечня лабораторных тестов и аналитических систем



Рис. 4 Уровень гемолиза, соответствующий концентрации гемоглобина в сыворотке 10 мг/дл (10 HI)

3.2 Оценка качества преаналитического этапа в зависимости от критерия выбора дискриминационного значения индекса гемолиза

Для оценки качества преаналитического этапа в зависимости от дискриминационного значения HI был проведен анализ 34 014 проб сыворотки крови взрослых с использованием двух подходов – $HI > 50$ согласно критерию WG-LEPS и предлагаемый нами – HI от 10 до 50. В таблице 8 представлены результаты определения HI в образцах сыворотки крови, поступивших из 10 МО.

Как видно из таблицы, по критериям IFCC WG LEPS сыворотка от 6 контрагентов соответствовала оптимальному уровню качества, от 2 контрагентов приемлемому, а для двух МО – неприемлемому (>2,0%).

Таблица 8

Оценка преаналитического качества образцов сыворотки крови, полученные от взрослых медицинских организаций, в соответствии с критериями WG LEPS

| Уровень качества | Доля проб >50 HI в соответствии с критериями WG LEPS | Количество МО, соответствующих критерию качества |
|------------------|--|--|
| Оптимальный | Менее 1,20 % | 6 |
| Приемлемый | 1,21-1,60% | 2 |
| Минимальный | 1,61-2,0% | 0 |
| Неприемлемый | свыше 2,1% | 2 |

На основании критерия HI > 50 был проведен анализ образцов сыворотки крови с гемолизом в одной из МО с приемлемым уровнем качества в течение 6 месяцев (рис. 5).

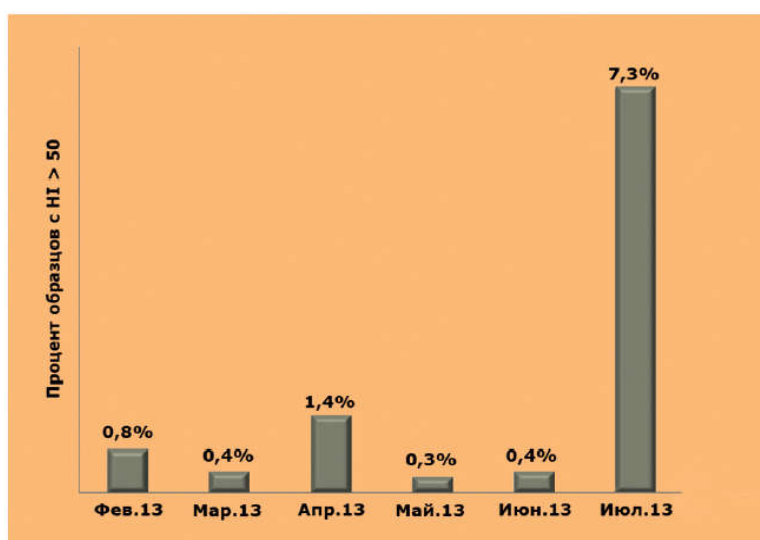


Рис. 5. Процент гемолизированных образцов (HI> 50), поступивших в КДЦД от контрагента с приемлемым уровнем качества в период с февраля по июль 2013 г

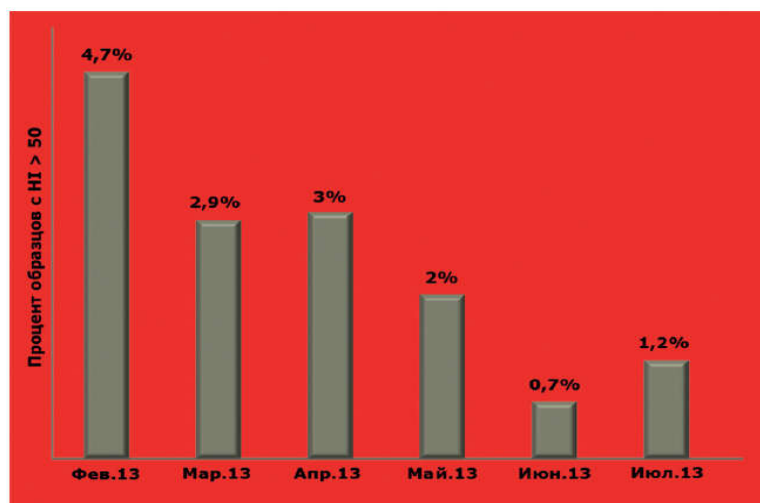


Рис. 6. Процент гемолизированных образцов ($HI > 50$), поступивших в КДЦД от контрагента с неприемлемым уровнем качества в период с февраля по июль 2013г

Аналогичный анализ был проведен для образцов сыворотки крови, поступивших одной из МО с неприемлемым уровнем качества.

Проанализировав причины резкого увеличения процента гемолиза в июле 2013 в образцах, доставленных от контрагента с приемлемым уровнем качества преаналитического этапа (рис. 5), мы установили, что данная ситуация связана с отпуском процедурной сестры. В июле её замещала сотрудница, не имеющая высокой квалификации. В данной ситуации резкое увеличение процента гемолиза является индикатором профессионального качества конкретного сотрудника процедурного кабинета.

Объективные доказательства неприемлемого уровня преаналитического качества одного из контрагентов позволили провести проверку работы процедурного кабинета с соответствующим уровнем качества и выявить грубые нарушения процесса взятия крови. По результатам этой проверки для процедурных сестёр в мае было проведено дополнительное профессиональное обучение, включающее теоретическую часть и отработку практических навыков на муляже, что привело, как следует из диаграммы, к значительному снижению процента гемолиза в июне и июле 2013 года (рис. 6).

Наряду с оценкой видимого гемолиза ($HI > 50$), предложен инструмент более тонкой настройки: $HI > 15$ [90] и $HI < 50$ [10]. Этот индикатор является интегральным показателем качества взятия и транспортировки крови. Но поскольку критерием минимальной границы индекса гемолиза выше 10 стал приоритет лабораторной безопасности пациента, мы установили диапазон $HI > 10$ и $HI < 50$. На рис. 7 приведен процент образцов сыворотки крови с гемолизом в диапазоне выше 10 и менее 50 HI для каждой МО. Рассчитав Me процента гемолизированных образцов и применив формулу расчета, приведённую в публикациях Sciasovelli L. с соавт. и А. В. Мошкина [85, 10], мы определили собственные критерии отнесения МО к оптимальному, приемлемому, минимальному и неприемлемому уровню преаналитического качества.

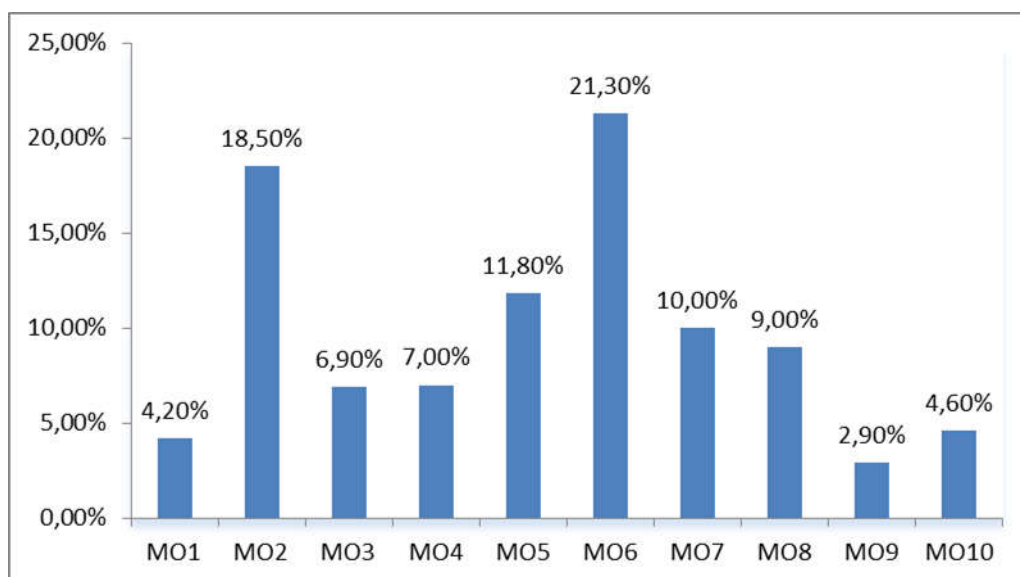


Рис. 7 Процент образцов сыворотки с индексом гемолиза выше 10 и менее 50 HI, поступивших в КДЦД

Оптимальному уровню качества соответствовали три медицинские организации (МО) (таблица 9). По одному контрагенту попали в категории приемлемого и минимального уровня преаналитического качества. Также наше исследование позволило выявить пять контрагентов с неприемлемым уровнем качества.

Оценка преаналитического качества образцов сыворотки крови, полученные от взрослых медицинских организаций, в соответствии с собственными критериями

| Уровень качества | Процент образцов в диапазоне выше 10 и менее 50 HI | Количество МО, соответствующих критерию качества |
|------------------|--|--|
| Оптимальный | < 5,2 % | 3 |
| Приемлемый | 5,2–6,9 % | 1 |
| Минимальный | 7,0–8,7 % | 1 |
| Неприемлемый | > 8,7 % | 5 |

Используя критерий $HI > 10$ и $HI < 50$ отнесения образца к гемолизированному, позволило нам выявить проблемы на преаналитическом этапе у пяти контрагентов, тогда как, применяя критерий $HI > 50$, неприемлемый уровень качества поступающих образцов был у двух медицинских организаций. На основании полученных данных можно с уверенностью сказать, что используя более жесткий критерий отнесения образца к гемолизированному, а именно $HI > 10$ и $HI < 50$, можно выявить лабораторные ошибки, связанные с качеством поступающих образцов в лабораторию, которые напрямую будут влиять на лабораторную безопасность пациента.

3.3 Определение возможности применения индекса гемолиза образцов сыворотки крови детей в возрасте до 18 лет, как инструмента объективной оценки качества на преаналитическом этапе лабораторных исследований.

Измерение HI проведено в 11 449 пробах сыворотки у пациентов в возрасте до 18 лет. Результаты, представленные на рис. 8 – 12 и в таблиц 10 - 14, показывают, что медианы HI во всех возрастных группах в сыворотках, полученных в процедурном кабинет КДЦД, ниже границы физиологического гемолиза 5 мг/дл [94], следовательно, квалификация и навыки работы процедурных сестер КДЦД

обеспечивают получение достоверных результатов и, как следствие, безопасность маленьких пациентов.

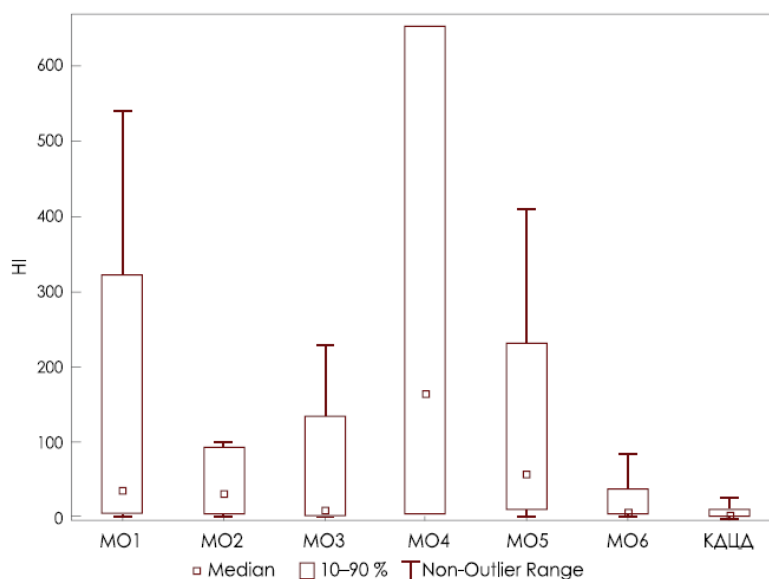


Рис. 8. Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте до одного года (n=493), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций.

Таблица 10

Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте до одного года (n=493), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

| Медицинские организации | МО 1 | МО 2 | МО 3 | МО 4 | МО 5 | МО 6 | КДЦД |
|-------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| Число наблюдений | 48 | 10 | 80 | 6 | 16 | 12 | 321 |
| Медиана HI | 37,5* | 33* | 8* | 164,5* | 57,5* | 7** | 3 |
| [10 - 90] P HI | 6,0–314,7 | 3,5–94,0 | 2,0–133,0 | 8,2–613,4 | 8,3–227,0 | 2,1–51,5 | 0,0–13,0 |

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КДЦД; ** — $p = 0,09$ по сравнению с КДЦД.

