

DiaSorin S.p.A.
Via Crescentino, snc
13040 Saluggia (VC) Italy
tel. +39 / 0161.487526/947
fax +39 / 0161.487670

REF 311450

ИНСТРУКЦИЯ по применению на медицинское изделие для диагностики in vitro.

Набор реагентов для количественного определения специфических антител класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека или плазме "LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партии: 354033, 354034, 354037A (далее по тексту - набор, набор реагентов, LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG).

1. НАЗНАЧЕНИЕ

Для количественного определения специфических антител иммуноглобулинов класса G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе иммунохимическом автоматическом LIAISON XL в сыворотке крови человека или плазме при оценке иммунного статуса к коронавирусному заболеванию (COVID-19). Является вспомогательным средством диагностики коронавирусного заболевания (COVID-19).

Для диагностики "in vitro".

2. ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусное заболевание (COVID-19) – это инфекционное заболевание, вызванное недавно обнаруженным коронавирусом. В конце декабря 2019 года, Китайские государственные органы здравоохранения сообщили о нескольких случаях острого респираторного синдрома в городе Ухань, провинции Хубэй, Китай. Начальная вспышка болезни в Ухани распространилась очень быстро, охватывая другие регионы Китая. Позднее были обнаружены случаи и в нескольких других странах. С конца февраля большинство случаев было зарегистрировано за пределами Китая, при этом подавляющее большинство из них регистрировалось в странах Евросоюза и США. На 11 марта 2020 было зарегистрировано 118598 случаев COVID-19 в более чем 100 странах по всему миру. 11 марта Генеральный Директор Всемирной Организации Здравоохранения объявил COVID-19 глобальной пандемией. (1,2)

Вирус, вызывающий COVID-19, был назван коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Это новый штамм коронавируса, который ранее не был обнаружен у людей. Он распространяется главным образом воздушно-капельным путем при кашле или чихании зараженного, либо через капли слюны или выделений из носа.

Инфицирование SARS-CoV-2 может вызвать легкие симптомы, такие как насморк, боли в горле, кашель, озноб. Однако, у некоторых людей может приводить к более тяжелым последствиям, таким как пневмония и одышка. Пожилые, и люди с сопутствующими заболеваниями (такие как диабет и заболевания сердца) более подвержены тяжелому протеканию заболевания. Опираясь на начальные исследования SARS, ожидаемый инкубационный период может составлять от 3 до 14 дней. (3)

ВОЗ в текущем руководстве для лабораторного тестирования (4) поддерживает развитие серологических тестов, чтобы использовать их, как помощь для исследования текущего распространения, так и для ретроспективной оценки. Обнаружение антител против SARS-CoV-2 может быть использовано для оценки иммунного статуса пациентов, зараженных COVID-19. Однако обнаружение IgG антител не указывает на то, что пациент не заразен или не может заразиться снова в будущем, также неизвестно насколько долго антитела остаются обнаруживаемыми. (5)

На текущий момент существует несколько молекулярных тестов, таких как ОТ-ПЦР для обнаружения РНК, раннего обнаружения SARS-CoV-2.

Гликопротеин шипа коронавируса (S) - это вирусный гибридный белок класса I, который находится на внешней оболочке вириона, играет критическую роль в заражении за счет распознавания рецептора клетки-хозяина и способствует слиянию вируса и клеточных мембран. Проникновение коронавируса в клетку происходит с помощью гликопротеина трансмембранного шипа (S), который формирует гомотримеры, выступающие из поверхности вируса.

S состоит из двух функциональных субъединиц, ответственных за связывание с рецептором клетки-мишени (S1 субъединица) и слияние вируса и клеточных мембран (S2 субъединица). (6)

Шип и нуклеокапсидные белки главные иммуногенные компоненты CoVs, воспроизводимые в огромных количествах в течение инфекции. S белок – ключевая детерминанта защитного иммунитета и межвидового распространения коронавируса. Моноклональные антитела к белку S могут нейтрализовать инфекционность вируса.

Опираясь на это, Уоллс и коллеги предположили, что воздействие SARS-CoV или SARS-CoV-2 вызывает взаимные кросс-реакционные потенциально нейтрализующие антитела, что подтвердилось способностью плазмы 4 мышей с

Набор реагентов для количественного определения специфических антител
класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека или плазме
"LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партии: 354033, 354034, 354037A
RU- 200/007-797, 15 января 2021

иммунитетом от SARS-CoV S белка связать SARS-CoV-2 S белок и блокировать проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень. (6) Таким образом, нейтрализующие антитела являются важной составляющей иммунного ответа и могут создать защитный иммунитет. Однако, на текущий момент недостаточно исследований и данных пациентов, чтобы узнать, насколько долгим является данный иммунный ответ. (7)

3. ПРИНЦИП МЕТОДА

Метод количественного определения специфических IgG к вирусу SARS-CoV-2 представляет собой непрямой 2-ступенчатый хемилюминесцентный иммуноанализ (CLIA). Специфические рекомбинантные S1 и S2 антигены связаны с магнитными микрочастицами (твердая фаза). Во время первой инкубации антитела к вирусу SARS-CoV-2, присутствующие в калибраторах, пробах или контролях, фиксируются на твердой фазе через S1 и S2 антигены. Во время второй инкубации конъюгаты антител с красителем связываются с IgG к SARS-CoV-2, фиксированными на твердой фазе. После каждой инкубации не связавшиеся молекулы удаляются во время цикла промывки. Затем к реакционной смеси добавляются запускающие реактивы, индуцирующие хемилюминесцентную реакцию. Интенсивность люминесценции, измеряемая с помощью фотоумножителя в относительных единицах интенсивности, отражает концентрацию IgG к SARS-CoV-2 в калибраторах, контролях и пробах.

