

Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками

Пачулия О. В.¹, Илларионов Р. А.^{1,2,3}, Вашукова Е. С.¹, Юркина Н. О.¹, Бутенко М. Г.¹, Постникова Т. Б.^{1,4}, Беспалова О. Н.¹, Глотов А. С.^{1,3,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Санкт-Петербург; ⁴СПБ ГБУЗ «Родильный дом № 10».

Санкт-Петербург; ⁵Сургутский государственный университет. Сургут, Россия

Основным условием обеспечения эффективного сбора образцов для создания биоресурсной коллекции является менеджмент качества, который подразумевает тщательное планирование, прогнозирование ошибок на всех этапах. Управление рисками потери образцов и данных обеспечивается четкой логистикой, продуманными алгоритмами и стандартизацией процессов. Особенности логистических процессов создания коллекции биообразцов от наиболее сложной группы участников исследования — беременных женщин, изложены в настоящей статье.

Ключевые слова: менеджмент качества, биобанкинг, беременность, преждевременные роды.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033.

Поступила 30/10-2021

Рецензия получена 24/11-2021

Принята к публикации 28/11-2021



Для цитирования: Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Юркина Н. О., Бутенко М. Г., Постникова Т. Б., Беспалова О. Н., Глотов А. С. Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3107. doi:10.15829/1728-8800-2021-3107

Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management

Pachulia O. V.¹, Illarionov R. A.^{1,2,3}, Vashukova E. S.¹, Yurkina N. O.¹, Butenko M. G.¹, Postnikova T. B.^{1,4}, Bepalova O. N.¹, Glotov A. S.^{1,3,5}

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. St. Petersburg; ²Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University). St. Petersburg; ³Saint Petersburg State University. St. Petersburg; ⁴Maternity hospital № 10. St. Petersburg; ⁵Surgut State University. Surgut, Russia

The main condition for ensuring effective sampling for creating a bioresource collection is quality management, which implies careful planning and predicting errors at all stages. Risk management of samples and data loss is ensured by correct logistics, circumspect algorithms and standardization of processes. Features of the logistic processes for creating bioresource collection from the pregnant women are described in this article.

Keywords: quality management, biobanking, pregnancy, preterm birth.

Relationships and Activities. The research was supported by the Russian Science Foundation grant № 19-75-20033.

Pachulia O. V. ORCID: 0000-0003-4116-0222, Illarionov R. A.* ORCID: 0000-0003-2711-748X, Vashukova E. S. ORCID: 0000-0002-6996-8891, Yurkina N. O. ORCID: 0000-0002-5515-5363, Butenko M. G. ORCID: 0000-0002-1404-371X, Postnikova T. B. ORCID: 0000-0002-8227-2629, Bepalova O. N. ORCID: 0000-0002-6542-5953, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.a.illarionov@gmail.com

Тел.: +7 (921) 644-48-83

[Пачулия О. В. — врач акушер-гинеколог медико-генетического центра, ORCID: 0000-0003-4116-0222, Илларионов Р. А.* — инженер-исследователь биобанка «Генофонд», специалист РЦ «Центр Биобанк», аспирант кафедры ТМС, ORCID: 0000-0003-2711-748X, Вашукова Е. С. — к.б.н., н.с. лаборатории Геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-6996-8891, Юркина Н. О. — лаборант лаборатории Геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-5515-5363, Бутенко М. Г. — клинический ординатор отдела акушерства и перинатологии, ORCID: 0000-0002-1404-371X, Постникова Т. Б. — м.н.с. отдела акушерства и перинатологии, врач акушер-гинеколог Женской консультации, ORCID: 0000-0002-8227-2629, Беспалова О. Н. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6542-5953, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, зав. лабораторией биобанкинга и геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504].

*Corresponding author:
r.a.illarionov@gmail.com

Received: 30/10-2021
Revision Received: 24/11-2021
Accepted: 28/11-2021

For citation: Pachulia O.V., Illarionov R.A., Vashukova E.S., Yurkina N.O., Butenko M.G., Postnikova T.B., Bespalova O.N., Glotov A.S. Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3107. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3107

СОП — стандартная операционная процедура, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, мПНК — микроПНК (микрорибонуклеиновая кислота), COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019 года).

Введение

Получение биологических образцов от беременных женщин на разных сроках гестации для создания научной биоресурсной коллекции — крайне трудоемкий процесс, который на всех этапах может сопровождаться ошибками, потерей данных, отказом участников от исследования.

Наиболее важным первоначальным этапом, обеспечивающим на 70% эффективное взаимодействие с участниками в дальнейшем, является этап рекрутинга в исследование [1]. Именно от верности предоставленной информации на данном этапе о форме участия, возможных преимуществах, недостатках исследования, понимания и установления контакта и доверительных отношений с врачом-исследователем зависит дальнейшая вовлеченность участницы в научное исследование. Недоработки на данном этапе ведут к отказам от участия в исследовании, недовольствам со стороны пациентов. В долгосрочной перспективе негативный опыт такого взаимодействия может служить поводом для отказа от участия в других исследовательских проектах.