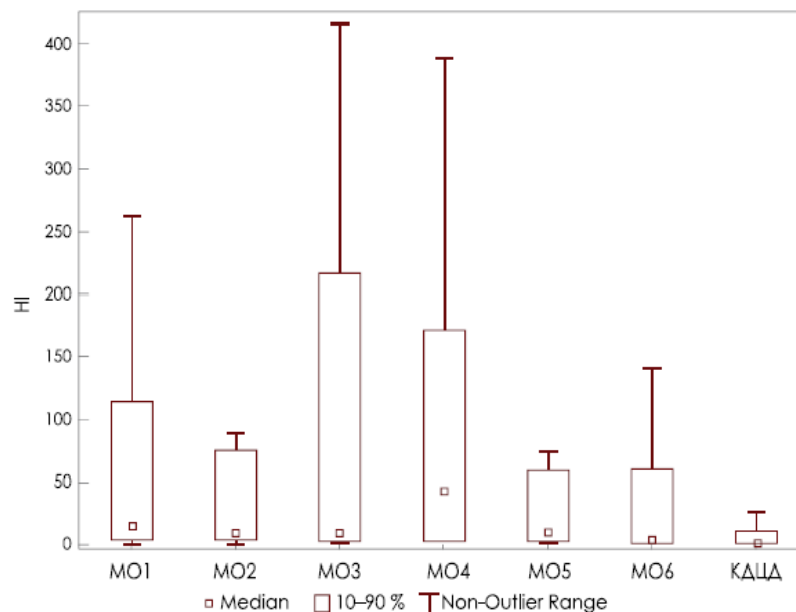


Рис. 9. Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 1 года до 3 лет (n=1087), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

Таблица 11

Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 1 года до 3 лет (n=1087), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

| Медицинские организации | МО 1 | МО 2 | МО 3 | МО 4 | МО 5 | МО 6 | КДЦД |
|-------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|----------|--------------|
| Число наблюдений | 55 | 23 | 53 | 13 | 23 | 42 | 878 |
| Медиана HI | 14* | 10* | 10* | 42* | 10* | 4** | 2 |
| [10- 90] P HI | 3,0- 114,0 | 2,4- 78,6 | 1,0- 222,2 | 3,0- 213,6 | 1,0- 60,6 | 0,0-68,2 | 0,0- 10,0 |

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КДЦД; ** — $p = 0,17$ по сравнению с КДЦД.

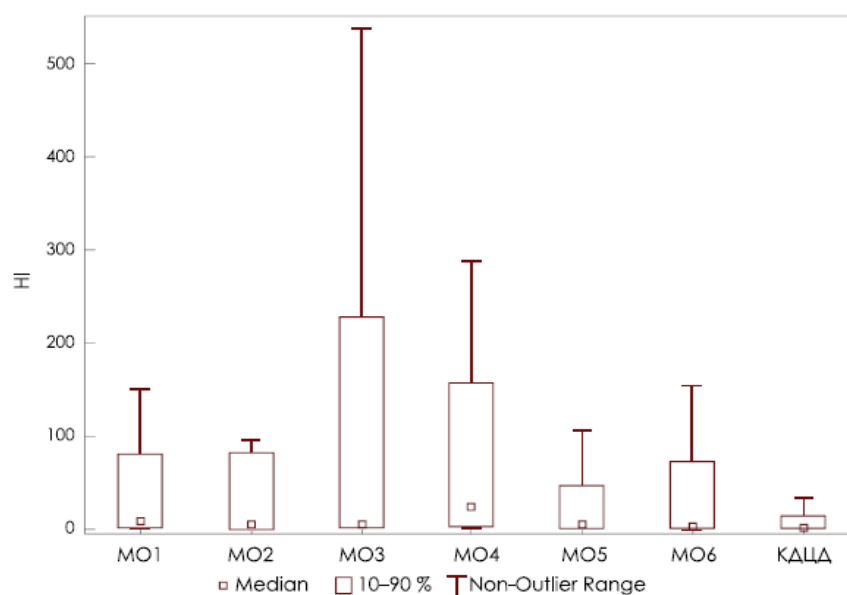


Рис. 10. Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 4 до 7 лет (n=2550), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

Таблица 12

Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 4 до 7 лет (n=2550), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

| Медицинские организации | МО 1 | МО 2 | МО 3 | МО 4 | МО 5 | МО 6 | КДЦД |
|-------------------------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| Число наблюдений | 103 | 41 | 103 | 52 | 78 | 124 | 2 049 |
| Медиана HI | 9* | 6* | 6* | 24* | 5* | 4* | 2 |
| [10- 90] P HI | 2,0–80,2 | 1,0–84,2 | 1,0–228,8 | 4,0–163,3 | 1,0–46,7 | 0,0–73,3 | 0,0–13,0 |

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КДЦД.

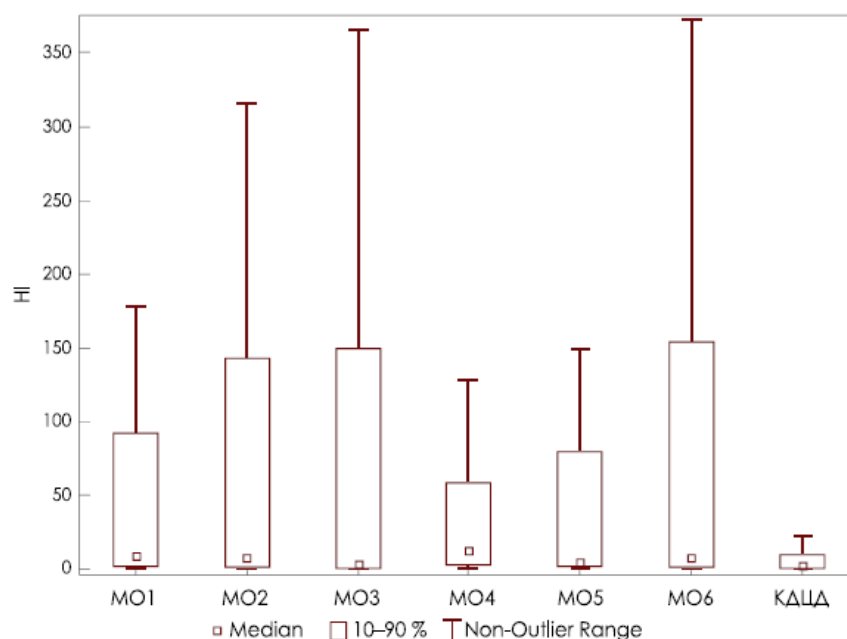


Рис. 11. Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 8 до 13 лет (n=4007), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

Таблица 13

Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 8 до 13 лет (n=4007), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

| Медицинские организации | МО 1 | МО 2 | МО 3 | МО 4 | МО 5 | МО 6 | КДЦД |
|-------------------------|----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|---------|
| Число наблюдений | 216 | 122 | 157 | 154 | 154 | 252 | 2 952 |
| Медиана HI | 8* | 7,5* | 3* | 12* | 5* | 7* | 2 |
| [10- 90] P HI | 2,0-90,9 | 1,0-145,4 | 0,0-148,4 | 3,0-59,7 | 1,0-80,2 | 1,0-155,5 | 0,0-9,0 |

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КДЦД.

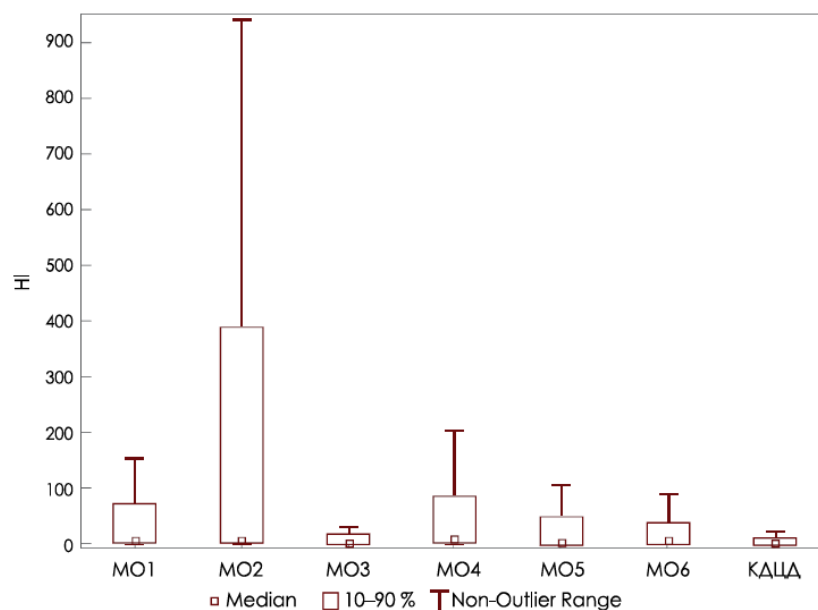


Рис. 12. Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 14 до 18 лет (n=3312), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

Таблица 14

Характеристики индекса гемолиза в образцах сыворотки венозной крови детей в возрасте от 14 до 18 лет (n=3312), полученных в процедурном кабинете КДЦД и доставленных в КДЦД из шести медицинских организаций

| Медицинские организации | МО 1 | МО 2 | МО 3 | МО 4 | МО 5 | МО 6 | КДЦД |
|-------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| Число наблюдений | 148 | 134 | 197 | 165 | 116 | 170 | 2 382 |
| Медиана HI | 6* | 6* | 3* | 9* | 5* | 7* | 2 |
| [10- 90] P HI | 2,0– 69,1 | 2,0– 390,8 | 0,0– 18,6 | 3,0– 85,0 | 1,0– 48,8 | 1,0– 38,0 | 0,0–9,0 |

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КДЦД.

В связи с тем, что преаналитическое качество образцов сыворотки в КДЦД полностью соответствует требованиям педиатрической практики, эту группу мы

рассматривали в качестве группы сравнения. Как было показано в аналитическом обзоре литературы граница визуального гемолиза соответствует 30 мг/дл свободного гемоглобина и выше. Полученные результаты свидетельствуют, что медиана НГ в образцах сыворотки детей грудного возраста, поступивших из четырех детских поликлиник, превышает границу видимого гемолиза, а, следовательно, качество взятия венозной крови в МО 1, МО 2, МО 4 и МО 5 не способствует получению достоверного результата.

Приведённые данные наглядно иллюстрируют низкую квалификацию процедурных сестёр при взятии венозной крови у детей. Особенно ярко эта проблема проявляется у детей первого года жизни. Медиана НГ в МО 1, МО 2, МО 4, МО 5 в 12,5 раза, в 11,0 раз, в 54,8 раза и в 19,1 раза выше медианы НГ в сыворотках детей грудного возраста из КДЦД соответственно. Следовательно, «неуверенность» процедурных сестёр, работающих в педиатрии, основана на недостаточных умениях и навыках при работе с детьми. Однако можно ли согласиться, что эти сложности относятся к категории неустранимых? Пример процедурных сестер КДЦД наглядно свидетельствует о стабильно высокой квалификации при взятии крови у детей и подростков различного возраста. Также мы не получили статистически значимой разницы между НГ в группах детей до одного года и от года до трёх лет между МО 6 и КДЦД. Следовательно, у детей раннего возраста возможно получение венозной крови надлежащего качества. Более высокую медиану НГ в МО 6, чем в КДЦД, мы склонны связать с меньшим числом детей в данных возрастных группах, получающих медицинскую помощь в детской поликлинике, по сравнению с КДЦД. Для поддержания высокой квалификации процедурных сестер необходимы не только умения, но и практические навыки в достаточном объёме.

Следующий аспект, который требует обсуждения при оценке приведённых данных, это влияние условий доставки на преаналитическое качество образца. В работе Söderberg J. и соавт. было отмечено возрастание процента гемолизированных образцов при транспортировке биологического материала [90]. Необходимо отметить, что в лаборатории КДЦД разработана стандартная

операционная процедура «Правила хранения и транспортировки биоматериала», согласно которой биоматериал доставляется специальным санитарным транспортом в лабораторию не позднее 11:30 из всех медицинских организаций. Время транспортировки образцов из всех детских поликлиник, включенных в исследование, составляет от 20 до 50 минут, образцы сыворотки перевозятся в одинаковых контейнерах с соблюдением температурного режима. Данные условия для всех медицинских организаций соответствуют требованиям ГОСТ Р 53079.4–2008.

Сравнение HI в образцах сыворотки крови, полученных в МО 6 и HI в образцах сыворотки крови, доставленных из МО 4, демонстрирует статистически значимые различия ($p < 0,05$) во всех возрастных группах. Также достоверная разница отмечается между индексом гемолиза в сыворотках из МО 6 и МО 1 (в группах 1–3 лет и 4–7 лет) с МО 3 (в группах 8–13 и 14–18 лет). Таким образом, одинаковые условия доставки по-разному отражаются на уровне гемолиза в образцах сыворотки крови. Хотя мы не можем полностью исключить влияние доставки на преаналитическое качество биоматериала, данные, представленные выше, позволяют утверждать о приоритете процедуры взятия крови над процессом доставки как причины возникновения гемолиза в образцах.