4. СОСТАВ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

Наименование	Компоненты	Количество
Интегральный картридж с реагентами		1 шт
Магнитные частицы [SORB]	Магнитные частицы, покрытые рекомбинантным антигенами S1 и S2 IgG SARS-CoV-2, полученными у млекопитающих; стрептавидин; БСА; фосфатный буфер; <0,1% азид натрия.	2,63 мл
Калибратор [CAL][1]	1 Человеческая сыворотка/дефибринированная плазма, содержащая низкую концентрацию IgG к антигенам SARS-CoV-2; БСА; фосфатный буфер; 0,2% ProClin® 300; инертный краситель (желтый).	1,2 мл
Калибратор [CAL][2]	2 Человеческая сыворотка/дефибринированная плазма, содержащая высокую концентрацию IgG к антигенам SARS-CoV-2; БСА; фосфатный буфер; 0,2% ProClin® 300; инертный краситель (синий).	1,2 мл
Раствор для разведения образцов [DIL][SPE]	БСА; фосфатный буфер; 0,2% ProClin® 300; инертный краситель (желтый).	23 мл
Конъюгат [CONJ]	Мышиные моноклональные антитела к человеческим IgG; меченные производным изолуминола (аминобутилэтилизолюминолом); БСА; фосфатный буфер; 0,2% ProClin® 300, инертный краситель (синий)	25 мл
Эксплуатационная документация		
Инструкция по применению набора реагентов		1 шт

Все реагенты готовы к использованию.
Набор реагентов предназначен на 110 определений, включая контрольные образцы.
Расположение реагентов в таблице отражает расположение контейнеров в интегральном картридже с реагентами.

Необходимые материалы, не входящие в набор

Анализатор автоматический иммунохимический LIAISON XL (ПУ ФСЗ 2012/13070)
Кюветы (ref X0016)
Одноразовые наконечники (ref X0015) или Одноразовые наконечники (ref X0055)
Набор запускающих реактивов XL (ref 319200) или Набор запускающих реактивов XL (ref 319300)
Системная/промывочная жидкость (ref 319100)
Мешки для отходов XL (ref X0025)

Дополнительные материалы, рекомендованные для работы

«Набор контрольных материалов для количественного определения специфических антител класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом "LIAISON Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партия: 357018» (ref 311451) (находится в процессе регистрации совместно с набором реагентов).

5. ПРЕД НАЗНАЧЕННЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ

Набор реагентов предназначен только для профессионального использования.
Сотрудники клинично-диагностических лабораторий медицинских учреждений.

6. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Только для диагностики In vitro.

Отрицательные результаты не исключают возможность инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 и не должны использоваться в качестве единственной основы для принятия решения лечения пациентов.

Все образцы человеческой сыворотки/плазмы, использованные для производства набора, были протестированы на наличие антител к вирусу гепатита С, ВИЧ 1 и ВИЧ 2, а также HBs-антигена и были признаны отрицательно реагирующими в вышеуказанных тестах. Но, поскольку не существует метода исследований, который бы гарантировал полную инфекционную безопасность биоматериалов человеческого происхождения, рекомендуется обращаться с набором, как с потенциально инфекционным.

Визуально осмотрите интегральный картридж с реагентами наличие протекания из алюминиевой мембраны или других мест. Если контейнеры с реагентами протекают, необходимо информировать официального представителя производителя.

7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не используйте набор реагентов после истечения сроков годности указанных на этикетке.

8. ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ

Возможные побочные действия и риски, связанные с применением набора реагентов, отсутствуют.

9. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Запрещено есть, пить, курить и использовать косметические средства в лаборатории. Не пипетируйте растворы ртом. Избегайте прямого контакта с потенциально инфекционными материалами, надевайте защитную одежду, защитные очки и одноразовые перчатки. Тщательно мойте руки после работы.

Избегайте разбрызгивания растворов и образования аэрозолей. В случае разбрызгивания реактивов протрите поверхность 5% раствором гипохлорита натрия.

Рекомендуется обращаться с пробам, реактивами и материалами биологического происхождения, как с потенциально способными к переносу инфекционных агентов. Необходимо утилизировать отходы в соответствии с местными требованиями санитарно-эпидемиологического контроля и экологического контроля. Любые материалы перед повторным использованием должны быть автоклавированы при температуре 121°C в течение 1 часа, перед утилизацией жидких отходов необходимо провести их обеззараживание добавлением гипохлорита до конечной концентрации 5% и выдержать в течение получаса.

Не используйте набор реагентов после истечения сроков годности указанных на этикетке.