Полноценность и достоверность предоставляемой информации, а также понимание прав и обязанностей всеми сторонами исследовательского проекта, как участниками исследования, так и исследователями, обеспечивается правильной разработкой дизайна исследования на этапе его планирования, проработкой критериев включения и исключения в исследование, четким определением выполняемых в рамках проекта лабораторных исследований, формой и сроками предоставления полученных клинически значимых результатов тестирования. Несоблюдение критериев влечет за собой потерю ресурсов и выбытие участников из исследования.

Следующим сложным этапом, определяющим ~60-75% ошибок, является преаналитический этап, который включает действия от момента направления пациента на исследование до получения образца лабораторией [2]. Правильность оформления документации, электронных баз, внесение данных, отражающих полную клиническую картину состояния пациентки, корректность заполнения направления на лабораторное исследование, выполняемое в рамках научного проекта, обуславливает полноту данных, ассоциированных с образцами и возмож-

ность их использования для различных исследовательских целей. Важное значение имеет и корректно выполненный этап взятия биологических образцов с соблюдением стандартов забора материала, условий хранения и транспортировки. Невыполнение стандартов забора материала ведет к порче и потере образцов, а некорректно заполненная документация является серьезным фактором потери ассоциированных с образцами данных или, что наиболее значимо, к недостоверности получаемых данных. Таким образом, чтобы свести риски к минимуму, менеджмент качества должен быть обеспечен четкой логистикой процессов, алгоритмами и стандартизацией всех этапов посредством разработанных стандартных операционных процедур (СОП) и проведением обучения всех исполнителей проекта.

Менеджмент качества

Современный уровень реализации научных исследований требует создания биоресурсных коллекций, собранных по стандартам биобанкирования [3]. Основным интегральным критерием биобанковских образцов является “высокое качество”. Данное понятие включает не только качество получения, лабораторной обработки и соблюдения оптимальных условий хранения биологического материала, но и, что важно, стандартизованного получения данных, ассоциированных с образцами. Менеджмент качества — это скоординированная и взаимосвязанная деятельность, выстроенная таким образом, чтобы обеспечить надежный сбор высококачественных образцов с минимальным процентом ошибок и потерь.

Пример одного из алгоритмов (схемы движения образцов), разработанных для контроля качества и оптимизации логистических решений в нашем проекте по созданию коллекции биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов, представлен на рисунке 1. Данный алгоритм определяет действия каждого из участников исследовательской группы, медицинского персонала, лиц, ответственных за каждый из этапов исследовательского процесса, включающих подготовку, забор, хранение, транспортировку биообразцов, с указанием номеров СОП, содержащих пошаговую инструкцию действий на каждом этапе, информацию об ответственных лицах.