Особая значимость качества венозной крови у педиатрических пациентов обусловлена тем, что это материал, который сложно или невозможно получить повторно. Поэтому необходимо регулярно проводить обучение медицинского персонала технике взятия крови, особенно у детей раннего возраста. В частности, в рекомендациях ВОЗ по взятию крови содержится указание на необходимость специальной подготовки медицинских работников, которые проводят флеботомию у детей и младенцев [98]. В отличие от зарубежных лабораторий, где процедурные сестры составляют значимую часть лабораторного сообщества [36], в большинстве отечественных медицинских организациях процедурные сестры находятся вне штата медицинской лаборатории. Такое условие является серьёзным ограничением при реализации мероприятий с целью улучшения взятия венозной крови, в том числе в детском возрасте.

В отечественной литературе встречается предложение использовать различные уровни качества для отделений интенсивной терапии, детей до 7 лет, а литературные данные рассматривать как сугубо ориентировочные [11]. Но результаты нашего наблюдения показали, что при надлежащей подготовке процедурных сестер возможно достичь минимальный процент гемолизированных образцов при взятии крови у детей любых возрастных групп, а критерием оценки будет служить автоматическое измерение индекса гемолиза в образцах сыворотки крови у детей. С помощью анализа индекса гемолиза удастся выделить медицинские организации, в которых преаналитическое качество может снижать достоверность результата, и требует мер по совершенствованию умений и навыков персонала при взятии венозной крови. Внедрение индекса гемолиза в повседневную практику лабораторий может внести значимый вклад в повышение лабораторной безопасности пациентов.

3.4 Результаты внедрения индекса гемолиза в лабораторную информационную систему (ЛИС)

Совместная работа с программистами компании лабораторные информационные системы "PSM -АКЛ клиническая лаборатория" (Roche – Акросс Инжиниринг) позволила внедрить автоматизированное определение индекса гемолиза в каждом образце сыворотки крови как взрослых, так и детей. При этом для всех биохимических тестов, используемых в лаборатории, в соответствии с инструкциями производителя в ЛИС указано пороговое значение HI, выше которого возможно влияние на достоверность результата лабораторного исследования. При значении HI выше порогового для данного теста, в бланк ответа автоматически вносится информация об интерференции (рис. 13), что исключает возможность от полного отказа выполнения лабораторных исследований в гемолизированных образцах.

Модуль "Лабораторные информационные системы"
 Региональный фрагмент единой информационной системы в сфере здравоохранения
СПБ ГБУЗ "КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЛЯ ДЕТЕЙ"
 Централизованная клиничко-диагностическая лаборатория
 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, дом 36, корп. 2 Тел/факс: 8 (812) 246-05-53
 Сайт: <http://www.kdcd.spb.ru> E-mail: kdcd@inbox.ru
 Код в реестре международного контроля качества RICS 30463, 333614. Лицензия № ФС 78-01-002479 от 23.01.2012 г.
 Код в реестре внешней оценки качества РФ (ФСВОК) - 04696

Заказ № 1002972243 от

Заказчик: ГП 44
 Отделение:
 Врач: Источник: ОМС

Пациент:
 Пол: Женский, дата рождения: 21.03.1945, возраст: 73 года № ИБ (ак): 2893
 Адрес:

Диагноз: Код по ф.50:

| Название теста | Результат | Ед. изм. | Норма |
|--|--|----------|------------|
| Биохимические исследования | | | |
| Креатинин в сыворотке | 109.7 | мкмоль/л | 50 - 98 |
| Глюкоза в сыворотке | 14.58 | ммоль/л | 3.5 - 6.1 |
| Билирубин общий | 15.4 | мкмоль/л | 3.4 - 20.5 |
| Аланинаминотрансфераза | 23 | Ед/л | 0 - 33 |
| Аспаратаминотрансфераза | 50 Повторить. Гемолиз в анализе выше допустимого | Ед/л | 1 - 32 |
| Липидный спектр | | | |
| Холестерин общий | 5 | ммоль/л | 0.1 - 5.2 |
| Водно-солевой обмен | | | |
| Калий в сыворотке | 5.1 | ммоль/л | 3.7 - 5.4 |
| Контроль лечения сахарного диабета | | | |
| Гликозилированный гемоглобин (A1c), % | 7.8 | % | 4.5 - 6 |
| Общий гликозилированный гемоглобин (A ₀) | 80.5 | г/л | |

Рисунок 13. Бланк ответа лаборатории с пометкой о наличии гемолиза

Таким образом, благодаря внедрению индекса гемолиза в ЛИС, появилась возможность заблокировать выполнение анализа на аналитической системе в зависимости от уровня НИ и сформировать сообщение: «Повторить. Гемолиз выше допустимого» или выполнить лабораторное исследование и выдать результат с пометкой: «Повторить. Гемолиз выше допустимого».

3.5 Определение клинического значения применения индекса гемолиза для оценки образцов сыворотки крови, поступивших в лабораторию, на примере исследований аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы

Для оценки влияния НИ, превышающего рекомендуемый производителем уровень, и определения тактики лабораторных действий относительно таких проб, нами были отобраны и проанализированы 739 образцов сыворотки с назначением определения трансаминаз и уровнем НИ более допустимого по инструкции: 576 образцов с назначенным измерением АСТ и НИ более 40 и 163 образца с измерением АЛТ и НИ более 200. Необходимо отметить, что наличие гемолиза в образцах с НИ > 40 достаточно трудно обнаружить визуально, в отличие от образцов крови с НИ > 200, в которых ярко выражен гемолиз и обнаружить их не

составляет трудностей. Производитель реагентов АСТ и АЛТ в инструкции к наборам указывает на то, что выбранные предельно допустимые концентрации гемоглобина не оказывают значимого влияния на результат измерения [16]. В соответствии с рекомендациями производителя для всех указанных результатов в лабораторной информационной системе было сформировано сообщение: «Повторить. Гемолиз выше допустимого». В течение последующих двух недель повторное исследование на АЛТ и АСТ было назначено врачом и проведено в лаборатории только для 109 пациентов: на АСТ – 68 пациентами, а на АЛТ – 41 больному, что составило 11,8 % и 25 %, соответственно. Результаты повторного исследования крови были проанализированы по тем же критериям: НИ более/менее 40 для АСТ и более/менее 200 для АЛТ.

Повторное измерение нас интересовало, в первую очередь, с точки зрения различий по сравнению с первым результатом в пределах допустимых 10%. Степень отличий (%) рассчитывали по формулам:

$$\%АЛТ = \frac{|АЛТ - АЛТ_{\text{после повторного взятия крови}}|}{АЛТ} \cdot 100\% \quad (2);$$

$$\%АСТ = \frac{|АСТ - АСТ_{\text{после повторного взятия крови}}|}{АСТ} \cdot 100\% \quad (3).$$

Полученные данные представлены на рисунке 14 и 15.

Медиана относительного изменения АЛТ, % и АСТ, % составила 23 % и 20 %, соответственно, что в половине случаев превышает 10 % отклонения результата лабораторного исследования в образце сыворотки крови без гемолиза и с гемолизом.

Для выявления статистически значимых отличий АСТ,% и АЛТ,% от значения 10% был использован непараметрический одновыборочный критерий Вилкоксона, т.к. АСТ,% и АЛТ,% имеет ненормальное распределение (значимость по критериям Колмогорова-Смирнова для АЛТ,% составила 0,037, а для АСТ,% - 0,035; по критериям Шапиро-Уилка для

АЛТ,% - 0,001, для АСТ,% - 0,000 при $p < 0,05$). Подтверждена достоверность отличий результатов повторных измерений по обоим анализам.

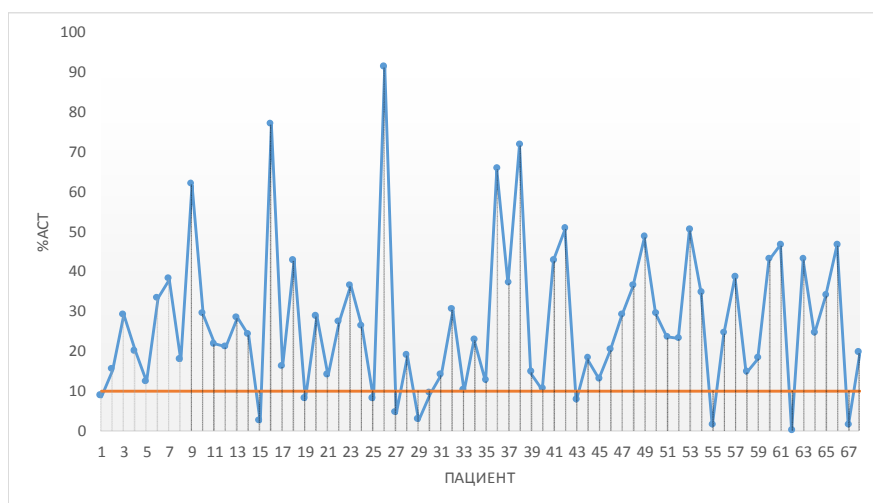


Рис. 14 Относительное изменение результатов АСТ и базовой линии на уровне 10%, рекомендованной производителем аналитической системы.

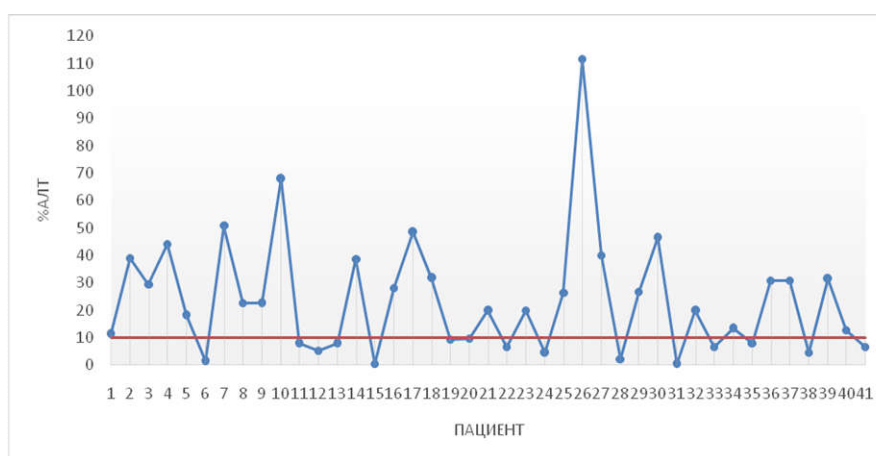


Рис. 15 Относительное изменение результатов АЛТ и базовой линии на уровне 10%, рекомендованной производителем аналитической системы.

Следующим этапом был выполнен анализ результатов лабораторных исследований АЛТ и АСТ в соответствии с референтными интервалами в гемолизированных (первичных) и негемолизированных (после повторного взятия) образцах сыворотки крови, что позволило разделить пациентов на три группы для каждого анализа. Данные представлены в таблицах 15 и 16.

Анализ результатов парных измерений позволил разделить пациентов на три группы для каждого анализата.

Группы 1 составили пациенты, для которых повторное измерение оказало решающее значение: патологический результат при повторном исследовании в пробе с допустимым уровнем гемолиза не был подтвержден, что позволило сомневаться в наличии патологического процесса. Количество результатов, вошедших в референтный интервал (РИ) после повторного измерения, составило для АСТ 16,2%, для АЛТ – 9,8%. Таким образом, примерно для 10-15% больных повторным измерением анализатов на основании предупреждения в ЛИС, возможно, были исключены ложноположительные результаты.

В группах 2 вошли больные, результат измерений у которых может быть расценен как истинно положительный: повторное исследование подтвердило наличие патологии и для них влияние гемолиза не сыграло существенной роли.

Наибольшее количество пациентов оказалось в третьей группе – результаты измерения трансаминаз находились в пределах референтного интервала как при первичном, так и при повторном измерении. Выявленный гемолиз не имел клинически значимого влияния на результаты, которые можно расценивать как истинно отрицательные.

Таблица 15

Оценка результатов повторного измерения АСТ у пациентов, в пробах крови которых при первичном исследовании был обнаружен недопустимый уровень гемолиза (HI>40) и их сопоставление с референтными интервалами анализата

| № группы | АСТ при первичном измерении и HI>40 (n=68) | АСТ после повторного взятия крови и HI<40 (n=68) | % от общего числа пациентов |
|-----------|--|--|-----------------------------|
| 1 (n=11) | выше РИ | в пределах РИ | 16,2 |
| 2 (n=6) | выше РИ | выше РИ | 8,8 |
| 3 (n= 51) | в пределах РИ | в пределах РИ | 75,0 |

Оценка результатов повторного измерения АЛТ у пациентов, в пробах крови которых при первичном исследовании был обнаружен недопустимый уровень гемолиза (HI>200) и их сопоставление с референтными интервалами анализа

| № группы | АЛТ при первичном измерении и HI > 200 (n=41) | АЛТ после повторного взятия крови и HI < 200 (n=41) | % от общего числа пациентов |
|----------|---|---|-----------------------------|
| 1 (n=4) | выше РИ | в пределах РИ | 9,8 |
| 2 (n=7) | выше РИ | выше РИ | 17,0 |
| 3 (n=30) | в пределах РИ | в пределах РИ | 73,2 |

Для получения количественной характеристики значимости разницы между двумя измерениями была рассчитана величина критической разницы (RCV). RCV для АСТ составила 34,2 %, а для АЛТ - 54,0 %. Для каждого пациента с выполненным повторным измерением сравнивали разницу между результатами первичного и повторного исследования, выраженную в %, с уровнем RCV. В случае, если полученный процент отклонения повторного результата был выше величины RCV, данное отклонение признавалось достоверным [35].