В соответствии с Регламентом ЕС 1272/2008 (CLP) опасные реагенты классифицируются и маркируются следующим образом:

Реагенты:	CAL[1], [CAL]2, [DIL]SPE, [CONJ]
Классификация:	Skin sens. 1 H317

Сигнальное слово:	Warning
Символ опасности (пиктограмма)	 GHS07 Восклицательный знак
Предупреждение об опасности:	H317 – при контакте с кожей может вызвать аллергическую реакцию
Меры предосторожности:	P261 – избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей P280 – использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица P363 – перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду
Содержит: только вещества, предписанные в соответствии со статьей 18 настоящего Кодекса. Постановление ЕС 1272/2008	Смесь: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H -isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1) (ProClin® 300)

В соответствии с Регламентом ЕС 1272/2008 (CLP), [SORB] маркируется как EUH210, паспорта безопасности доступны на www.diasorin.com. Для получения дополнительной информации см. паспорта безопасности, доступные на сайте www.diasorin.com.

10. ПОДГОТОВКА ИНТЕГРАЛЬНОГО КАРТРИДЖА РЕАГЕНТОВ

Пожалуйста, обратите внимание на следующие важные меры предосторожности при работе с реагентами:

Ресуспендирование магнитных частиц

Магнитные частицы должны быть полностью ресуспендированы до того, как интегральный картридж будет помещен в анализатор. Чтобы обеспечить полное ресуспендирование частиц, выполните следующие действия:

Перед удалением алюминиевых мембран с контейнеров, проверните колесо контейнера с магнитными частицами, пока цвет суспензии не станет равномерно коричневым. Аккуратно перемешайте их содержимое, держа интегральный картридж горизонтально, чтобы избежать пенообразования. Осмотрите нижнюю часть контейнера, чтобы убедиться, что все магнитные частицы были ресуспендированы.

При необходимости повторите процедуру до полного ресуспендирования магнитных частиц.

После удаления алюминиевой мембраны тщательно протрите поверхность каждого контейнера для удаления остатков жидкости, если необходимо.

Неполное ресуспендирование магнитных частиц может привести к отклонению или неточным результатам теста.

Вспенивание реагентов

Чтобы обеспечить оптимальные рабочие характеристики интегрального картриджа, следует избегать пенообразования реагентов. Придерживайтесь приведенных ниже рекомендаций по предотвращению вспенивания:

Перед использованием интегрального картриджа осмотрите реагенты, особенно калибраторы (2-ой и 3-ий контейнер в интегральном картридже), чтобы убедиться в отсутствии пены. Если после ресуспендирования магнитных частиц пена появилась, поместите интегральный картридж в анализатор и подождите, пока пена исчезнет. Загрузите интегральный картридж с реагентами в область загрузки реагентов в анализаторе после того как пена исчезнет.

Установка интегрального картриджа в область загрузки реагентов

Анализатор автоматический иммунохимический LIAISON XL

Анализатор оснащен встроенным твердотельным магнитным устройством, которое помогает ресуспендировать микрочастицы до размещения интегрального картриджа с реагентами в области загрузки реактивов анализатора. Для уточнения деталей обратитесь к руководству по эксплуатации анализатора.

а. Вставьте интегральный картридж с реагентами в специальный разъем.

б. Оставьте интегральный картридж с реагентами в твердотельном магнитном устройстве, по крайней мере, на 30 секунд (допускается до нескольких минут). Повторите по мере необходимости.

Установите интегральный картридж в область загрузки реактивов анализатора так, чтобы штрих-код был расположен слева, и оставьте для перемешивания магнитных частиц в течение 15 минут. Анализатор автоматически перемешивает и полностью ресуспендирует магнитные частицы за это время.

Следуйте инструкции по эксплуатации анализатора для загрузки проб и начала исследования

11. КОНТРОЛИ

Обратитесь к инструкции по применению на «Набор контрольных материалов для количественного определения специфических антител класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом "LIAISON Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партия: 357018» (ref 311451).

12. ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНОГО КАРТРИДЖА РЕАКТИВОВ

Всегда храните интегральные картриджи в вертикальном положении, в противном случае последующее перемешивание магнитных частиц будет затруднено.

Невскрытые реактивы стабильны до окончания срока годности при условии их хранения в вертикальном положении при температуре 2-8°C.

Запрещается замораживать реактивы, входящие в состав картриджа.

Запрещается использовать интегральный картридж после окончания срока годности, указанного на этикетке интеграла. После вскрытия интегрального картриджа (удаления алюминиевых мембран) его содержимое стабильно в течение 2 недель на борту анализатора или при 2-8°C.

Хранить вдали от прямых солнечных лучей.

Транспортирование наборов реагентов в вертикальном положении при температуре 2-8°C.

Срок годности набора реагентов – 6 месяцев*.

Примечание: * Данные не подтверждены исследованиями в реальном времени. Исследование стабильности набора реагентов в реальном времени продолжается.

Условия применения набора реагентов:

- температура окружающей среды (15 – 35) °C;
- относительная влажность воздуха (не более 80) %;
- атмосферное давление (84,0 – 106,7) кПа / (630 – 800) мм. рт. ст.

13. УТИЛИЗАЦИЯ

Рекомендуется обращаться с пробам, реактивами и материалами биологического происхождения, как с потенциально способными к переносу инфекционных агентов. Необходимо утилизировать отходы в соответствии с местными требованиями санитарно-эпидемиологического контроля и экологического контроля. Любые материалы перед повторным использованием должны быть автоклавированы при температуре 121°C в течение 1 часа, перед утилизацией жидких отходов необходимо провести их обеззараживание добавлением гипохлорита до конечной концентрации 5% и выдержать в течение получаса.