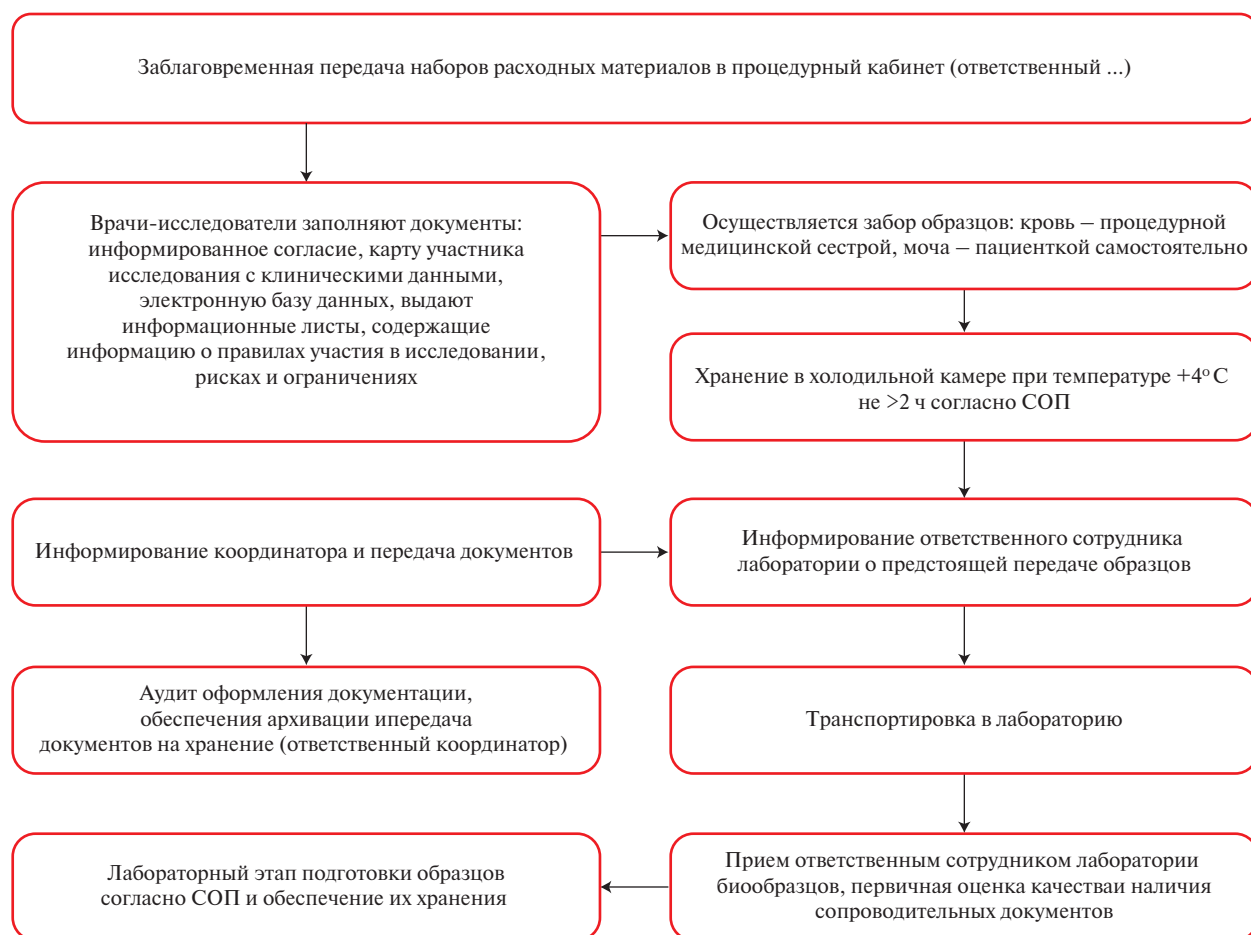


Рис. 1 Алгоритм сбора биообразцов от беременных на разных сроках гестации (проект “Поиск ранних биомаркеров преждевременных родов”).

Примечание: СОП — стандартная операционная процедура.

Особенности менеджмента качества преаналитического этапа настоящего исследования, начиная от рекрутинга пациентов и до передачи биообразцов в лабораторию, представлены в таблице 1.

Этап “рекрутинг участников”

Логистика этапа. Привлечение пациентов в исследование начинается с беседы и информирования. Потенциальному участнику предоставляется максимально подробная информация о целях и задачах проекта, всех рисках и пользе от участия в проекте, разъясняются все права и обязанности участника исследования и исследователей, уточняется возможность и форма отказа от участия в исследовании на любом из этапов. Пациентка информируется о специфике проектов биобанкирования образцов: длительное хранение образцов и данных, использование биообразцов в различных исследованиях в дальнейшем, возможная передача биообразцов партнерским организациям.

Сложности этапа. Основной сложностью данного этапа является низкая осведомленность как пациенток, так и медицинского персонала, об особенностях проектов научного биобанкирования.

Возможные ошибки. К возможным ошибкам на данном этапе можно отнести неполноценность предоставления информации, что влечет конфликтные ситуации и отказ от участия в исследовании. Неустановленный доверительный контакт с пациенткой, недостаточно выделенное время на беседу с женщиной и ее родственниками ведет в дальнейшем к недостаточности собранных клинико-анамнестических данных, важных для исследований.

Управление рисками. Для улучшения восприятия предоставляемой информации, помимо устного описания проекта, необходимо предоставление возможности ознакомиться с подготовленными печатными, иллюстративными материалами (информационные листы, флаеры, буклеты). Также необходимо обучение персонала, участвующего в привлечении пациентов в исследование, моделям эффективной коммуникации.

Менеджмент качества на этапе “рекрутинг участников”. Основной особенностью настоящего проекта является включение в исследование беременных женщин [4]. Помимо предоставле-

Таблица 1

Обеспечение менеджмента качества сбора биообразцов
и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации
для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов

Процесс	Менеджмент качества	Аудитор
Разработка первичной документации проекта	Соответствие с ФЗ “О персональных данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ, Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах” от 23.06.2016г № 180-ФЗ) и ГОСТ Р ИСО 14155-2014 “Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика”	Руководитель проекта, юрист организации
Разработка СОП	Разработка СОП в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53079.4-2008. “Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований” и РФ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 “Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности” Применение в СОП унифицированной терминологии в соответствии с созданным глоссарием биобанков (https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2710)	Руководитель проекта
Привлечение участников в исследование	Информационные листы с подробным описанием цели проекта, поставленных задач	Куратор исследования
Обеспечение безопасности участия в исследовании	Локальный этический комитет	Председатель локального этического комитета
	Соблюдение норм СанПиН 2.1.3678-2020 (ранее СанПиН 2.1.3.2630-10)	Эпидемиолог, главная медицинская сестра
Заполнение документации/электронной базы	Регулярный контроль правильности и полноты оформления документации	Куратор исследования
Забор биологических образцов	Применение СОП	Старшая медицинская сестра
	Обучение персонала, тренинги	Куратор исследования
Хранение биологических образцов	Применение СОП с указанием места хранения (расположения холодильной камеры), условий, времени и температуры хранения	Старшая медицинская сестра
	Аудит соблюдения требований, контроль документов, фиксирующих время поступления и передачу образцов	Куратор исследования
Транспортировка биологических образцов	Обеспечение курьера исправными транспортными контейнерами, поддерживающими оптимальную температуру при транспортировке	Куратор исследования
	Контроль документов, фиксирующих время передачи образцов и поступления в лабораторию	Ответственный сотрудник лаборатории
	Первичная оценка качества доставленных образцов и документов, фиксация температуры в контейнере при доставке, расположения пробирки, наличия маркировки, “дефектов” в т.ч. наличия гемолиза, образования сгустка и др.	