Оказалось, что повторные измерения уровня АСТ в первой группе после сообщения из лаборатории о недопустимом уровне гемолиза и повышенных значениях анализа достоверно отличались от первичного результата в 54,5% случаев (разница между результатами 1 и 2, выраженная в % > 34,2% у всех больных) и соответствовали РИ. Это позволяло исключить ложноположительный результат первичного исследования. У оставшихся 45,5% пациентов не наблюдалось достоверно значимых различий в результатах АСТ между первичным и повторным измерением, что подтверждается особенностью внутрииндивидуальной и аналитической вариациями данного анализа. Во второй группе верифицировано достоверно значимое повышение уровня АСТ в 16,7%, что указывает на наличие патологического процесса.

Сопоставление результатов двух измерений АЛТ дало важные, хотя и не столь однозначные результаты: 25% достоверных отличий в группе 1 (то есть у 25% пациентов удалось избежать ложноположительных результатов) и 14,2% достоверных отличий в группе 2. В последнем случае, поскольку оба измерения превышали референтное значение, сравнение с RCV позволило судить о динамике показателей с соответствующим достоверным улучшением патологического процесса.

Исходя из полученных данных, можно сделать заключение о том, что в случае нахождения результатов измерения АСТ или АЛТ в пределах РИ даже при наличии уровня гемолиза выше заявленного производителем как допустимый, повторное измерение не требуется и сообщение в ЛИС о его необходимости не требуется. В тех случаях, когда первичные результаты исследований АСТ и АЛТ, полученные в гемолизованных образцах, превышают РИ, необходимо оповестить врача о повторном взятии крови. Полученные результаты повторного измерения необходимо оценивать по сравнению с RCV, которые позволят определить статистическую достоверность различий между двумя результатами лабораторных исследований АЛТ и АСТ. Алгоритм работы с образцами крови, поступившими в лабораторию для биохимических исследований, в соответствии с такой идеологией представлен на схеме 1.

3.6 Определение процента гемолизованных образцов как инструмента в системе непрерывного управления качеством флеботомии

Автоматизированное измерение индекса гемолиза было проведено в 2 180 образцах сыворотки крови, поступивших в экспресс-лабораторию из 16 отделений Центра им. В.А. Алмазова. Сыворотка была получена в результате флеботомии, выполняемая процедурными сестрами отделений стандартным способом. Критерий отнесения образца сыворотки крови к гемолизованному был выбран 50 НИ (50 мг/дл), предложенный рабочей группой IFCC для расчета процента гемолизованных образцов [70].

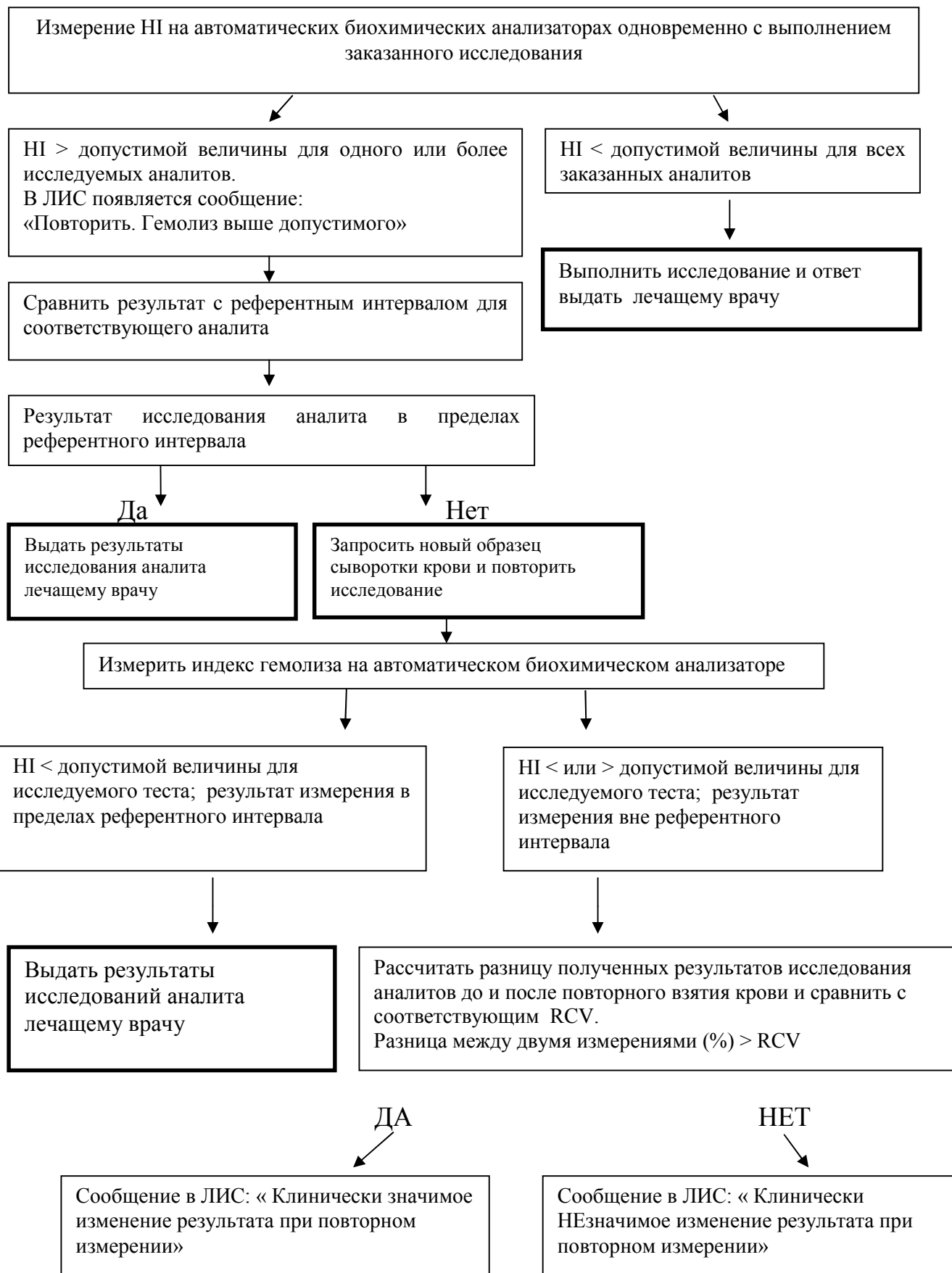


Схема 1. Алгоритм работы с образцами крови, поступившими в лабораторию для биохимических исследований.

На первом этапе в соответствии с критериями для индикаторов качества преаналитического этапа, приведенными в работе Plebani M. и соавт., 2015, мы провели ранжирование отделений по уровням качества (табл. 17).

Таблица 17

Уровни качества с использованием индикатора преаналитического этапа - процент гемолизированных образцов до обучения процедурных сестер

| № отделения/№ группы | Процент гемолизированных образцов, % | Уровень качества по критериям IFCC [Plebani M. et al., 2015] | Уровень качества по индивидуальным критериям |
|----------------------|--------------------------------------|--|--|
| 1/1 | 12,6 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 2/1 | 12,0 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 3/1 | 19,0 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 4/1 | 1,4 | Неприемлемый | Оптимальный |
| 5/1 | 3,8 | Неприемлемый | Желательный |
| 6/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 7/1 | 5,6 | Неприемлемый | Минимальный |
| 8/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 9/1 | 14,7 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 10/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 11/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 12/2 | 4,9 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 13/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 14/2 | 2,5 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 15/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 16/2 | 8,0 | Неприемлемый | Неприемлемый |

Предложенные рабочей группой уровни качества для процента гемолизированных образцов установлены следующим образом: оптимальный <0,120 %; желательный в диапазоне от 0,120 до 0,440%; минимальный в

диапазоне от 0,440 до 0,852% и неприемлемый $> 0,852\%$. С учетом указанных критериев, из 16-ти отделений только шесть соответствовали оптимальному уровню качества, у остальных преаналитическое качество было неприемлемым, т.к. процент гемолизированных образцов превышал 0,852%. При этом, для четырех отделений (№№ 1, 2, 3, 9) процент гемолизированных образцов более, чем в 100 раз превышал границу неприемлемого качества. Несмотря на то, что в разработку критериев уровней качества рабочей группой WG-LEPS были вовлечены 75 медицинских лабораторий, мы сочли, что такие результаты могут быть связаны со спецификой оказания помощи в Центре им. В. А. Алмазова, поэтому далее были сформированы две группы наблюдения. Исходя из того, что 10 отделений из 16-ти можно отнести к отделениям с возможностью развития внутрисосудистого гемолиза, в первую группу вошли 3 отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического профиля, 3 отделения анестезиологии и реанимации с палатой интенсивной терапии, в том числе гематологического и нейрохирургического профиля и 4 кардиологических отделения (№№ 1-10 отделения). Вторая группа была представлена неврологическим, терапевтическим, ревматологическим и тремя кардиологическими отделениями с восстановительным лечением, т.е. отделениями, где вероятность гемолиза *in vivo* очень мала (№№ 11-16 отделения).

Второй подход позволил нам установить свои уровни качества для отдельных групп.

Медиана процента гемолизированных образцов в первой группе более чем в 3,5 раза превысила медиану второй группы (4,7% vs 1,3%), поэтому мы не могли исключить вмешательство внутрисосудистого гемолиза в результаты первой группы. Для проверки гипотезы провели статистическое сравнение выборок, используя критерий Манна-Уитни, и получили достоверные различия ($p = 0,02$) по индексу гемолиза между первой и второй группами. Медиана и 5 - 95-й перцентили составили 10,9 и 2,5- 56,7 vs 9,6 и 1,7 - 38,7, соответственно. Таким образом, для отделений из первой группы с предполагаемым риском гемолиза *in vivo* и отделений терапевтического профиля во второй группе мы установили

различные критерии для оценки преаналитического качества (табл. 17).

Для первой группы 25-й, 50-й и 75-й перцентили составили 3,5%, 4,7% и 5,9%, для второй 0,9%, 1,3%, 1,6%, соответственно.

Применяя индивидуальные целевые значения, были выделены отделения с оптимальным (n=4), желательным (n=1), минимальным (n=1) и неприемлемым (n=5) уровнями качества в первой группе (таблица 17). В категорию отделений с неприемлемым качеством вошли одно кардиологическое отделение, два отделения анестезиологии и реанимации и одно отделение анестезиологии и реанимации с палатой интенсивной терапии, а в одном из указанных отделений (№ 3) почти каждый пятый образец имел гемолиз, легко видимый глазом. При этом в категории с оптимальным уровнем качества также оказались отделение анестезиологии и реанимации, отделение анестезиологии и реанимации с палатой интенсивной терапии и два кардиологических отделения. Более того, у трех из четырех отделений с оптимальным уровнем качества первой группы не встретилось ни одного образца с гемолизом (№№ 6, 8, 10).

Ранжирование по уровням качества также было проведено во второй группе. На основании медианы процента гемолизированных образцов для подразделений, вошедших во вторую группу, были установлены отделения с оптимальным (n=3) и неприемлемым (n=3) уровнями качества, что совпало с уровнями качества, полученными по критериям IFCC. В категорию неприемлемого вошли терапевтическое отделение и два кардиологических отделения с восстановительным лечением. Среди трех отделений с оптимальным уровнем качества, включая кардиологическое отделение с восстановительным лечением, процент гемолизированных образцов был равен нулю. Первое заключение, к которому мы пришли, что международные критерии для индикаторов качества могут применяться для отделений, не имеющих индивидуальной специфики, в частности, риска развития гемолиза *in vivo*.

В литературе все чаще высказывается мнение, что обсуждаемый индикатор качества преаналитического этапа преимущественно отражает качество флеботомии, особенно в условиях стационара, где вклад фактора расстояния и

времени доставки образцов мало значим [11]. Следовательно, корректирующим мероприятием в обеих группах было повышение квалификации процедурных сестер.

В связи с этим, на этапе совершенствования был запланирован тренинг с курсом теоретических лекций и практической отработкой навыков процедурных сестер на муляже, который был проведен в мае 2015 года.

Измерение индекса гемолиза проводилось в том же режиме, в образцах с тех же отделений Центра им. В. А. Алмазова и с взятием образцов крови теми же процедурными сестрами. Несмотря на начальные отличия процента образцов с гемолизом в разных группах, гипотеза о связи профиля отделения с количеством гемолизированных образцов после обучения не подтвердилась (таблица 18).