14. ПОДГОТОВКА ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА

В качестве исследуемого образца может быть использована как плазма, так и сыворотка. Антикоагулянты натрий-гепарин и литий-гепарин, K2 ЭДТА, были протестированы и могут быть использованы с этим анализом. При проведении анализа необходимо использовать правильный тип образца.

Внимательно следуйте инструкциям производителей пробирок, когда используете контейнеры для отбора проб. Кровь должна быть отобрана стерильной венепункцией, сыворотка или плазма должна быть отделена от сгустков, красных кровяных клеток или разделяющего геля после центрифугирования.

Условия центрифугирования: от 1000 до 3000 g в течение 10 минут.

Условия могут сильно зависеть от рекомендации производителей пробирок. Использование других параметров должно быть оценено самой лабораторией.

Перед транспортировкой образца, образцы сывороток или плазмы должны быть отделены от красных клеток, сгустков и геля. Образцы могут транспортироваться в сухом льду (замороженными), обычном льду (2-8°C), при комнатной температуре (20-25°C). Подробные ограничения условий хранения приведены ниже.

Неправильные условия транспортировки могут привести к неточным аналитическим результатам.

Для валидации использовались пробирки для сбора образцов, имевшиеся в продаже на момент проведения испытаний. Поэтому не все трубки для сбора образцов от всех производителей были оценены. Устройства для сбора крови различных производителей могут содержать вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты анализов (Bowen et al., Clinical Biochemistry, 43, 4-25, 2010).

Касательно ограничений хранения: если анализ проводится в течение семи дней после взятия пробы, то образцы, отделенные от эритроцитов, сгустков или гелеотделителя, могут храниться при температуре 2°-8°C; в противном случае они должны быть алиquotированы и храниться в глубокой заморозке (-20°C или ниже). Шесть образцов сыворотки с различной реакционной способностью хранились в течение четырех дней при температуре 2 ° -8°C, а шесть образцов сыворотки подвергались двум циклам замораживания-оттаивания. Полученные результаты не выявили

существенных различий, однако следует избегать многократных циклов замораживания-оттаивания. Если образцы хранятся замороженными, то перед испытанием их следует хорошо перемешать.

Образцы, отделенные от эритроцитов, сгустков или сепарирующего геля, мутные, липемичные, содержащие твердые частицы, фибрин, остатки эритроцитов, образцы, хранившиеся при комнатной температуре (20°C - 25°C) или замороженные и размороженные, или образцы, требующие повторного тестирования или уточнения, рекомендуется центрифугировать (рекомендуется 10 минут при 10 000 g) перед тестированием, чтобы улучшить сопоставимость результатов. Образцы с липидным слоем сверху следует переносить во вторичную пробирку, заботясь о переносе только осветленного материала. Сильно гемолизированные или липемизированные образцы, а также образцы, содержащие твердые частицы или имеющие явное микробное загрязнение, не должны подвергаться испытанию. Перед анализом проверьте наличие и удалите пузырьки воздуха.

Образцы с липоидной пленкой должны быть аккуратно перемещены во вторичную пробирку без пленки.

Минимально необходимый объем 170 µл (20 µл на исследование + 150 µл мертвый объем).

15. КАЛИБРОВКА

Исследование калибраторов, входящих в состав интегрального картриджа, позволяет получить значения в ООЕ (относительных оптических единицах) и перекалибровать мастер-кривую.

Калибровка должна быть проведена в трех повторах в следующих случаях:

- Используется новая серия набора реагентов или набора запускающих реактивов.
- Прошло более 2 недель с момента последней калибровки.
- Было проведено обслуживание анализатора.
- Результаты исследования контрольных сывороток выходят за пределы допустимого диапазона.

16. ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Строгое следование рекомендациям инструкции пользователя гарантирует получение корректных результатов. Для идентификации каждой методики используется информация, зашифрованная в радиочастотной метке интегрального картриджа. Если информации с радиочастотной метки не читается, то картридж является негодным к использованию и должен быть утилизирован (см. Инструкцию пользователя анализатора).

Процедура анализа, выполняемого анализатором, состоит из следующих стадий:

1. Добавление магнитных частиц.
2. Добавление раствора для разведения проб.
3. Раскапывание калибраторов, контролей или проб в реакционные кюветы.
4. Инкубация.
5. Промывка Системной/промывочной жидкостью.
6. Добавление конъюгата.
7. Инкубация.
8. Промывка Системной/промывочной жидкостью.
9. Добавление запускающих реактивов и измерение интенсивности люминесценции.

17. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Каждая лаборатория должна установить частоту проведения контроля качества самостоятельно, хорошей лабораторной практикой является их ежедневное измерение вместе с пробами пациентов и после проведения калибровки.

Для проведения внутреннего контроля качества можно использовать Набор контрольных материалов для количественного определения специфических антител класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом "LIAISON Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партия: 357018 (ref 311451).

- a) Не менее одного раза в день, перед проведением анализа.
- b) Всякий раз, когда набор реагентов калибруется.
- c) Всякий раз, когда используется новая партия стартовых реагентов, или в соответствии с руководящими принципами или требованиями местных нормативных актов или аккредитованных организаций.

