

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель отдела по Регулированию
Диагностического подразделения Эбботт
Лэбораториз в России и странах СНГ
Т.А. Лабинская



10 июля 2010 г

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

«Реагенты, контрольные материалы и калибраторы для выявления in vitro
маркёров повреждения почек и рака яичников на иммунохимическом
анализаторе ARCHITECT i»

(информация предоставлена на CD)

Производитель

ABBOTT Laboratories,

100/200 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500, USA,

Эбботт Лэбораториз, США,

100/200 Эбботт Парк Род, Эбботт Парк, Иллинойс 60064-3500 т. 1 (847) 937-61 00,

Производство размещено:

- Abbott Ireland Diagnostics Division, Lisnamuck, Longford, Co. Longford Ireland
- Abbott GmbH & Co.KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany
- Fujirebio Diagnostics, Inc., 201 Great Valley Parkway, Malvern, PA 19355 USA

ARCHITECT

SYSTEM

ru

Urine NGAL

REF 1P37

48-7729/R1

B1P37R

Urine NGAL

Служба технической поддержки:

за дополнительной информацией обращайтесь к местному представителю или смотрите контактную информацию для Вашей страны на www.abbottdiagnostics.com

Перед употреблением продукта внимательно прочитайте данную инструкцию. Следуйте рекомендациям, приведенным в инструкции. При отклонении от указаний по использованию, надежность результатов не гарантируется.

Используемые символы

REF	Каталожный номер упаковки	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
IVD	Диагностика <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
LOT	Номер серии упаковки	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышечки
	Срок годности	REAGENT LOT	Номер серии реагента
SN	Номер серии флакона	CONTROL NO.	Номер контроля
	Хранить при 2-8°C	SEPTUMS	Мембраны
	См. руководство по эксплуатации	WARNING: SENSITIZER	Предупреждение: Сенсибилизирующее вещество
	Производитель		

Подробное описание используемых символов по компонентам тест-системы содержится в разделе РЕАГЕНТЫ.

 **Abbott**

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Urine NGAL

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест ARCHITECT Urine NGAL является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче человека. Количественный анализ NGAL может использоваться для определения *in vitro* NGAL человека в моче как показателя повреждения почек.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

В тесте ARCHITECT Urine NGAL используются микрочастицы, сенсibilизированные моноклональными антителами для выявления NGAL. Исследования показали, что NGAL в моче является ранним маркером острого повреждения почек (ОПП) в широком спектре вариантов.^{1,4} NGAL является одним из самых ранних белков, индуцируемых в почках после ишемического или нефротоксического инсульта; исследования показали повышение уровней NGAL в моче в течение двух часов после инсульта.⁵ Раннее выявление NGAL может быть полезным при диагностике ОПП и лечении пациента.⁵

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

ARCHITECT Urine NGAL - двухступенчатый иммуноанализ по количественному определению NGAL в моче человека с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex.

На первой стадии образец и промывочный буфер соединяются, при этом образец разводится в пропорции 1:10. Соединяются аликвоты предварительно разведённого образца, промывочный буфер и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против NGAL. Присутствующий в образце NGAL связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против NGAL, и реакционная смесь промывается. На второй стадии добавляется конъюгат акридин-меченых антител против NGAL. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Конечная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством NGAL в образце и выявленными оптической системой ARCHITECT RLU существует зависимость.

Более подробная информация о системе и технологии анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

РЕАГЕНТЫ

Тест-система, 100 тестов/500 тестов

Примечание: некоторые расфасовки доступны не во всех странах или для использования не на всех системах ARCHITECT i. Обратитесь к местному дистрибьютору.

ARCHITECT Urine NGAL Reagent Kit (1P37)

- MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл/27,0 мл каждый) микрочастиц, сенсibilизированных антителами против NGAL (мышиними, моноклональными), в БИС-ТРИС буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором и детергентом. Минимальная концентрация: 0,08% сухих веществ. Консервант: ProClin 300.
- CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл/26,3 мл каждый) акридин-меченого конъюгата антител против NGAL (мышиними, моноклональными) в МЕС буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором и детергентом. Минимальная концентрация: 200,0 нг/мл. Консервант: ProClin 300.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор содержит 1,32% (вес/объём) пероксида водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

- TRIGGER SOLUTION** Триггерный раствор содержит 0,35 N гидроксида натрия.