Результаты, полученные в повторной серии измерений – медиана процента образцов с гемолизом выше 50 мг/дл составила 0,0% в обеих группах лечебных отделений, что убедительно подтвердило правильность источника проблемы – недостаточные знания и навыки процедурных сестер. Показательно, что наилучшие результаты после обучения показали отделения, где у процедурных сестер был очень высокий процент гемолизированных образцов. К сожалению, процедурные сестры, уверенные в своей квалификации, подошли к обучению недостаточно ответственно, что можно наглядно видеть по результатам отделений №№ 5, 7, 8 и 13, где процент гемолизированных образцов не уменьшился. После обучения 8 отделений вышли из зоны неприемлемого качества, а 7 из них (№№ 1, 2, 4, 9, 12, 14, 16) стали соответствовать уровню оптимального по критерию IFCC. Следовательно, ключевой причиной появления гемолиза в образцах сыворотки является компетентность процедурной сестры, а не профиль отделения. Полученные данные подтверждают, что процент гемолизированных образцов отражает как существующую квалификацию, так и качество проводимого обучения для каждой медицинской сестры.

Уровни качества с использованием индикатора преаналитического этапа - процент гемолизированных образцов после обучения процедурных сестер

| № отделения/№ группы | Процент гемолизированных образцов, % | Уровень качества по критериям IFCC [Plebani M. et al., 2015] | Уровень качества по индивидуальным критериям |
|----------------------|--------------------------------------|--|--|
| 1/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 2/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 3/1 | 0,8 | Минимальный | Оптимальный |
| 4/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 5/1 | 4,0 | Неприемлемый | Желательный |
| 6/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 7/1 | 2,2 | Неприемлемый | Оптимальный |
| 8/1 | 1,3 | Неприемлемый | Оптимальный |
| 9/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 10/1 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 11/2 | 0,8 | Минимальный | Оптимальный |
| 12/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 13/2 | 2,4 | Неприемлемый | Неприемлемый |
| 14/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 15/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |
| 16/2 | 0,0 | Оптимальный | Оптимальный |

Таким образом, мы получили подтверждение того, что предложенный рабочей группой IFCC процент гемолизированных образцов в сыворотке крови отражает качество флеботомии, определяющей присутствие в образце свободного гемоглобина, влияющих на достоверность результата; индекс гемолиза измеряется автоматически без привлечения дополнительных ресурсов со стороны сотрудников лаборатории и документируется в информационной системе; расчет

процента гемолизированных образцов не требует сложной статистической обработки и включается в систему управления качеством преаналитического этапа. Более того, ориентация на собственные критерии не способствует процессу непрерывного улучшения качества. В нашем случае по индивидуальным уровням качества обе группы достигли более высокого уровня, чем по критериям IFCC. Различия коснулись четырёх отделений в первой группе (№№ 3, 5, 7, 8) и одного отделения (№11) из второй группы. Именно для них необходима разработка дальнейших мероприятий по улучшению качества флеботомии, а не удовлетворение достигнутым уровнем качества.

Данное исследование демонстрирует, что оптимальные уровни качества флеботомии могут быть достигнуты даже в отделениях интенсивной терапии и при высоком риске внутрисосудистого гемолиза. При этом, количество отделений после обучения процедурных сестер с оптимальным уровнем качества поступающих образцов увеличилось на 43,7 % в соответствии с индивидуальными критериями лаборатории и на 25 % в соответствии с критериями IFCC. Мы полагаем, что значение критерия, предложенное рабочей группой WG LEPS – гемолиз выше 50 мг/дл, достижимо для лаборатории любой медицинской организации. Следует помнить, что делать вывод о специфике медицинской организации, ограничивающей соответствие мировым стандартам по качеству венепункции, следует только после подтверждения квалификации процедурных сестер или окончания стандартизированного обучения процедурных сестер.

Таким образом, процент гемолизированных образцов как индикатор преаналитического качества может быть включен в систему непрерывного управления качеством флеботомии в Центре им. В. А. Алмазова.

3.7 Оценка экономической эффективности определения индекса гемолиза

3.7.1 Сравнение визуального и автоматизированного обнаружения гемолизированных образцов сыворотки крови, поступивших в лабораторию.

На первом этапе нами проведен анализ 74 529 образцов сыворотки крови, в которых выполнено 446 599 исследований. Общее возмещение затрат лаборатории составило 17 054 934, 0 рублей в месяц.

Нами была дана оценка финансовых затрат при проведении лабораторных исследований в образцах сыворотки крови с гемолизом. Эксперты WG LEPS предлагают выявлять гемолизированные образцы двумя способами. Первый – обнаружение розовато-красного окрашивания сыворотки при визуальной оценке образца, проводимой сотрудниками лаборатории, второй – измерение содержания свободного гемоглобина в сыворотке при автоматизированном измерении. Последний подход может быть реализован на биохимических анализаторах, а инструментом для оценки является HI. Для расчёта финансовых затрат плательщика при двух подходах к оценке преаналитического качества сыворотки, мы учитывали количество исследований, выполненные в гемолизированных образцах, по каждому из тарифов.

Визуальная оценка гемолиза

Для моделирования данного подхода, из ЛИС нами была выгружена информация по количеству исследований в образцах сыворотки крови с содержанием свободного гемоглобина выше 50 мг/дл (концентрация, которая наиболее часто встречается как критерий гемолиза при визуальной оценке) (таблица 19). Таким образом, мы получили количество исследований, которые при визуальной оценке были бы отнесены в категорию гемолизированных. Поскольку при таком способе невозможно оценить достоверность результатов каждого исследования, под сомнение подпадают все тесты. Для информирования о влиянии в бланк с результатами вносится отметка о гемолизе, которая указывает лечащему врачу на недостоверность результатов всех исследований, заказанных в данной сыворотке пациента. Следовательно, необходимо повторное взятие материала и выполнение назначенных исследований.

Финансовое возмещение за проведение исследований в гемолизированном образце следует отнести к непродуктивным расходам со стороны плательщика, т.к. при рассматриваемой модели тесты выполняются, счета для оплаты

выставляются, но при этом результаты, переданные лечащему врачу, диагностической ценностью не обладают. Финансовое возмещение за проведение исследований в гемолизированном образце следует отнести к непродуктивным расходам со стороны плательщика; на них могло приходиться 2,2 % от общей суммы возмещения, что составило бы 378 078,8 руб. за 4 месяца в случае реализации сценария визуальной оценки гемолиза в КДЦД (таблица 19).

Таблица 19

Анализ финансовых затрат на выполнение исследований в образцах с гемолизом при моделировании визуальной оценки качества сыворотки крови в КДЦД в период с августа по ноябрь 2014 г

| | | | | |
|---|-------------------------------|--|------------------------------|---|
| Заказы на выполнение исследований по биохимическому тарифу | Число заказанных исследований | Число исследований в образцах с визуальным гемолизом | Стоимость тарифа по ГТС, руб | Стоимость исследований в гемолизированных образцах, руб |
| | 422 914 | 9 978 | 30 | 299 340 |
| Заказы на выполнение исследований по иммунохимическому тарифу | Число заказанных исследований | Число исследований в образцах с визуальным гемолизом | Стоимость тарифа по ГТС, руб | Стоимость исследований в гемолизированных образцах, руб |
| | 23 685 | 427 | 184,4 | 78 738, 8 |
| Всего | 446 599 | 10 405 | - | 378 078,8 |

Кроме субъективности и низкой производительности, связанной с человеческим фактором, визуальная оценка не позволяет определить точную концентрацию свободного гемоглобина, без которой невозможно оценить его влияние на результат конкретного исследования. Примечательно, что искажение результата лабораторного исследования может быть вызвано присутствием гемоглобина в

концентрации ниже границы видимого гемолиза. Следовательно, использование визуальной оценки как сопряжено со значительными финансовыми потерями, так и не способствует повышению лабораторной безопасности пациентов.

Автоматизированная оценка гемолиза

Затраты, связанные с выполнением исследований в образце с гемолизом при автоматизированной оценке преаналитического качества, представлены в таблице 20. Непродуктивные расходы плательщика за оплату результатов при реализации второй модели составили 80 868,4 руб. за 4 месяца, что представляет только 0,5 % от общих возмещенных затрат.

Снижение затрат на лабораторную диагностику может быть получено при помощи сокращения объёма и качества исследований или за счёт выполнения исследований в рамках многофункциональных крупных учреждений, работающих по производственному принципу, в которых повышение эффективности достигается за счёт рациональной организации процессов [4, 13]. Для таких «лабораторий-заводов» оптимальным решением для оценки преаналитического качества образца может являться измерение HI, проводимое биохимическими анализаторами одновременно с выполнением назначенных исследований. Показано, что автоматизированное измерение позволяет оценить гемолиз во всех образцах без привлечения сотрудников и без увеличения времени выполнения исследования, что значимо для централизованных лабораторий [61].

Практика внедрения HI в систему менеджмента качества КДЦД обеспечивает оценку индекса гемолиза во всех образцах сыворотки крови пациентов, поступающих в лабораторию. Данные измерения передаются в ЛИС, где содержится информация по значению HI, соответствующему критическому содержанию свободного гемоглобина для каждого теста.

Таблица 20

Анализ финансовых затрат на выполнение исследований в образцах с гемолизом при автоматизированной оценке качества сыворотки крови в КДЦД в период с августа по ноябрь 2014 г.

| | | | | |
|---|-------------------------------|---|------------------------------|---|
| Характеристика заказов на выполнение исследований по биохимическому тарифу | Число заказанных исследований | Число исследований в образцах с гемолизом на основании измерения HI | Стоимость тарифа по ГТС, руб | Стоимость исследований в гемолизованных образцах, руб |
| | 422 914 | 2 167 | 30 | 65 010 |
| Характеристика заказов на выполнение исследований по иммунохимическому тарифу | Число заказанных исследований | Число исследований в образцах с гемолизом на основании измерения HI | Стоимость тарифа по ГТС, руб | Стоимость исследований в гемолизованных образцах, руб |
| | 23 685 | 86 | 184,4 | 15 858,4 |
| Всего | 446 599 | 2 253 | - | 80 868,4 |

В случае превышения критического значения HI, выше которого, результат измерения перестаёт быть достоверным, ЛИС экспортирует комментарий «Гемолиз выше допустимого значения, возможно влияние на результат» в бланк с результатами пациента. В отличие от визуальной оценки гемолиза, где ставится под сомнение достоверность всех исследований в образце, измерение HI для каждого назначения обеспечивает выбраковку избранных тестов. При сравнении обеих моделей, связанных с выполнением исследований, достоверность результата которых сомнительна, автоматизированная оценка гемолиза является более предпочтительной для плательщика. В КДЦД за исследуемый период затраты на выбраковку тестов, основанную на измерении индекса гемолиза были

на 297 210,4 руб. меньше, чем при реализации модели визуальной оценке гемолизированных образцов и позволило сохранить эту сумму для системы здравоохранения.

Оценивая объём финансовых потерь, сопровождающих проведение исследований в образцах с неудовлетворительным преаналитическим качеством, самым логичным решением кажется отказ лаборатории от работы с гемолизированными сыворотками. При реализации такого подхода в КДЦД, повторное взятие крови у пациентов было бы необходимо в 382 случаях при автоматизированной оценке гемолиза и в 1830 при визуальной оценке. В то же время, стоит напомнить, что лаборатория является исполнителем заказа и не всегда имеет возможность согласовать с лечащим врачом отказ от проведения исследований. Также как не каждый пациент позитивно отнесётся к необходимости повторного посещения процедурного кабинета для взятия крови, особенно когда речь идёт о педиатрических пациентах и амбулаторной сети.

Кроме того, автоматизированная оценка гемолиза отвечает требованиям ГОСТ 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа», поскольку позволяет установить влияние гемолиза на конкретное исследование с последующим отказом от проведения исследования. Стоит подчеркнуть, что исключение образца или конкретных тестов из заказа возможно, если это закреплено в документах, регламентирующих взаимоотношение медицинской лаборатории и заказчиков лабораторных услуг.

Таким образом, решение лабораторной проблемы лежит в области разработки и внедрения системы менеджмента качества медицинской организации в целом. Создание стандартной операционной процедуры при обнаружении гемолиза в образце сыворотки крови требует, как минимум, определения способа оценки, критериев отказа в исследовании, определения алгоритма документирования материала неудовлетворительного качества, действий лечащего врача по повторному назначению исследований.