Контрольные значения должны находиться в пределах ожидаемых диапазонов: всякий раз, когда один или оба контрольных значения находятся вне ожидаемых диапазонов, калибровка должна быть выполнена повторно и контрольные значения должны быть повторно протестированы. Если контрольные значения, полученные после успешной калибровки, многократно выходят за пределы заданных диапазонов, то испытание следует повторить с использованием неоткрытого контрольного флакона. Если контрольные значения лежат за пределами ожидаемых диапазонов, результаты лечения пациента не должны сообщаться.

Производительность других контрольных материалов должна быть оценена на совместимость с этим набором реагентов до того, как они будут использованы. Затем следует установить соответствующие диапазоны значений для используемых материалов контроля качества.

18. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию SARS-CoV-2 S1/S2 IgG в ОЕ/мл (относительных единиц в миллилитре) и оценивает результат. За более подробной информацией обратитесь к Инструкции пользователя анализатора.

Диапазон измерения: до 400 ОЕ/мл

Пробы с концентрацией антител выше верхнего предела измеряемого диапазона могут быть автоматически разведены анализатором с помощью функции Dilute (разведение) и исследованы повторно (рекомендуемый фактор разведения 1:10). Полученный результат будет автоматически умножен на фактор разведения. Количество раствора для разведения образцов в интеграле достаточно для 10 предварительных разведений.

Результаты должны быть интерпретированы следующим образом:

LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG		
ОЕ/мл	Результат	Правила перестановок и интерпретация
< 12.0	Отрицательный	Перестановка не требуется. Отрицательный результат может показывать отсутствие или очень низкий уровень антител IgG к патогену. Отрицательный результат может быть получен у инфицированного пациента в течение инкубационного периода и на ранней стадии инфекции.
12.0 < x < 15.0	Сомнительный	Переставьте в дублях LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG тест. Пробы, у которых хотя бы 2 результата из 3 оказались сомнительными или позитивными, должны считаться позитивными. Сомнительные результаты должны быть интерпретированы с осторожностью, так как могут показывать наличие низкого уровня антител к патогену.
≥ 15.0	Положительный	Перестановка не требуется. Положительный результат указывает на наличие высокого уровня антител к вирусу.

Результаты теста сообщаются количественно и интерпретируются как положительные, сомнительные или отрицательные. Однако диагноз инфекции SARS-CoV-2 не должен устанавливаться на основании одного результата теста, а должен определяться в сочетании с клиническими данными, историей болезни пациента и всегда в сочетании с медицинским заключением.

19. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

19.1 Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность можно определить, как способность теста безошибочно выявлять специфический аналит в присутствии потенциально мешающих факторов в матриксе пробы (например, антикоагулянтов, гемолиза, результата обработки пробы) или перекрестно-реагирующих антител.

Интерференция.

Контролируемые исследования потенциально мешающих факторов или условий в пробах сыворотки и плазмы продемонстрировали, что характеристики теста SARS-CoV-2 S1/S2 IgG не менялись в присутствии веществ в указанных ниже концентрациях.

Вещества	Испытанные концентрации
Биотин	3500 нг/мл
Триглицериды	3000 мг/дл
Гемоглобин	1000 мг/дл
Непрямой билирубин	40 мг/дл
Прямой билирубин	40 мг/дл
Холестерин общий	400 мг/дл
Парацетамол	500 мг/дл
Ибупрофен	500 мг/дл

Рекомендованная дневная доза биотина 30 мг и нормальный уровень концентрации биотина от 0.1 до 0.8 нг/мл.(8)
Высокие дозы биотина (более 30 мг в день) могут приниматься, как пищевые добавки, назначаемые для улучшения состояния волос, ногтей и кожи. Некоторые фармакокинетические исследования показали, что у людей, принимающих дневные дозы в 5 мг, 10 мг и 20 мг биотина, концентрация биотина в сыворотке может достигать до 73 нг/мл, 141 нг/мл и 355 нг/мл (8) соответственно; и даже 1160 нг/мл в плазме человека, принимающего дозу биотина до 300 мг в день.(9)
Эти исследования были проведены на небольшом количестве здоровых белых обследуемых. Количества могут зависеть от популяций, например, у пациентов с почечной недостаточностью могут быть более высокие концентрации биотина в сыворотке.

Перекрестная реактивность.

Были разработаны схемы исследований перекрестной реактивности при определении LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG для оценки возможной интерференции со стороны антител к другим вирусам, которые могут вызвать похожие с инфекцией SARS-CoV-2 симптомы, к другим организмам, которые могут вызвать инфекционные заболевания, так же со стороны других факторов, возникающих в результате атипичной активности иммунной системы. Пробы для исследования были взяты до Октября 2019, до пандемии SARS-CoV-2. Результат трех (3) образцов из 168 исследуемых образцов был Положительным при тестировании LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG.