ARCHITECT i Wash Buffer

- WASH BUFFER** Промывочный буфер содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробные препараты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Меры предосторожности

- IVD**
- Только для диагностики *In Vitro*.
- ВНИМАНИЕ:** Этот продукт требует обращения с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все биоматериалы человека потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).⁶ При работе с материалами, которые содержат или предположительно содержат инфекционные компоненты, следует соблюдать требования правил Биологической безопасности, Уровень 2,⁷ или другие соответствующие правила биологической безопасности.^{8,9}
- Все компоненты содержат метилизотиазолон, являющиеся компонентами ProClin и классифицирующиеся Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее Вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43** При контакте может вызывать раздражение кожи.
- S24** Избегайте попадания на кожу.
- S35** Флакон и его содержимое утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37** Носите защитные перчатки.
- S46** При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- Более подробная информация о мерах безопасности во время работы на анализаторе находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте тест-системы после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.
- До загрузки тест-системы ARCHITECT Urine NGAL в анализатор первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами для того, чтобы микрочастицы, осевшие во время транспортировки, ресуспендировались. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц находится в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данной инструкции.
- НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Правильность результатов не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.**
- Надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами, это предохранит от контаминации.**
 - После установки мембраны на флаконе с реагентом не переворачивайте флакон, иначе реагент вытечет, и это может повлиять на правильность результата анализа.
 - Со временем остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычные сухие соли, не влияющие на результаты анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

-  Тест-система ARCHITECT Urine NGAL должна храниться при температуре 2-8°C вертикально и может использоваться немедленно после извлечения из холодильника (2-8°C).
- При соблюдении правил хранения и обращения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
- Тест-система ARCHITECT Urine NGAL может храниться на борту анализатора ARCHITECT i System максимум 30 дней. После 30 дней тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i System или вне её. Вне анализатора храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и замещаемыми крышечками на флаконах) в вертикальном положении. Рекомендуется хранить реагенты вне системы в их поддонах и коробках, чтобы обеспечить им вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами хранился не вертикально (с установленной мембраной) в холодильнике вне системы, тест-система должна быть утилизирована. Более подробная информация о разгрузке реагентов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Индикаторы порчи реагентов

Если значение контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче тест-системы или технических неполадках с оборудованием. Результаты сопряжённых исследований неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться повторная калибровка тест-системы. Более подробная информация об устранении проблем смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- До проведения теста на анализаторе ARCHITECT i System должен быть установлен файл теста ARCHITECT Urine NGAL с ARCHITECT i System Assay CD-ROM - WW (кроме США), версия 31.0 или более поздняя, или с ARCHITECT i 1000SR System Assay CD-ROM - WW (кроме США), версия 6.0 или более поздняя. Более подробная информация об установке файла анализа, просмотре и изменении параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедур системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

- В тесте ARCHITECT Urine NGAL используется только один тип образца - моча человека.
- Система ARCHITECT i не может определять тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности типа образца, используемого для анализа ARCHITECT Urine NGAL.

Состояние образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - пулированные
 - с заметной микробной контаминацией
 - с грибковым ростом
- Рабочие характеристики не установлены для случаев использования образцов, взятых у трупов, и других жидкостей организма кроме мочи человека.
- Чтобы избежать перекрёстной контаминации, с образцами пациентов обращайтесь осторожно. Рекомендуется использование одноразовых пипеток или наконечников для пипеток.

Подготовка к анализу

- Как можно раньше, но в течение 24 часов после сбора образцы должны быть помещены в центрифужные пробирки и отцентрифугированы при ≥ 400 RCF (относительная центрифужная сила) в течение минимум пяти минут.¹⁰
- Перенесите очищенный образец в чашечку для образца или вторичную пробирку для тестирования и/или хранения.

- Если образцы хранились (смотрите далее раздел Хранение), тщательно перемешайте все образцы на медленной скорости на вортексе, переворачивая пробирку 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными. Перед тестированием отцентрифугируйте в соответствии с приведёнными выше инструкциями.
- При подготовке образцов к тестированию следуйте обычной технологии обращения с образцами, как указано в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5, как то: проверка всех образцов на наличие пузырьков, капельки образцов и наклонившиеся чашечки. До тестирования выровняйте все наклонившиеся чашечки. Перед тестированием удалите пузырьки и снимите аппликатором капельки образца со стенок. Чтобы избежать перекрёстной контаминации используйте новый аппликатор для каждого нового образца. Количество капель образца можно уменьшить, касаясь наконечником пипетки стенки чашечки для образцов при дозировании образца.