Примечание: СОП — стандартная операционная процедура.

ния основной информации по проекту, беседа с беременной пациенткой в обязательном порядке включает разъяснения о рисках и пользе от участия в проекте не только относительно матери, но и ее плода/плодов. Беременной сообщается о проведении исследования в соответствии с установленными этическими нормами, и безопасность исследования была оценена локальным этическим комитетом при ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” (протокол № 97 от 27.06.2019). Пациентке выдается информационный лист с полным описанием проекта для возможности дополнительного изучения и лучшего восприятия предоставляемой информации с указанием контактов куратора исследования для уточнения любой информации при возникновении вопросов.

Всего были приглашены к участию в исследовании 334 беременные, из которых отказались от

участия в проекте 17 (5,1%) человек, причины отказа представлены на рисунке 2.

Наибольшая частота отказов (29,4%) была связана с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19 — COronaVirus Disease 2019) и нежеланием пациенток дополнительно посещать медицинские учреждения во избежание контактов с потенциальными больными. Также частыми причинами отказа служили опасения относительно безопасности самого исследования для беременной и плодов и безопасности хранения клинических и персональных данных (11,8% по каждой из причин). Основная обеспокоенность пациенток касалась возможности анемизации (снижения уровня гемоглобина) при заборе большого объема крови, распространения личной информации.

С целью минимизации отказов, были приняты следующие решения: организация за-

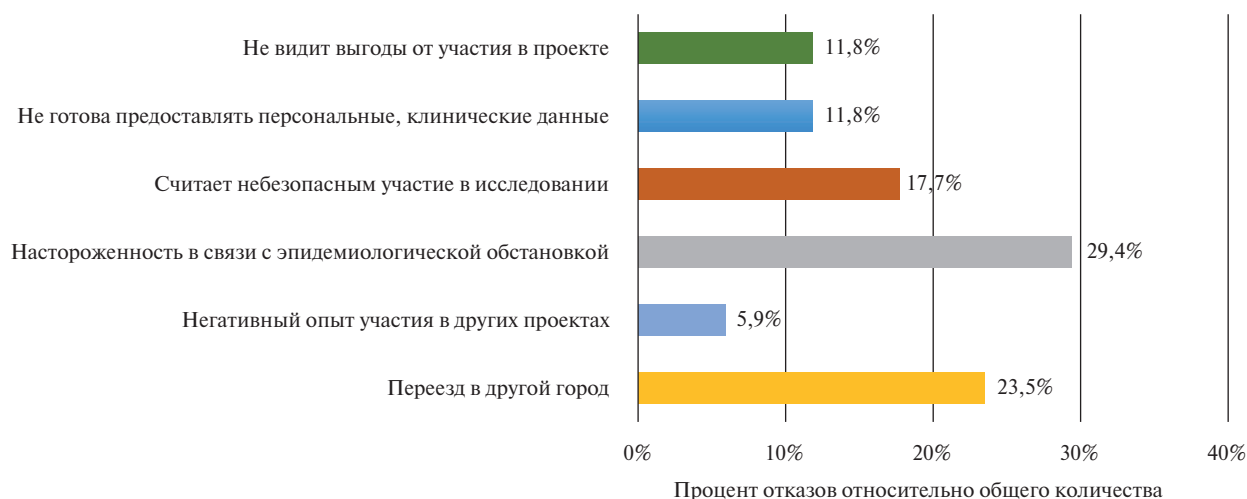


Рис. 2 Структура отказа от участия в исследовании.



Рис. 3 Дефекты оформления медицинской документации.

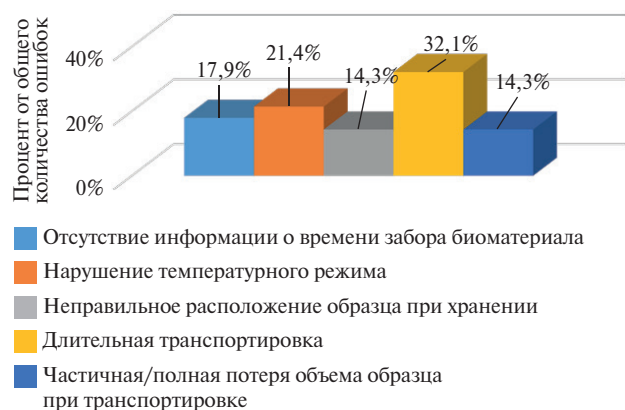


Рис. 5 Ошибки на этапе хранения и транспортировки образцов биоматериала.