Фактор	Количество исследованных проб	LIAISON XL Положительный результат
Антиядерные (ANA) антитела	10	0
Антитела к вирусу гепатита В	10	1
Антитела к вирусу гепатита С	10	0
Антитела к вирусу гриппа А	10	1
Антитела к вирусу гриппа В	10	0
Синцитиальный респираторный вирус	10	0
Антитела к borrelia burgdorferi	10	0
Антитела Mycoplasma pneumoniae	10	0
Антитела к EBV	10	0
Антитела к CMV	10	0
Антитела к HSV-1/2	10	0
Человеческие антимышьи антитела	10	0
Антитела к Parvovirus B19	10	0
Ревматоидный фактор	10	1
Антитела к Rubella	10	0
Антитела к VZV	10	0
Антитела к человеческому CoV OC43	3	0
Антитела к человеческому CoV HKU1	1	0
Антитела к человеческому CoV неизвестный штамм	4	0
Всего	168	3

19.2 Точность

Пятидневное исследование точности было проведено с использованием кодированной группы образцов плазмы, приготовленных из цельных или разведенных проб, что требуется для получения отрицательных, слабо положительных и умеренно положительных проб. Наборы контрольных материалов также были включены в исследование. Пробы из группы и контроля были исследованы тестом LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG в 6 повторах за запуск, 3 запуска за каждый из 5 дней тестирования на одном приборе LIAISON XL.

			В одном запуске		Между запусками		Между днями		Общий	
Аналит	N	Значение (OE/мл)	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %
RS1011 Neg	90	626*	22.14	3.5	26.44	4.2	47.89	7.6	59.0	9.4
RS1013 Neg	90	884*	46.58	5.3	20.58	2.3	97.89	11.1	110	12.5
RS1012 Pos	90	28.1	0.94	3.3	0.51	1.8	1.04	3.7	1.49	5.3
RS1014 Pos	90	28.3	0.75	2.6	0.03	0.1	0.64	2.3	0.99	3.5

COVG-1-U1	90	5.45	0.14	2.5	0.06	1.0	0.00	0.00	0.15	2.7
COVG-1-U2	90	6.72	0.23	3.4	0.13	1.9	0.00	0.0	0.26	3.9
COVG-1-U3	90	11.1	0.34	3.0	0.09	0.8	0.15	1.3	0.38	3.4
COVG-1-U4	90	20.2	0.54	2.7	0.29	1.4	0.27	1.3	0.67	3.3
COVG-1-U5	90	40.1	1.14	2.8	0.28	0.7	0.00	0.0	1.17	2.9
COVG-1-U6	90	64.1	1.68	2.6	0.70	1.1	0.35	0.5	1.86	2.9

* величины отрицательного контроля падают ниже уровня диапазона измерения и были указаны в ООЕ вместо ОЕ/мл

Результаты соответствуют группам исследованных проб и не являются гарантированными значениями, так как могут существовать различия между лабораториями и регионами.

19.3 Линейность

Линейность была оценена в соответствии CLSI EP6-A. Одна проба была измерена без разведения и после разведения дилуентом для образцов. Результаты были исследованы на линейную регрессию ожидаемых и полученных результатов. Полученное уравнение регрессии: Полученные=1.043 (ожидаемые)-0,2807; R2=0.997

19.4 Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность определяется как минимально обнаруживаемая доза, отличная от 0 на 1.654 стандартной девиации. Следуя методике из CLSI EP17-A2, предел обнаружения (LoD) для теста LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG – 3,8 ОЕ/мл

20. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

20.1 Чувствительность

Чувствительность была определена исследованием 135 проб, взятых за определенный период времени у 76 Европейских пациентов. Инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено тестом ОТ-ПЦР на момент постановки диагноза.

Серологический тест был проведен на пробах, отобранных с момента госпитализации и за последующий период до 36 дней у 44 пациентов, поступивших с умеренными симптомами, и у 11 поступивших в палату интенсивной терапии с тяжелыми симптомами.

21 одиночная проба взята у пациентов с COVID-19, которые были подтверждены положительными ОТ-ПЦР и помещены в палату интенсивной терапии с известным временным интервалом между диагнозом и взятием пробы.

Данная таблица отражает чувствительность в трех группах, то есть ранние пробы (менее 5 дней после постановки диагноза), пробы, взятые между 5 и 15 днями после постановки диагноза, и поздние пробы (позднее 15 дней с момента постановки диагноза).

	LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG			Всего	Чувствительность (Wilson 95% CI)
	< 12 ОЕ/мл	12 – 15 ОЕ/мл	≥ 15 ОЕ/мл		
≤ 5 days	31	2	11	44	25.0% (14.6% - 39.4%)
5-15 days	4	1	47	52	90.4% (79.4% - 95.8%)
> 15 days	1	0	38	39	97.4% (86.8% - 99.5%)

20.2 Специфичность

Тестирование 1090 предположительно SARS-CoV-2 отрицательных проб из Европейских лабораторий (n=90) и Европейских доноров крови (n=1000) показало 98,5% клиническую специфичность (95%CI: 97.6% - 99.1%).