Необходимо отметить, что автоматизированная оценка гемолиза, приоритетная

для плательщика, требует вложений со стороны медицинской лаборатории – затраты на измерение индекса гемолиза. Стоимость определения HI в одном образце в ценах 2014 года составляла 0,26 руб., т.е. 0,86% от биохимического тарифа или 0,14% от иммунохимического тарифа. Достаточно редко встречаются заказы с единичным назначением биохимического или иммунохимического теста. Медиана числа тестов в одном образце, поступающем на исследование в КДЦД, составляет 5 биохимических и 3 иммунохимических исследования, что снижает долю расходов на измерение индекса гемолиза в заказе до 0,03% от средств, переводимых плательщиком медицинской лаборатории. Следовательно, затраты на измерение HI не являются значимыми для медицинской лаборатории.

Проведя сравнение двух моделей для анализа экономической составляющей оценки гемолиза в образцах сыворотки крови, полученной в КДЦД за анализируемый период, можно сделать следующие выводы:

1. Финансовые потери от исследования в образцах с гемолизом за 4 месяца могли составить до 378 078,8 рублей при визуальной оценке гемолиза, что в 4,6 раз превышает финансовые затраты по сравнению с автоматическим измерением HI.

2. Автоматическая оценка качества образца с помощью индекса гемолиза является более экономичным решением по сравнению с визуальным выявлением гемолиза, что позволило сохранить за указанный период 297 210,4 руб. из средств ТФОМС.

3. Автоматизированное измерение гемолиза позволяет сохранять средства системы здравоохранения, повышает клиническую значимость исследований и лабораторную безопасность пациентов.

Таким образом, возможности современных лабораторных систем, позволяют повысить лабораторную безопасность пациентов со снижением финансовых потерь при проведении лабораторных исследований.

3.7.2 Сокращение финансовых затрат при проведении лабораторных исследований в образцах сыворотки крови с гемолизом с использованием

алгоритма, основанного на расчете величины критической разницы, на примере измерения АЛТ и АСТ

На втором этапе исследования проведено измерение АСТ в 68 первичных и повторных образцах сыворотки крови и АЛТ, соответственно, в 41 образце. При этом в первичных и повторных образцах биоматериала проведены измерения индекса гемолиза в соответствии с предложенным нами алгоритмом работы с гемолизированными образцами. При первичном измерении индекс гемолиза был выше допустимого значения, рекомендованного производителем наборов реагентов, но при этом в 75 % результаты измерения АСТ и в 73,2 % - АЛТ находились в пределах референтного интервала. Данные представлены в таблицах 21 и 22.

И только в 25 % случаев требовалось повторное измерение АЛТ и в 26,8 % - для АСТ, т.к. результаты данных ферментов при первичном измерении были выше референтного интервала. Поэтому для получения достоверного результата лабораторного исследования был запрошен повторный образец сыворотки крови.

Затраты, связанные с выполнением исследований АЛТ и АСТ в первичном образце с гемолизом, при автоматизированной оценке НИ составили 2 040,0 руб и 1 230,0 руб, соответственно. Используя алгоритм работы с образцами крови, поступившими в лабораторию (схема 1), затраты, связанные с повторным исследованием АЛТ и АСТ в 4 и 3,7 раза меньше по сравнению с затратами, которые необходимо выполнить лаборатории в соответствии с рекомендациями производителя.

Окончательный экономический расчет должен учитывать стоимость одного исследования индекса гемолиза в образце, включая стоимость реагента и трудозатраты персонала.

Оценка финансовых затрат первичного и повторного измерения АСТ у пациентов с учетом референтного интервала

| № группы | Первичное измерение; HI>40 (n=68) | Стоимость исследования в образцах с гемолизом, руб | | Повторное измерение; HI<40 (n=68) | % от общего числа пациентов | Стоимость исследований в образцах без гемолиза, руб |
|----------|-----------------------------------|--|---|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| 1 (n=11) | АСТ > РИ* | 330,0 | → | АСТ в пределах РИ | 16,2 | 330,0 |
| 2 (n=6) | АСТ > РИ | 180,0 | → | АСТ > РИ | 8,8 | 180,0 |
| 3 (n=51) | АСТ в пределах РИ | 1 530, 0 | → | в пределах РИ | 75,0 | 0 |
| Всего | | 2 040, 0 | | Всего | | 510,0 |

*РИ – референтный интервал

Трудозатратами можно пренебречь, так как исследование проводится автоматически при установлении образца на борт прибора. Таким образом, было проведено в первичных образцах сыворотки крови 109 измерений индекса гемолиза, что составило 28,34 руб, а во вторичных образцах только в 28 случаях потребовалось провести повторное измерение, что в 3,9 раз меньше, чем при реализации подхода измерения индекса гемолиза в каждом первичном и повторном образце сыворотки без сравнения результатов исследуемого теста в

первичной пробе с референтным интервалом. Можно сказать, что затраты, осуществляемые лабораторией на реализацию алгоритма в лаборатории являются экономически продуктивными.

Таблица 22

Оценка финансовых затрат первичного и повторного измерения АЛТ у пациентов с учетом референтного интервала

| № групп | Первичное измерение; НІ > 200 (n=41) | Стоимость исследований в образцах с гемолизом, руб | | Повторное измерение; НІ < 200 (n=41) | % от общего числа пациентов | Стоимость исследований в образцах без гемолиза, руб |
|-------------|--|--|---|--|-----------------------------|---|
| 1 (n=4) | АЛТ > РИ | 120,0 | → | в пределах РИ | 9,8 | 120,0 |
| 2 (n=7) | АЛТ > РИ | 210,0 | → | АЛТ > РИ | 17,0 | 210,0 |
| 3 (n=30) | в пределах РИ | 900,0 | → | в пределах РИ | 73,2 | 0 |
| Всего | | 1 230,0 | | | | 330,0 |

Таким образом, автоматизированная оценка уровня гемолиза в образцах крови позволяет дифференцировать образцы сыворотки крови с учетом референтного интервала для каждого исследуемого анализа, и запросить повторный биоматериал для исключения получения недостоверных результатов

лабораторных исследований. Автоматическая оценка качества образца с помощью индекса гемолиза и оценка результата лабораторного исследования с учетом референтного интервала является более экономичным решением и снижает затраты в 4 раза по сравнению с подходом, рекомендуемым производителем наборов реагентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день одним из направлений современной лабораторной медицины является переход к выполнению исследований в промышленных объёмах, то есть превращение лабораторий в «заводы» по производству анализов. Следует признать, что с позиции управления рисками повышение производительности лаборатории в целом, сопряжено с возрастанием нагрузки на сотрудника, ослаблению его внимания и ухудшению выявления некачественных образцов. Технологическим решением этой проблемы является использование анализаторов, способных измерять сывороточные индексы, в частности индекс гемолиза. Также автоматическое определение индекса гемолиза во всех образцах исключает необходимость визуальной оценки каждого образца и внесения комментариев о наличии гемолиза вручную, таким образом, снижая время, затрачиваемое на разбор биологического материала, поступающего в лаборатории с большим объёмом.

Процесс создания эффективной лаборатории невозможен без анализа тех этапов технологического процесса, которые являются потенциальным источником получения недостоверного результата. Автоматизация лабораторий не только способствует улучшению рабочих процессов, но и создаёт потребность во внедрении лучших решений в области управления качеством преаналитического этапа. Важное место в этой области отводится внедрению сывороточных индексов, в частности индекса гемолиза.

На сегодняшний день остается важной проблемой – это выбор критерия отнесения образца к гемолизированному. С нашей точки зрения, при установлении такого критерия в первую очередь должна быть учтена лабораторная безопасность пациента, а не технические возможности лабораторного оборудования или рекомендации IFCC WG LEPS, достигнутые на консенсусной конференции в г. Падуа, Италия.

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 15189 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» разработка и совершенствование системы менеджмента качества являются характеристикой компетентности медицинской лаборатории. Для лабораторной медицины это выразилось в первую очередь в осознании того, что концентрация усилий только на качестве аналитического этапа недостаточна для обеспечения высокого уровня полного процесса тестирования [77]. При этом наиболее сложным компонентом лабораторного исследования с точки зрения управления процессом качества и обеспечения лабораторной безопасности пациента представляется преаналитический этап. К его внелабораторной части, так называемому преаналитическому этапу, относят процедуры, начинающиеся с назначения перечня исследований врачом и заканчивающиеся получением биологического материала в лаборатории. Следовательно, необходимо обеспечить качество процесса, в который вовлечено большое количество сотрудников, не относящегося к персоналу лаборатории и имеющего различное юридическое подчинение [44].

Индекс гемолиза является интегральным показателем качества преаналитического этапа, т. к. на его появление (*in vitro*) влияет несоблюдение правил взятия, условий и времени доставки биологического материала от заборного пункта в лабораторию [26]. Визуальный подход к оценке качества образца позволяет увидеть только вершину айсберга проблем лабораторной медицины, связанных с гемолизом. Видимый глазом гемолиз распознаётся сотрудниками лабораторий в достаточно широком диапазоне содержания гемоглобина и не позволяет оценить истинное влияние свободного гемоглобина на результат. Такая модель контроля преаналитического качества чаще всего приводит к выполнению исследования, результат которого сомнителен, а реже к необоснованному отказу от исследования по причине гемолиза. Кроме того, субъективная не количественная оценка скрывает подводную часть айсберга возможностей количественного измерения HI по оценке качества преаналитического этапа на уровне медицинской организации, пункта забора

материала и отдельного сотрудника, осуществляющего взятие крови. Для централизованной лаборатории индекс гемолиза, измеряемый во всех образцах сыворотки, делает возможным сравнение качества взятия и транспортировки материала, поступающего от различных контрагентов. Принципиально важно, что процент гемолизированных образцов выступает в роли объективного аргумента при выстраивании политики обеспечения качества, поэтому внедрение индекса гемолиза в лабораторную практику — это переход от обсуждения к решению проблем преаналитического этапа.

На сегодняшний день, очевидно, что процент образцов с браком в три раза чаще встречается в детских образцах, поэтому коллеги допускают возможность использования именно капиллярной крови для педиатрических проб [8]. При проведении опроса среди российских процедурных сестёр 10 % признались, что испытывают трудности при взятии венозной крови у новорожденных и детей в возрасте до одного года [52]. Фактически в профессиональном сообществе сформировалось убеждение, что взятие венозной крови у детей сопряжено со сложностями при проведении венепункции, имеет высокий риск получения некачественного образца и негативной эмоциональной окраски для родителей и детей. Но наш опыт применения индекса гемолиза для оценки качества педиатрических образцов показал, что высокий процент гемолиза в большинстве детских медицинских организациях указывает на сложности взятия венозной крови у детей и в большей степени является оправданием недостаточно высокой квалификации процедурных сестёр в амбулаторной педиатрии. Необходимо признать, что если профессиональное сообщество допускает низкое качество подготовки процедурных сестёр в детских поликлиниках, то оно распространяется не только на взятие крови, но и на другие внутривенные манипуляции, проводимые детям в процедурном кабинете.

Наши данные показывают, что процент гемолизированных образцов должен быть использован как инструмент оценки качества в системе непрерывного управления качеством флеботомии и оптимальные его уровни могут быть достигнуты даже в отделениях интенсивной терапии и при высоком риске

внутрисосудистого гемолиза. Следует помнить, что делать вывод о специфике медицинской организации, ограничивающей соответствие мировым стандартам по качеству венепункции, следует только после подтверждения квалификации процедурных сестер или окончания стандартизированного обучения ими.

Мы полагаем, что значение критерия, предложенное рабочей группой LEPS – гемолиз выше 50 мг/дл, достижимо для лаборатории любой медицинской организации. Но в проведенной работе было доказано, что есть ряд лабораторных исследований (КФК-МВ, ЛДГ, прямой билирубин), на достоверность результата измерения которых, влияет концентрация свободного гемоглобина в пределах 10-50 мг/дл. Поэтому, каждая лаборатория, устанавливая критерий отнесения образца к гемолизированному, должна руководствоваться, в первую очередь, лабораторной безопасностью пациента, а не техническими возможностями аналитических систем.

Таким образом, по совокупности полученных результатов, была предложена модель управления качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе, включающая последовательность действий клинико-диагностической лаборатории: внедрение в лабораторную информационную систему измерение индекса гемолиза во всех образцах сыворотки крови, поступающих в лабораторию для биохимических исследований, определение минимального уровня индекса гемолиза в соответствии с рекомендациями производителя для того ассортимента тестов, который выполняется в лаборатории, в качестве критерия отнесения образца сыворотки крови к гемолизированной, использование алгоритма принятия решения о выполнении повторного исследования в пробах с недопустимым уровнем гемолиза с учетом расчета величины критической разницы для двух последовательных измерений каждого аналита и валидации результатов исследования для выдачи в клинику.

Модель валидирована на двух аналитах – аланинаминотрансферазе и аспартатанминотрансферазе, имеющих различную чувствительность к уровню содержания свободного гемоглобина в сыворотк

ВЫВОДЫ

1. Для отнесения пробы к гемолизированной на основании уровня индекса гемолиза в конкретной лаборатории следует ориентироваться на перечень выполняемых исследований по минимальному индексу гемолиза, а не на единый для всех уровень 50 HI, рекомендованный экспертами рабочей группой WG-LEPS.