бора биообразцов в дни обязательных посещений пациенткой врача акушера-гинеколога, при необходимости, на базе партнерских учреждений (минимизация потенциально опасных контактов), в информационный лист внесена информация об этическом Комитете, оценившем безопасность исследования (номер протокола, дата заседания), отражена информация о количестве пробирок и объ-

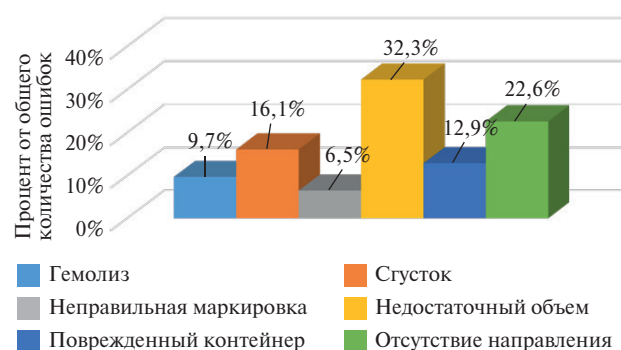


Рис. 4 Ошибки на этапе забора биоматериала.

еме забираемой крови (27 мл), что не ведет к нежелательными последствиям, внесена информация о деперсонализации (кодировании) биообразцов при хранении, применении всех мер по защите персональных данных, что позволило минимизировать частоту отказов пациенток от участия в исследовании по данным причинам. Основной причиной отказа в дальнейшем служили независимые (немодифицируемые) причины, такие как необходимость переезда в другой город по семейным обстоятельствам (23,5%).

Этап «оформление документации»

Логистика этапа. Оформление документации, включает в себя, в первую очередь, подписание *добровольного информированного согласия*, составленного в соответствии с этическими принципами клинических исследований [5-8], а также карта участника исследования, в которую вносится основная информация: общие данные и текущий статус пациентки. Бумажный носитель дублирует электронную информацию и служит дополнительным фактором защиты от ее утраты.

Заполнение *электронной базы данных* включает максимально подробное внесение клиничко-анамнестические данных, акушерско-гинекологическо-

го анамнеза, данных о гинекологических заболеваниях, экстрагенитальной патологии, о течении беременности, наличии гестационных осложнений и др. **Данные** передаются участникам группы, отвечающим за лабораторную часть исследования, для формирования электронного каталога с указанием типа образцов, количества аликвот и клинических данных, ассоциированных с образцами.

Сложности этапа. Проекты биобанкирования меняют парадигму сбора информации, ассоциированной с образцами. Планирование не только текущих исследований, но и возможность использования биообразцов для будущих исследований, предполагает сбор широкого спектра данных, поскольку невозможно предугадать, каким будет научный интерес, какие данные могут потребоваться исследователям в будущем. Следующей сложностью является “несовершенство” нормативно-правовой базы, регулирующей взаимодействие всех участников исследования [9]. Сложность в разработке информированных согласий, состоит в том, что, с одной стороны, они должны учитывать права пациентов и максимально описывать все этапы исследовательского процесса, а с другой — отражать возможность использования биообразцов коллекции в последующих научных проектах, предполагающих другие цели и методы исследования.

Возможные ошибки. К возможным ошибкам на данном этапе можно отнести некорректное или неполное оформление документации, что влечет за собой невозможность использования образцов в условиях, к примеру, отсутствия добровольного информированного согласия или некорректно указанных в нем данных. Недобросовестный сбор клинико-анамнестических данных, ассоциированных с образцами, ведет к ошибкам на этапе лабораторных исследований, некорректному анализу и полученным выводам.

Управление рисками. Для корректного взаимодействия участников исследовательского проекта необходима разработка информированных добровольных согласий при участии специалистов в области права, согласно с нормативно-правовыми актами РФ, и их одобрение локальным этическим Комитетом. На этапе инициации проектов необходимо обучение персонала оформлению документов, внесению данных, далее необходимо обеспечивать регулярный внутренний аудит правильности ведения документации, разбор ошибок и недочетов.

Менеджмент качества на этапе “оформление документации”. Согласно требованиям к проведению научных исследований, для проекта были разработаны информированное согласие участника исследования, карта клинических данных, информационное письмо и информационный лист для участника исследования в соответствии нормативно-правовыми актами (Федеральный закон “О персональных

данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ, Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах” от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ) и ГОСТ Р ИСО 14155-2014 “Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика”. Всего в ходе исследования было оформлено 317 пакетов документов, из которых в 11,7% (37) при внутреннем аудите были выявлены дефекты ведения и предоставления медицинской документации (рисунок 3).

С целью устранения выявленных дефектов, приняты следующие меры: исследователям возвращены некорректно заполненные информированные согласия (пункты были дополнены при последующих встречах с пациенткой), проведен запрос документации, оформляемой пациенткам при поступлении в медицинское учреждение (дополнены общие данные о пациентках), запрошены у врачей-исследователей клинические данные, результаты лабораторного и инструментального исследований, что позволило снизить число ошибок до 1,6% (5).

Этап “взятие биообразцов”

Логистика этапа. На данном этапе проводится забор биологических образцов, заявленных в исследовательском проекте, в соответствии с требованиями, определяющими взятие необходимого объема материала в предусмотренные комплекты пробирок и контейнеров, в определенные часы суток, с учетом времени приема пищи, принимаемых препаратов и других критериев.