Результаты приведены в таблице:

	LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	Всего	Специфичность (Wilson 95%)
--	------------------------------	-------	----------------------------

	< 12 ОЕ/мл	12 – 15 ОЕ/мл	≥ 15 ОЕ/мл		CI)
Лабораторная рутина	89	0	1	90	98.9% (94.0% - 99.8%)
Доноры крови	985	8	7	1000	98.5% (97.5% - 99.2%)

20.3 Соответствие с тестом Реакции Нейтрализации (PRNT)

Соответствие с PRNT было оценено тестированием 304 проб, взятых у пациентов во время вспышки, чьи PRNT результаты были известны. 180 были PRNT отрицательными, 124 были PRNT положительными (титр свыше 1:40)

Результаты приведены в таблице:

LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	PRNT титры		Всего
	отрицательный	положительный	
Отрицательный (< 12.0 ОЕ/мл)	176	1	177
Сомнительный (12.0 – 15.0 ОЕ/мл)	1	6	7
Положительный (> 15.0 ОЕ/мл)	3	117	120
Всего	180	124	304

	Proportion	Wilson 95% CI
Negative agreement	97.8% (176/180)	94.4% - 99.1%
Positive agreement	94.4% (117/124)	88.8% - 97.2%

Результаты «LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG» 38 проб с высокими значениями, то есть выше 80 ОЕ/мл, были сравнены с верхним порогом PRNT титра, то есть 1:160.

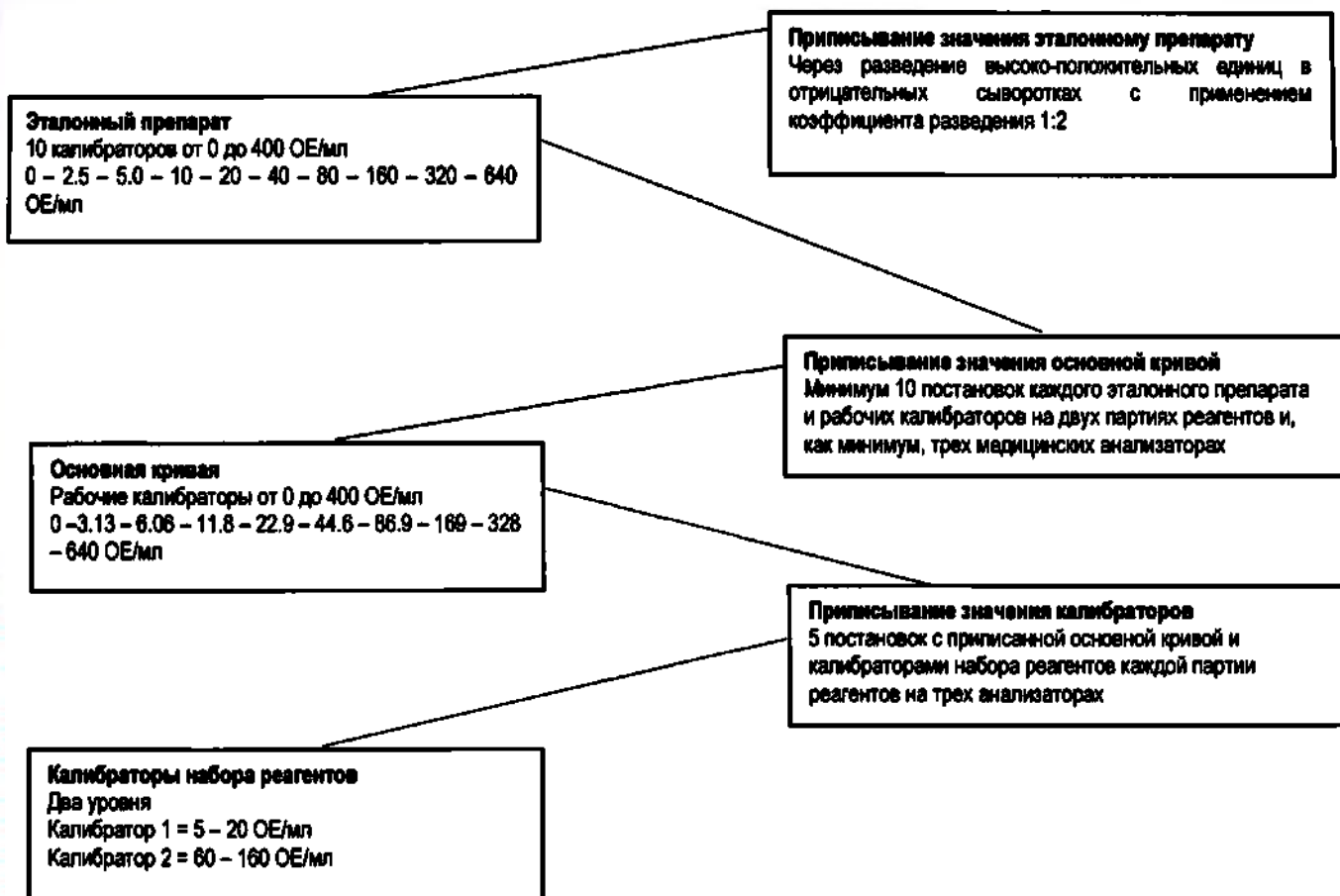
Результаты приведены в таблице:

LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	PRNT титры		Всего
	< 1:160	≥ 1:160	
≥ 80 ОЕ/мл	13% (5)	87% (33)	38

21. МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ

Концентрация иммуноглобулина (IgG) в калибраторах «Набора реагентов для количественного определения специфических антител класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека или плазме "LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партии: 354033, 354034, 354037A» прослеживается к стандартному препарату (include nome della curva, подготовленному компанией DiaSorin S.p.A. (ДиаСорин С.п.А.)), который применяется отделом Контроля Качества компании DiaSorin S.p.A. (ДиаСорин С.п.А.).