2. Индекс гемолиза, измеренный в образцах сыворотки крови детей до 18 лет, является объективным инструментом оценки процедуры взятия венозной крови у детей.

3. Процент гемолизированных образцов сыворотки крови у взрослых, рассчитанный на основании измерения индекса гемолиза в каждой биопrobe, является объективным инструментом оценки процедуры взятия крови и позволяет снизить количество некачественных образцов на преаналитическом этапе на 43.7 %.

4. Использование модели управления качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе с включением алгоритма работы с гемолизированными образцами при определении аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы позволяет повысить лабораторную безопасность пациентов за счет исключения сомнительных результатов в 54,5% и в 25% случаев недопустимого уровня гемолиза, соответственно.

5. Автоматизированное измерение индекса гемолиза на современных аналитических системах позволяет снизить денежные затраты при проведении биохимических лабораторных исследований по сравнению с визуальной оценкой гемолиза в 4,7 раз, а при использовании алгоритма работы с гемолизированными образцами, на примере аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы – в 4,0 и 3,7 раза, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать практические рекомендации для врачей клинической лабораторной диагностики, врачей всех специальностей, главным медицинским сестрам:

1. Рекомендуется внедрить модель управления качеством лабораторных исследований на преаналитическом этапе, которая включает: автоматизированное измерение индекса гемолиза во всех образцах сыворотки крови, поступивших в лабораторию и интеграция его значение в лабораторную информационную систему, в соответствии с рекомендациями производителя наборов реагентов; выбор минимального уровня индекса гемолиза для того перечня анализов, который выполняется в лаборатории, в качестве критерия отнесения образца сыворотки крови к гемолизированному совместно с использованием алгоритма работы с образцами с гемолизом.

2. Для работы с гемолизированными образцами в клиничко-диагностической лаборатории необходимо использовать алгоритм, который основан на оценке полученного результата измерения с учетом допустимого уровня гемолиза, референтным интервалом и величиной критической разницы для данного анализа в случае необходимого повторного исследования.

3. Рекомендуется в каждой лаборатории ежемесячно рассчитывать долю гемолизированных образцов, поступающих в лабораторию, что позволит объективно оценить качество биоматериала, полученного от взрослых и детей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение темы должно быть направлено на разработку целевых значений процента гемолизированных образцов для каждого уровня качества преаналитического этапа (оптимального, приемлемого, минимального и неприемлемого) лабораторной диагностики на основании автоматизированного

измерения индекса гемолиза и определение его клинического значения для широкого спектра аналитов.

Сокращения

ASL-O – антистрептолизин O

HI – индекс гемолиза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГТС - Генеральное тарифное соглашение

КФК общая – креатинфосфокиназа общая

КФК-МВ – креатинфосфокиназа фракция МВ

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛИС – лабораторная информационная система

МО – медицинская организация

РФ – ревматоидный фактор

СРБ – С-реактивный белок

СОП – стандартная операционная процедура

ТФОМС - Территориального фонда Обязательного медицинского страхования

Холестерин ЛПВП – холестерин липопротеин высокой плотности

Холестерин ЛПНП – холестерин липопротеин низкой плотности

ЩФ – щелочная фосфатаза

IFCC WG LEPS - Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины рабочая группа «Лабораторные ошибки и безопасность пациента» (International Federation Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, «Laboratory Errors and Patient Safety Working Group», WG LEPS)

INR – МНО (International Normalized Ratio)

PT – протромбиновое время (Prothrombin time)

РИ – референтный интервал

Список литературы

1. 10 фактов о безопасности пациентов, Июнь 2014 г: [сайт]. URL: http://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/ru/. (Дата обращения 23.02.2015).
2. Возраст. Малая медицинская энциклопедия. — М.: Медицинская энциклопедия. 1991–96 г.
3. Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. URL: <http://www.who.int/patientsafety/about/ru/> (Дата обращения: 13.08.2013)
4. Гильманов, А. А. Централизация лабораторной службы государственных медицинских учреждений города на базе клинико-диагностической лаборатории крупного многопрофильного стационара / А.А. Гильманов, И.И. Хайрулин, Л.А. Нурмыева, О.И. Леонтьева // Менеджер здравоохранения. – 2013. - № 11. - С. 14-22.
5. ГОСТ Р 56395-2015/ISO/TS 22367:2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Снижение ошибок посредством менеджмента риска и постоянного улучшения / ООО «Медитест», 2015. - С. 8-9.
6. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А. А. Кишкун. – М.: Изд-во ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 66 с.
7. Клинические рекомендации. Обеспечение клинической безопасности получения и применения лабораторной информации / Утверждены на заседании профильной комиссии Минздрава России по клинической лабораторной диагностике. – Москва. - 2013 г – С. 3-4
8. Матушкина, С.В. Особенности преаналитического этапа в педиатрии/ С.В. Матушкина, Т.Г. Скороходова // Межрегиональная НПК специалистов клинической лабораторной диагностики Красноярского края «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики» 29–30.11.2012.

9. Меньшиков, В.В. Клиническая безопасность и достоверность лабораторной информации (лекция)/ В. В. Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — N 6. — С. 29–36.
10. Мошкин, А. В. Индекс гемолиза как индикатор качества внелабораторной части преаналитического этапа лабораторного исследования / А.В. Мошкин // Клиническая лабораторная диагностика. — 2012. — № 11. — С. 63–64
11. Мошкин, А.В. Процент проб сыворотки крови с гемолизом у разных пациентов. / А.В. Мошкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015.- Том 60. - №6. - С. 14-16.
12. Основные направления бюджетной политики на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов: [сайт]. URL: http://www.minfin.ru/common/upload/library/2014/07/main/ONBP_2015-2017.pdf. (Дата обращения 15.07.2015)
13. Свещинский, М.Л. Тренды развития лабораторной службы в России в 2009-2012 годах / М.Л. Свещинский // Менеджер здравоохранения. – 2013.- № 10. - С.49-59
14. Скворцова, В. И. Интервью. URL: <http://www.zdrav.ru/news/96169/>. (Дата обращения 15.07.2015).
15. Скороходова, Т. Г. Проблема стандартизации взятия крови в педиатрии/ Т. Г. Скороходова, С. В. Матушкина // Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск. — 2014. — № 5. — С. 31-32.
16. Сывороточные индексы: сокращение ошибок в лабораторной медицине: [сайт]. URL: http://rochediagnostics.ru/rochediagnostics/data/serum_indices.pdf. (Дата обращения 13.08.2013)
17. Эмануэль, А. В. Метрологическое обеспечение деятельности медицинской лаборатории/ А. В. Эмануэль, В. А. Суворов, О. В. Евсеенко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - № 2. – С. 41– 44.
18. Alberto, Dolci. Harmonization of automated hemolysis index assessment and use: Is it possible? / Alberto Dolci, Mauro Panteghini// Clinica Chimica Acta. – 2014 - Vol 432. – P. 38-43.

19. Ana-Maria, Simundic. Hemolysis detection and management of hemolysed specimens / Ana-Maria Simundic, Elizabeta Topic, Nora Nikolac, Giuseppe Lippi // *Biochemia Medica*. – 2010. – Vol. 20(2). – P. 154-159.
20. Bilic-Zulle, L. Self reported routines and procedures for the extra-analytical phase of laboratory practice in Croatia – cross-sectional survey study / L. Bilic-Zulle, A.M Simundic, V. Supak Smolic, N. Nikolac, L. Honovic // *Biochem Med.* - 2010. – Vol. 20. – P. 64-74.
21. Burns, E.R. Hemolysis in serum samples drawn by emergency department personnel versus laboratory phlebotomists / E.R. Burns, N. Yoshikawa // *LabMed.* – 2002. – Vol. 33. – P. 378–380.
22. Carraro, P. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later / P. Carraro, M. Plebani // *Clin Chem.* – 2007. – Vol. 53(7). – P. 1338-1342.
23. Carraro, P. Hemolyzed specimens: a reason for rejection or a clinical challenge? / P. Carraro, G. Servidio, M. Plebani // *Clin Chem.* – 2000. – Vol. 46. – P. 306–307.
24. Carraro, P. Exploring the initial steps of the testing process: frequency and nature of pre-preanalytic errors / P. Carraro, T. Zago, M. Plebani // *Clin Chem.* - 2012. - Vol. 58. – P. 638–642.
25. Carraro, P. Potassium report of hemolyzed serum samples / P. Carraro // *Clin Chem Lab Med.* – 2008. – Vol. 46. – P. 425.
26. Chawla R. Identification of the Types of Preanalytical Errors in the Clinical Chemistry Laboratory: 1-Year Study at G.B. Pant Hospital. // R. Chawla, B. Goswami, et al. *Labmedicine.* – 2010. – Vol. 41. - № 2. - P. 89-92.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Hemolysis, Icterus, and Lipemia / Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis; approved guideline. CLSI document C56-A. Wayne, PA. – 2012. – Vol. 32. - № 10.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference testing in clinical chemistry; approved guideline. CLSI document EP07-A22nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005

29. Dolci, A. Harmonization of automated hemolysis index assessment and use: Is it possible? / A. Dolci, M. Panteghini // *Clinica Chimica Acta*. - 2013 Oct 24. pii: S0009–8981 (13) 00421-X. doi: 10.1016/j.cca.2013.10.012
30. Dugan, L. Factors affecting hemolysis rates in blood samples drawn from newly placed IV sites in the emergency department / L. Dugan, L. Leech, K.G. Speroni, J. Corriher // *J Emerg Nurs*. – 2005. –Vol. 31. – P. 338–345.
31. Dunn, E.J. Patient misidentification in laboratory medicine: A qualitative analysis of 227 root cause analysis reports in the Veterans’ Health Administration / E.J. Dunn, P.J. Moga. // *Arch. Pathol. Lab. Med*. – 2010. – Vol.134. – P. 244–255.
32. Epner, P.L. When diagnostic testing leads to harm: a new outcomes-based approach for laboratory medicine / P.L. Epner, J.E. Gans, M.L. Graber // *BMJ QualSaf*. – 2013. – Vol. 22(Suppl 2). – P. ii6–ii10.
33. Fang, L. Collecting factors related to the haemolysis of blood specimens / L. Fang, S.H. Fang, Y.H. Chung, S.T. Chien. // *J. Clin. Nurs*. – 2008. –Sep. 17(17). – P. 2343-2351.
34. Fraser, C. G. Proposal for setting generally applicable quality goals solely based on biology / C.G. Fraser, P. Hyltoft Petersen, J-C Libeer, C. Ricos. // *Ann. Clin. Biochem*. – 1997. – Vol. 34. – P. 1–8.
35. Fraser, C. G. *Biological Variation: From Principles to Practice* / C.G. Fraser., G. Callum // *Amer. Assoc. for Clinical Chemistry*. - 2001.
36. Garcia, E. American Society for Clinical Pathology’s 2011 Vacancy Survey of U. S. Clinical Laboratories / E. Garcia, A.M. Ali, R.M. Soles, D.G. Lewis.. // *Lab Medicine*. — 2011. — Vol. 42, № 4. — P. 199- 206.
37. Glick, M.R. Unreliable visual estimation of the incidence and amount of turbidity, hemolysis, and icterus in serum from hospitalized patients / M.R. Glick, K.W. Ryder, S.J. Glick, J.R. Woods // *Clin. Chem*. – 1989. – Vol. 35. –P. 837–839.
38. Goyal, T. Validation of hemolysis index thresholds optimizes detection of clinically significant hemolysis / T. Goyal, C.L. Schmotzer // *Am J Clin. Pathol*. - 2015 Apr. – Vol. 143(4). – P. 579-83.