Сложность этапа. Сложность данного этапа заключена в специфике исследовательского проекта, предполагающей участие беременных и забор биологического материала не только при беременности, но и в родах. Этот этап предполагает сложные логистические решения, т.к. роды у участниц исследования могут происходить как в дневное, так и в ночное время, не только в нашем институте, но и в учреждениях родовспоможения города.

Возможные ошибки. На этапе забора материала при беременности основными, наиболее встречающимися ошибками являются некорректная подготовка пациентки к сдаче биологического материала: не даны рекомендации относительно питания, времени суток сдачи материала, не сообщены принципы корректной сдачи анализов мочи. К другим частым ошибкам относятся взятие биоматериала в недостаточном объеме, в другие пробирки или заполнение недостаточного числа пробирок.

Управление рисками. Снижение вероятности неправильной подготовки пациенток к исследованию обеспечивается подкреплением словесных рекомендаций выдачей информационных брошюр с указанием обо всех необходимых мерах подготовки к исследованию. При непосредственном заборе биологического материала необходимо полное оснащение процедурного кабинета всем необходимым, в т.ч. наборами (комплектами) первичных

расходных материалов. Наборы расходных материалов должны быть удобно укомплектованными и включать не только необходимые количество вакуумных пробирок, но также адаптеры и соответствующие иглы.

Медицинский персонал, проводящий забор биообразцов, должен быть высококвалифицированным, иметь информацию о месте нахождения комплектов расходных материалов, проводить забор биоматериала в соответствии с СОП по забору биообразцов, краткая выдержка из которых (четкая инструкция) должна прилагаться к каждому комплекту (набору) расходных материалов. СОП должны быть разработаны под каждый отдельный проект и содержать пошаговый алгоритм забора биологического материала.

Менеджмент качества на этапе “взятие биообразцов”. В ходе сбора коллекции биообразцов у женщин на этапе беременности проводится забор материнской периферической крови в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (фиолетовая крышка) 9 мл — 2 шт., в вакуумные пробирки с активатором свертывания крови (красная крышка) 9 мл — 1 шт., а также мочи в стерильные пластиковые контейнеры (≥ 40 мл). У женщин в родах (в III периоде) производится забор участка плацентарной ткани размером не $< 2 \times 2$ см, пуповинной крови в вакуумную пробирку с ЭДТА (фиолетовая крышка) 9 мл — 1 шт. [4]. Забор биологических образцов проводится согласно СОП, разработанным в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53079.4—2008. “Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа” [8] и РФ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 “Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности” (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.04.2015г № 297-ст. [10]. Персонал, ответственный за забор биологического материала, предварительно обучен и ознакомлен с СОП. С целью унификации понятий в СОП, примененная терминология соответствует глоссарию биобанков, разработанному сотрудниками отдела геномной медицины ФГБНУ НИИ АГиР им. Д. О. Отта [11].

По состоянию на 01.10.2021г в коллекцию получено 634 образца, из которых 31 образец (4,9%) был получен с ошибками на этапе забора. Основными дефектами забора образцов в данную коллекцию явились отсутствие или некорректно заполненное направление, недостаточный объем полученного биоматериала, неправильная маркировка контейнера или его повреждение (рисунок 4).

С целью устранения ошибок и обеспечения стандартизации при сборе образцов, забор которых сложен технически и может быть осуществлен в пар-

тнерских организациях, принято решение вкладывать краткую инструкцию (выдержку из СОП) в каждый набор первичного расходного материала. Для обеспечения корректного забора “специфического” биологического материала, такого как плацента, принято решение текстовое описание пошагового алгоритма в СОП дополнять иллюстративным материалом (картинками с указанием “зоны интереса”, размеров забираемого участка и др. подробности), что в условиях стрессовой ситуации и дефицита времени позволяет обеспечить качественный забор необходимого материала. Кроме того, решено проводить регулярные тренинги с медицинским персоналом для отработки навыков забора различных типов биоматериала (забор пуповинной крови, плацентарной ткани и др.).

Этап “хранение и транспортировка”

Логистика этапа. Обеспечение стабильности биологического материала и его возможный метаболизм *in vitro* являются важнейшими параметрами, определяющими возможность дальнейшего использования образцов в исследованиях. Соблюдение условий хранения и транспортировки образцов биоматериала обеспечивает качество получаемых биообразцов, достоверность и качество проводимых исследований.

Сложности этапа. Основной сложностью данного этапа является обеспечение быстрой доставки биоматериала из партнерских организаций. Сложности заключаются и в обеспечении возможности первичного хранения образцов (до передачи в лабораторию для пробоподготовки и постоянного хранения) в необходимых условиях (в холодильниках определенной температуры). Особую сложность представляет отсутствие холодильников для хранения биологического материала на местах сбора образцов (кровь, моча, плацента).

Возможные ошибки. Нарушение условий хранения и транспортировки биологического материала ведет к порче биологических образцов, потере ресурсов, времени, расходных материалов. Нарушение сроков хранения приводит к изменению уровней определяемых биомаркеров в биологических образцах, вследствие деградации нуклеиновых кислот, белков, что ведет к получению некорректных результатов в дальнейших исследованиях, а также невыполнению обязательств перед участниками исследования по выполнению лабораторных исследований, что обуславливает необходимость повторного забора биообразцов [12].