Концентрации калибраторов «include range di dose dei calibratori» определены с использованием схемы прослеживаемости калибровки:



22. ОГРАНИЧЕНИЯ

Строгое следование инструкциям к анализатору и набору реагентов необходимо для получения достоверных результатов.

Бактериальная контаминация, нагревание пробы или многократное замораживание могут повлиять на результат исследования.

Образцы пациентов, получающих терапевтические дозы Биотина (витамины Н, В7 и В8), могут исказить результаты иммуноанализов, основанных на биотинилированных реагентах. Влияние на тест SARS-CoV-2 S1/S2 IgG не было обнаружено при концентрациях Биотина в сыворотке до 3500 нг/мл.

Результаты теста представлены как количественно положительные, сомнительные и отрицательные. Однако, диагноз инфекционного заболевания не должен быть установлен на основании результата однократного тестирования, а определен в совокупности с клиническими проявлениями, историей пациента и всегда в сочетании с мнением врача.

Обнаружение IgG антител пока не указывает на выявление долгосрочного иммунитета к патогену.

23. ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Производитель гарантирует соответствие выпускаемого набора реагентов требованиям технической и эксплуатационной документации. Безопасность и качество гарантируется в течение установленного срока годности при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и применения.

По вопросам, касающимся качества набора реагентов, обращаться в ООО «Дельрус» по адресу: 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д.4, корп.1, оф.64.

Тел.: 8 (495) 120-77-00

delrus@delrus.ru

24. МАКЕТ МАРКИРОВКИ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

24.1. Макет этикетки (упаковка)

Набор реагентов для количественного определения специфических антител
класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом
в сыворотке крови человека или плазме "LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партии: 354033, 354034, 354037A

Номер по каталогу: 311450

**Наименование и юр.
адрес производителя:**
DiaSorin S.p.A. (ДиаСорин
С.п.А) Via Crescentino snc
13040 Saluggia (VC)
ITALY (Виа Кресцентино снц 13040
Саллагиа (ВЛ), Италия)
Tel. +(39) 0161 4871
affarisocietari.pec@legal.diasorin.it

**Наименование страны
происхождения товара:** Италия

Уполномоченный представитель в РФ:
ООО «Дельрус», 121108, г. Москва, ул.
Ивана Франко, д.4, корп.1, оф.64
Тел.: 8 (495) 120-77-00
delrus@delrus.ru

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют

Регистрационное удостоверение:
<указывается дата и номер
регистрационного удостоверения>

24.2. Макет этикетки (интегральный картридж с реагентами)

Набор реагентов для количественного определения специфических антител
класса иммуноглобулин G к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом
в сыворотке крови человека или плазме "LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG", партии: 354033, 354034, 354037A

Номер по каталогу: 311450

**Наименование и юр.
адрес производителя:**
DiaSorin S.p.A. (ДиаСорин
С.п.А) Via Crescentino snc
13040 Saluggia (VC)
ITALY (Виа Кресцентино снц 13040
Саллагиа (ВЛ), Италия)
Tel. +(39) 0161 4871
affarisocietari.pec@legal.diasorin.it

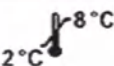
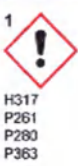
**Наименование страны
происхождения товара:** Италия

Уполномоченный представитель в РФ:
ООО «Дельрус», 121108, г. Москва, ул.
Ивана Франко, д.4, корп.1, оф.64
Тел.: 8 (495) 120-77-00
delrus@delrus.ru

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют

Регистрационное удостоверение:
<указывается дата и номер
регистрационного удостоверения>

25. СИМВОЛЫ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ НА МАРКИРОВКЕ

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Изготовитель
	Температурный диапазон
	Использовать до (год-месяц-день)
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Знак соответствия требованиям Европейского Союза
	Запрет на повторное применение
	Вверх
	Состав
	Содержимого достаточно для проведения 110 тестов
	Восклицательный знак H317 – при контакте с кожей может вызвать аллергическую реакцию P261 – избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей P280 – использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица P363 – перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду
	Не допускать воздействия солнечного света
	Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению

ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ:

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Novel Coronavirus. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> (last page update March 24 2020)
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Geographical distribution 2019.
3. Wang G, Jin X. The progress of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) event in China. *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.25705
4. World_Health_Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases; ad interim – March 19, 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (last page update March 24 2020)
5. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang et al.: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. March 23, 2020 *Lancet Infectious Diseases*
6. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Walls, Park, Tortorici, Wall, McGuire, Velesler. *Cell* 180, 1–12, March 19, 2020 * 2020 Elsevier Inc. Correspondence: dveesler@uw.edu - <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
7. Fan Wu et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications *medRxiv* 2020.03.30.20047365; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
8. Grimsey, Paul, et al.: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. 2017 *International Journal of Pharmacokinetics* 2.4: 247-256.
9. Piketty, Marie-Liesse, et al.: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2017 55.6: 817-825

Всего прошито, пронумеровано и скреплено печатью

14 (четырнадцать) л.

Генеральный директор
ООО «Дельрус»



И.В. Федотов



ПО ДОВЕРЕННОСТИ
№ 504 от 19.11.2020
РУКОВОДИТЕЛЬ ОРМИ
М В КУЛЯС