39. Grafmeyer, D. The influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. Results of an interlaboratory study / D. Grafmeyer, M. Bondon, M. Manchon, P. Levillain // Eur J Clin Chem Clin Biochem. – 1995. – Vol. 33. – P. 31–52.
40. Grant, M.S. The effect of blood drawing techniques and equipment on the hemolysis of ED laboratory blood samples / M.S. Grant // J Emerg Nurs. - 2003. – Vol. 29. – P. 116–121.
41. Guder, W. Haemolysis as an influence and interference factor in clinical chemistry / W. Guder // J Clin Chem Clin Biochem. – 1986. – Vol. 24. – P. 125–126.
42. Guder, W.G. Prenalytical factors and their influence on analytical quality specifications / W.G. Guder // Scand J Clin Lab Invest. – 1999. – Vol. 59. – P. 545–550.
43. Hawkins, R. Discrepancy between visual and spectrophotometric assessment of sample haemolysis / R. Hawkins // Ann.Clin.Biochem.- 2002. –Vol. 39. – P. 521–522.
44. Hawkins, R. Managing the Pre- and Post-analytical Phases of the Total Testing Process / R. Hawkins // Ann Lab Med.- 2012.- Vol. 32 - P. 5-16.
45. IFCC - Education and Management Division. Working Group: Laboratory Errors and Patient Safety. Laboratory Errors and Patient Safety. URL: http://217.148.121.44/MqiWeb/Page_Presentation.jsf. (Дата обращения: 01.09.2014)
46. IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Working Group: Laboratory Errors and Patient Safety: [сайт] URL: <http://www.ifcc.org/ifcc-education-division/working-groups-special-projects/laboratory-errors-and-patient-safety-wg-leps/> (Дата обращения 02.09.2014)
47. Jay, D.W. Characterization and mathematical correction of hemolysis interference in selected Hitachi 717 assays / D.W. Jay, D. Provasek // Clin Chem. – 1993. –Vol. 39. – P. 1804–1810

48. Jones, A.M. Unusual results from immunoassays and the role of the clinical endocrinologist / A.M. Jones, J.W. Honour // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 64. – P. 234–44.
49. Joshi, S. Haemolysis in neonatal blood samples: a survey of practice / S. Joshi, R. Vaitkute, J. Jeffery, R.M. Ayling // *Ann. Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 178–181.
50. Kemp, G.M. Short-term interventions on wards fail to reduce preanalytical errors: results of two prospective controlled trials / G.M. Kemp, C.E. Bird, J.H. Barth // *Ann. Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 49. – P. 166–169.
51. Kenny, D. Consensus agreement: conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine / D. Kenny, C.G. Fraser, P. Hyltoft Petersen, A. Kallner // *Scand. J Clin. Lab. Invest.* – 1999. – Vol. 59. – P. 585.
52. Kovalevskaya, S. N. The analysis of performance by medical nurses of blood sample collection procedure for laboratory tests. Preanalytical quality improvement — in quality we trust. 2nd EFLM-BD European Conference on Preanalytical Phase / S. N. Kovalevskaya, L. A. Khorovskaya, N. G. Petrova // *Biochem Med (Zagreb).* - 2013 Feb. – Vol. 23(1). – P. A27–A28
53. Kroll, M.H. Interference with clinical laboratory analyses // M.H. Kroll, R.J. Elin *Clin. Chem.* 1994. — Vol. 40 (11 Pt 1). — P.1996–2005
54. Lippi, Giuseppe. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories / Giuseppe Lippi, Giuseppe Banfi, Mauro Buttarello, Ferruccio Ceriotti, Massimo Daves, Alberto Dolci, Marco Caputo, Davide Giavarina, Martina Montagnana, Valentino Miconi, Bruno Milanese, Andrea Mosca, Margherita Morandini and Gian Luca Salvagno // *Clin. Chem. Lab Med.* – 2007. Vol.45. – P. 728-736
55. Lippi, G. Preanalytical quality improvement: in quality we trust / G. Lippi, K. Becan-McBride, D. Behúlová, R.A. Bowen., S. Church, J. Delanghe et al. // *Clin. Chem Lab Med.* – 2013. – Vol. 51. – P. 229–241.
56. Lippi, G. Causes, consequences, detection, and prevention of identification errors in laboratory diagnostics / G. Lippi, N. Blanckaert, P. Bonini, S. Green, S.

- Kitchen, V. Palicka et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 47. – P. 143-153.
57. Lippi, G. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories / G. Lippi, N. Blanckaert, P. Bonini, S. Green, S. Kitchen, V. Palicka et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 46. – P. 764-772.
58. Lippi, G. Multicenter evaluation of the hemolysis index in automated clinical chemistry systems / G. Lippi, G. Luca Salvagno, N. Blanckaert et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — Vol.47, № 8. — p.934–939
59. Lippi, G. National survey on the pre-analytical variability in a representative cohort of Italian laboratories / G. Lippi, M. Montagnana, D. Giavarina // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44. – P.1491–1494.
60. Lippi, G. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing / G. Lippi, G.L. Salvagno, M. Montagnana, G. Brocco, G.C. Guidi // *Clin. Chem. Lab. Med.*-2006.-Vol. 44, №3. p.311–316.
61. Lippi, G. Systematical assessment of serum indices does not impair efficiency of clinical chemistry testing: A multicenter study / G. Lippi, P. Avanzini, D. Campioli, G. Da Rin, M. Dipalo, R. Aloe, D. Giavarina, G.L. Salvagno // *Clinical Biochemistry.* - 2013. – Vol. 46. – P. 1281–1284.
62. Lippi, G. In vitro and in vivo hemolysis. Management of hemolyzed specimens / G. Lippi, G. Cervellin, E.J. Favalaro, M. Plebani // Berlin/Boston: De Gruyter. - 2012. – P. 63-79.
63. Lippi, G. Preanalytical quality improvement: from dream to reality / G. Lippi, J.J. Chance et al.// *Clin. Chem. Lab. Med.*- 2011.- Vol.49, № 7.- p.1113–1126.
64. Lowe G. Nursing blood specimen collection techniques and hemolysis rates in an emergency department: analysis of venipuncture versus intravenous catheter collection techniques / G. Lowe, R. Stike, M. Pollack et al. // *J Emerg Nurs.* - 2008. – Vol. 34. – P. 26-32.
65. Lucian, L. Errors in Medicine/ L. Lucian // *Clinica Chimica Acta.* – 2009. – Vol. 404. – P. 2–5.

66. Mainz, J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement / J. Mainz // *Int. J Qual. Health Care.* – 2003. – Vol. 15. - P. 523–530.
67. Mansour, M.M. Correction factors for estimating potassium concentrations in samples with in vitro hemolysis: a detriment to patient safety / M.M. Mansour, H.M. Azzazy, S.C. Kazmierczak // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133. P. 960–966.
68. Miller, W.G. Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures / W.G. Miller, G.L. Myers, M.L. Gantzer et al. // *Clin.Chem.* – 2011. – Vol. – 57. –P. 1108-17.
69. Pilar, Fernandez. Harmonization in hemolysis detection and prevention. A working group of the Catalan Health Institute (ICS) experience / P. Fernandez, M. A. Llopis, C. Perich, M. J. Alsina, V. Alvarez, C. Biosca, G. Busquets, M. V. Domenech, R. Gómez, I. Llovet, J. Minchinela, R. Pastor, R. Ruiz, E. Tarrés, M. Ibarz, M. Simón, M. Montesinos // *Clin. Chem Lab Med.* - 2014. – Vol. 52(11). – P. 1557–1568
70. Plebani, M. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus / M. Plebani, M.L. Astion, J.H. Barth, W. Chen, de Oliveira Galoro CA, M.I. Escuer, A. Ivanov, W.G. Miller, P. Petinos, L. Sciacovelli, W. Shcolnik, A.M. Simundic, Z. Sumarac // *Clin Chem Lab Med.*- 2014.- Vol. 52- P. 951–958.
71. Plebani, M. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency / M. Plebani, P. Carraro // *ClinChem.* – 1997. – Vol. 43. – P. 1348-1351.
72. Plebani, M. Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine / M. Plebani, M.L. Chiozza, L. Sciacovelli // *Clin Chem Lab Med.* – 2013.- Vol. 51, №1.- p. 187–196
73. Plebani, M. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase / M. Plebani, Laura Sciacovelli, Ada Aita, Michela Pelloso and Maria Laura Chiozza // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 53(6). – P. 943–948
74. Plebani, M. Quality indicators in laboratory medicine: A fundamental tool for quality and patient safety / M. Plebani, Laura Sciacovelli, Mariela Marinova,

- Jessica Marcuccitti, Maria Laura Chiozza.// *Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 46. – P. 1170–1174.
75. Plebani, M. Promoting clinical and laboratory interaction by harmonization / M. Plebani, M. Panteghini // *Clin. Chim. Acta*. - 2014 May 15. – Vol. 432. – P. 15-21
76. Plebani, M. Harmonization of pre-analytical quality indicators / M. Plebani, L. Sciacovelli et al. // *Biochemia Medica*. - 2014. – Vol. 24 (1). – P. 105–113.
77. Plebani, M. Laboratory errors: How to improve pre- and post-analytical phases? / M. Plebani // *Biochemia Medica*. — 2007. — Vol.17(1). — P. 5–9
78. Plebani, M. Quality Indicators to Detect Pre-Analytical Errors in Laboratory Testing / M. Plebani // *Clin Biochem Rev*. – 2012. – Vol. 33. – P. 85-88.
79. Plebani, M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine / M. Plebani // *Ann Clin Biochem*. – 2010. –Vol. 47. P. 101–104.
80. Plebani, M. The quality indicator paradox / M. Plebani // *Clin. Chem. Lab. Med*. - 2016. – Vol. 54(7). – P. 1119–1122
81. Plebani, M. Quality indicators for laboratory diagnostics: consensus is needed / M. Plebani, L. Sciacovelli, G. Lippi // *Ann Clin. Biochem*. – 2011. – Vol. 48. – P. 479.
82. Rother, R.P. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease / R.P. Rother, L. Bell, P. Hillmen, M.T. Gladwin // *J. Am. Med. Assoc*. – 2005. – Vol.293. – P. 1653–1662.
83. Saurav, P. Preanalytical errors in the clinical laboratory and how to minimize them / P. Saurav, B. Mukherjee, A. Kumar Das // *International Journal of Bioassays*. – 2013. –Vol. 02(03). – P. 551-553.
84. Sciacovelli, L. Monitoring quality indicators in laboratory medicine does not automatically result in quality improvement / L. Sciacovelli, O. Sonntag, A. Padoan, C.F. Zambon, P. Carraro, M. Plebani // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2011. Vol. 5(50). – P. 463–469.

85. Sciacovelli, L. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project on Laboratory Errors and Patient Safety/ L. Sciacovelli, M. O'Kane, Y.A. Skaik, P. Caciagli, C. Pellegrini, Da Rin G, A. Ivanov, T. Ghys, M. Plebani; IFCC WG-LEPS // Clin. Chem. Lab. Med. — 2011. — Vol. 49. - № 5. — P. 835–844.
86. Sciacovelli, L. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety / L. Sciacovelli, M. Plebani // Clinica Chimica Acta — 2009.— Vol. 404(1).— P. 79–85
87. Simundic A.-M. Hemolysis detection and management of hemolyzed specimens / A.-M. Simundic, Topic E., et al. // Biochemia Medica. – 2010.- Vol.20, №2. – P. 154–159.
88. Snyder, J.A. The impact of hemolysis on Ortho-Clinical Diagnostic's ECI and Roche's elecsys immunoassay systems / J.A. Snyder, M.W. Rogers, M.S. King, J.C. Phillips, J.F. Chapman, C.A. Hammett-Stabler // Clin. Chim. Acta.- 2004. – Vol. – 348. - P. 1817.
89. Söderberg, J. Preanalytical errors in primary healthcare: a questionnaire study of information search procedures, test request management and test tube labelling / J. Söderberg, C. Brulin, K. Grankvist, O. Wallin// Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47(2). – P. 195-201
90. Söderberg, J. Haemolysis index — an estimate of preanalytical quality in primary health care / J. Söderberg , P.A. Jonsson, O. Wallin, K. Grankvist, J. Hultdin // Clin. Chem. Lab. Med. — 2009. — Vol.47, № 8. — P. 940–944.
91. Sodi, R. Pneumatic tube system induced haemolysis: assessing sample type susceptibility to haemolysis / R. Sodi, S.M. Darn, A. Stott // Ann. Clin. Biochem. – 2004. – Vol. 41. – P. 237–240.
92. Sonntag, O. Haemolysis as an interference factor in clinical chemistry / O. Sonntag // J Clin. Chem. Clin. Biochem. – 1986. – Vol. 24. – P. 127–139.
93. Stark, A. Clinical laboratory specimen rejection—Association with the site of patient care and patients' characteristics. Findings from a single health care

- organization / A. Stark, B.A. Jones, D. Chapman, K. Well, R. Krajenta, F.A. Meier, et al. // Arch Pathol. Lab. Med. – 2007. – Vol.131. – P. 588–592.
94. Thomas L. Haemolysis as influence and interference factor. eJIFCCvol 13(4): [сайт] URL: <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no4/130401002.htm>. (Дата обращения: 15.08.2014)
95. Vermeer, H.J. Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system / H.J. Vermeer, E. Thomassen, N. Jonge // Clin. Chem. – 2005. – Vol.51. – P.244–247.
96. Wagar, E. A. Patient safety in the clinical laboratory: A Longitudinal analysis of specimen identification errors / E.A. Wagar, L. Tamashiro, B. Yasin, L. Hilborne, D. Bruckner // Arch Pathol. Lab. Med. – 2006. – Vol.130. – P. 1662–1668.
97. Wallin, O. Preanalytical venous blood sampling practices demand improvement – a survey of test-request management, test-tube labelling and information search procedures / O. Wallin, J. Söderberg, B. Van Guelpen, H. Stenlund, K. Grankvist, C. Brulin // Clin. Chim. Acta. - 2008. – Vol. 391. – P. 91–97.
98. World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599221_eng.Pdf.ua=1. (Дата обращения 13.02.2015). <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. Дата обращения 05.05.2016 г