Управление рисками. Слаженная работа с партнерскими организациями и своевременная доставка образцов обеспечиваются четкой логистикой, тщательной подготовкой до начала исследования. На данном этапе принципиальное значение имеет подготовка специальных контейнеров с консервантами и транспортными средами для времен-

ного хранения биоматериала, а также обеспечение условий транспортировки биологического материала в лабораторию (соблюдение температурного режима, влажности и других важных параметров). При транспортировке важное значение имеет корректность заполнения сопроводительных документов, журналов передачи материала, в которых отражаются время забора, время хранения и их особенности при наличии [13].

Менеджмент качества на этапе “хранение и транспортировка”. Уровни изучаемых биомаркеров в биологических образцах могут уже изменяться после 2 ч хранения [12], что обуславливает необходимость быстрой доставки материала в лабораторию для его первичной обработки. В рамках одного учреждения доставка не представляет особых сложностей, но получение биоматериала от партнерских организаций в установленные сроки может быть затруднено.

Основные ошибки на этапе хранения и транспортировки образцов коллекции представлены на рисунке 5. Наиболее частым дефектом была длительная транспортировка образцов биоматериала (32,1%), что было связано, в первую очередь, с непрогнозируемостью затрачиваемого на дорогу времени (коллапс транспортного движения в часы пик). Другой наиболее частой ошибкой было нарушение температурного режима хранения образцов (21,4%).

Логистическими решениями, предпринятыми для минимизации ошибок на данном этапе, были: заблаговременное информирование о предстоящей сдаче биологического материала, что обеспечивает готовность курьера (транспортные контейнеры с хладагентами, обеспечивающими оптимальный температурный режим), его прибытие к назначенному времени сдачи образцов, регулярное обучение и отработка алгоритма действий персоналом, обеспечивающего забор и транспортировку биообразцов.

Для снижения количества ошибок, все необходимые условия хранения прописываются в СОП, которые учитывают, какой холодильник должен быть использован, какой температурный режим, сколько по времени может храниться различный материал, кто имеет доступ к холодильным установкам.

Для обеспечения стабильности на этапе хранения и транспортировки специфического материала в партнерских организациях врачи-исследователи обеспечиваются контейнерами со специальными транспортными средами, предотвращающими метаболизм и распад тканей.

При доставке биоматериала в лабораторию в обязанность сотрудника, ответственного за прием образцов, входит контроль за соблюдением условий их доставки и передачи, наличием сопроводительной документации, а также первичная оценка качества передаваемого материала.

Научные исследования на базе коллекции

Менеджмент качества на всех этапах сбора биологического материала обеспечивает поступление в коллекцию образцов высокого качества, что позволяет проводить научные исследования с получением достоверных и воспроизводимых результатов [14].

В настоящее время сбор образцов в коллекцию продолжается. По состоянию на 01.10.2021г коллекция состоит из образцов от 317 беременных женщин: от всех женщин был получен биоматериал в I триместре, от 192 — во II триместре, от 113 — в III триместре беременности, от 67 женщин биоматериал был получен при родоразрешении. Продолжается сбор биоматериала и клинических данных от 161 женщины (беременность прогрессирует).

На базе собираемой коллекции инициированы научно-исследовательские проекты, одним из которых является поиск ранних биомаркеров осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам. В первую очередь изучаются циркулирующие микроРНК (миРНК) в материнской крови, которые могут играть важную роль в регуляции прогрессирования беременности и служить неинвазивными биомаркерами для различных осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам. Изучение профилей миРНК в парных образцах плазмы и сыворотки беременных женщин без патологий здоровья или гестационных отклонений в трех временных точках с использованием высокопроизводительной технологии секвенирования показало, что процент считывания миРНК в плазме и сыворотке крови в III триместре беременности снизился на треть по сравнению с I и II триместрами. Обнаружены 2 миРНК в плазме (hsa-miR-7853-5p и hsa-miR-200c-3p) и 10 миРНК в сыворотке (hsa-miR-203a-5p, hsa-miR-495-3p, hsa-miR-4435, hsa-miR-340-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1266-5p, hsa-miR-4494, hsa-miR-134-3p, hsa-miR-5008-5p и hsa-miR-6756-5p), уровень которых изменяется во время беременности (значение p с поправкой $<0,05$). Результаты были подтверждены анализом трех микроРНК с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR), $p < 0,05$. Настоящее исследование подтверждает, что профиль циркулирующих миРНК в крови во время беременности изменяется. Полученные результаты служат основой для дальнейшего исследования молекулярных механизмов, участвующих в регуляции беременности, и поиска ранних биомаркеров серьезных осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам [15].

Заключение

В отечественной литературе не представлено результатов оценки эффективности менеджмен-

та качества сбора коллекций образцов в рамках проектов биобанкирования. Имеющиеся публикации в основном касаются проблематики обеспечения качества образцов, поступающих в лаборатории для проведения клинических исследований [16, 17].

Данные публикации освещают широкий спектр возможных технических ошибок преаналитического этапа, приводящих к получению недостоверных данных. Анализ структуры основных (“стандартных”) ошибок показывает, что наиболее часто дефекты касаются невыполнения стандартных требований к забору и хранению биообразцов, нарушения техники при взятии образцов биоматериала, принятия неверных логистических решений при обеспечении их транспортировки. Последствия таких ошибок крайне серьезны, поскольку влекут за собой неправильное установление диагнозов и, как следствие, необоснованное или неверное лечение пациентов [16, 17]. В настоящем исследовании процент “стандартных” ошибок был несколько ниже по сравнению с показателями, представленными в литературе, что, вероятно, связано со стандартизацией методологии

сбора биоматериала в биоресурсную коллекцию на всех этапах.

Процесс сбора образцов в рамках проектов биобанков помимо перечисленных “стандартных” ошибок характеризуется специфическими организационными, методическими, этическими проблемами и связанными с ними дефектами, относящимися, в первую очередь, к получению и хранению данных, ассоциированных с образцами. Опубликованные к настоящему времени результаты зарубежных исследований, касающиеся менеджмента качества преаналитики сбора образцов [18], как и анализ данных данного исследования, подтвердили, что основой преодоления большинства сложностей и ошибок является менеджмент качества на всех этапах сбора образцов. Скоординированная и взаимосвязанная деятельность, постоянный внутренний аудит, верное выстраивание логистических процессов, позволяют получать биоматериал в коллекцию с минимальным процентом ошибок и потерь.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033.

Литература/References

1. Forsythe LP, Carman KL, Szydowski V, et al. Patient Engagement in Research: Early Findings from The Patient-Centered Outcomes Research Institute. *Health Aff (Millwood)*. 2019;38(3):359-67. doi:10.1377/hlthaff.2018.05067.
2. Lippi G, Banfi G, Church S, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(3):357-70. doi:10.1515/cclm-2014-1051.
3. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, Borisova AL, Balanovsky OP, Belyaev VE, Granstrem OK, Grivtsova LY, Efimenko AY, Pokrovskaya MS, Semenenko TA, Sukhorukov VS, Kaprin AD, Drapkina OM. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank*. 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
4. Illarionov RA, Kosyakova OV, Vashukova ES, et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2708. (In Russ.) Илларионов Р.А., Косякова О.В., Васькова Е.С. и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2708. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708.
5. Federal Law of the Russian Federation on Personal Data, Russian Federation Collection of Legislation, Jul.27, 2004. (In Russ.) Федеральный закон “О персональных данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ.
6. Federal Law of the Russian Federation on Biomedical Cell Products, Russian Federation Collection of Legislation, Jun.23, 2016. (In Russ.) Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах” от 23 июня 2016г № 180-ФЗ.
7. State Standard R ISO 14155-2014 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice (IDT) (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 14155-2014 “Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика”.
8. State Standard R ISO 53079.4-2008 Medical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory research. Part 4. Rules for conducting the preanalytical stage. (In Russ.) ГОСТ Р 53079.4-2008. “Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа”.
9. Maleina MN. Legal Status of a Biobank (Bank of Biological Human Materials). *Pravo. Zhurnal Vyshey shkoly ekonomiki*. 2020;1:98-117. (In Russ.) Малеина М.Н. Правовой статус биобанка (банка биологических материалов человека). *Право. Журнал Высшей школы экономики*. 2020;1:98-117. doi:10.17323/2072-8166.2020.1.98.117.
10. State Standard R ISO 15189-2015 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 15189-2015 “Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности”.
11. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
12. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2736. (In Russ.) Козлова В.А., Метельская В.А., Покровская М.С. и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длитель-

- ном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2736. doi:10.15829/1728-8800-2020-2736.
13. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). Biopreserv Biobank. 2011;9:57-70. doi:1089/bio.2010.0036.
14. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Klin Lab Diagn. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Сивакова О.В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384
15. Vashukova ES, Kozyulina PY, Illarionov RA, et al. High-Throughput Sequencing of Circulating MicroRNAs in Plasma and Serum during Pregnancy Progression. Life. 2021;11:1055. doi:10.3390/life11101055.
16. Ludupova EYu, Rinchinova NV, Dugarova RV. Preanalytical stage of laboratory research: modern optimization approaches. Zdravoohranenie. 2015;12:80-8. (In Russ.) Лудупова Е.Ю., Ринчинова Н.В., Дугарова Р.В. Преаналитический этап лабораторных исследований: современные подходы оптимизации. Здравоохранение. 2015;12:80-8.
17. Brazhnikova OV, Gavelya NV, Maykova ID. Typical errors in the preanalytical phase of laboratory. Pediatrics. Suppl Consilium Medicum. 2017;4:84-90. (In Russ.) Бражникова О.В., Гавеля Н.В., Майкова И.Д. Типичные ошибки на преаналитическом этапе проведения лабораторных исследований. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017;4:84-90.
18. Ellervik C, Vaught J. Preanalytical variables affecting the integrity of human biospecimens in biobanking. Clin Chem. 2015;61(7):914-34. doi:10.1373/clinchem.2014.228783.