Хранение

- Образцы могут храниться
 - до 24 часов при комнатной температуре (22-30°C) или
 - до 7 дней при 2-8°C.
 - Если тестирование откладывается более чем на 24 часа (при комнатной температуре) или более чем на 7 дней (при 2-8°C), храните образцы при -70°C или ниже.
- Избегайте более трёх циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка

- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы можно перевозить при температуре внешней среды, при 2-8°C (мокрый лёд) или замороженными (сухой лёд). Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P37 ARCHITECT Urine NGAL Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT i System
- 6E59 ARCHITECT i System Assay CD-ROM - WW (кроме США), версия 31.0 или более поздняя
- 1P61 ARCHITECT i 1000SR System Assay CD-ROM - WW (кроме США), версия 6.0 или более поздняя
- 1P37-01 ARCHITECT Urine NGAL Calibrators
- 1P37-10 ARCHITECT Urine NGAL Controls или другой контрольный материал
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки и наконечники для пипеток (опционно) для дозирования объёмов, заданных на экранах заказа пациента или контроля.

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура проведения анализа

- До загрузки тест-системы ARCHITECT Urine NGAL в анализатор первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами для того, чтобы микрочастицы, осевшие во время транспортировки, ресуспендировались. После загрузки микрочастиц в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы всё ещё пристают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю компании Abbott.

- После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Инструкции по установке мембран на флаконы смотрите в разделе **Меры предосторожности при работе** данного вкладыша.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT Urine NGAL в анализатор ARCHITECT i System.
 - Убедитесь, что присутствуют все необходимые для анализа реагенты.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей и общих операционных процедурах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
 - Информация по диагностике проблем контролей, значения которых выходят за рамки диапазона значений, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.
- Минимальный объём образца в чашечке для образцов рассчитывается системой и распечатывается на отчёте о заказе (Orderlist Report). Из одной чашечки для образцов можно брать образцы только для 10 тестов. Перед проведением теста проверьте правильность объёма образца в чашечке для образцов, чтобы минимизировать эффект испарения.
 - Приоритетные образцы: 70 мкл для первого теста ARCHITECT Urine NGAL плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста Urine NGAL из той же чашечки для образцов.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT Urine NGAL плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста Urine NGAL из той же чашечки для образцов.
 - > 3 часов на борту: замените свежим образцом (образцы пациентов, контроли и калибраторы).
 - При использовании первичных или аликвотных пробирок используйте мерную метку для обеспечения достаточного объёма образца пациента.
- Подготовьте калибраторы и контроли.
 - Перед использованием перемешайте калибраторы и контроли ARCHITECT Urine NGAL, аккуратно переворачивая флаконы.
 - Для получения рекомендуемого объёма калибраторов или контролей ARCHITECT Urine NGAL держите флаконы **вертикально** и добавте по 5 капель каждого калибратора или по 5 капель каждого контроля в соответствующую чашечку.
- Загрузите образцы
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
 - Более подробная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимального результата важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, которые описаны в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9. Если правила Вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятым процедурам.

Процедура разведения образца

- Образцы со значениями NGAL, по результатам теста ARCHITECT Urine NGAL превышающими 1500,0 нг/мл, помечены флажками с кодом ">1500,0 ng/mL" и могут быть разведены с использованием протокола автоматического разведения.
- Образцы со значениями NGAL, по результатам теста ARCHITECT Urine NGAL превышающими 6000,0 нг/мл, помечены флажками с кодом ">6000,0 ng/mL" при тестировании с протоколом автоматического разведения.

Протокол автоматического разведения

- При использовании протокола автоматического разведения система производит разведение образца в пропорции 1:4, автоматически рассчитывает концентрацию образца до разведения и сообщает результат.

Калибровка

- Для калибровки тест-системы ARCHITECT Urine NGAL протестируйте калибраторы в повторе. Калибраторы должны быть загружены приоритетно.
- Чтобы проверить калибровку протестируйте по одному образцу каждого уровня контроля.
 - Закажите контроли в соответствии с инструкциями раздела **Процедура проведения анализа**.
 - Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных в инструкции к контролям.
- Диапазон калибровки: 0,0 нг/мл - 1500,0 нг/мл.
- После того как калибровка ARCHITECT Urine NGAL принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дальнейшей калибровки, кроме случаев, когда:
 - используется тест-система с новым серийным номером
 - значения контролей выходят за рамки диапазона допустимых значений.
- Более подробная информация о проведении калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHITECT Urine NGAL заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Если правила качества Вашей лаборатории требуют более частого использования контролей, следуйте принятым процедурам. Можно тестировать дополнительные контроли в соответствии с местными и/или федеральными правилами или требованиями аккредитации, а также политикой Вашей лаборатории по контролю качества.

Значения контроля должны быть в приемлемых диапазонах, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты соответствующих тестов считаются ложными, и образец должен быть повторно протестирован. Может потребоваться повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

Информация о протоколах проверки параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. ARCHITECT Urine NGAL относится к методологической группе 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тесте ARCHITECT Urine NGAL для создания калибровочной кривой используется метод обработки данных по соответствию четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-единицы массы).

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Интервал измерения (Сообщаемый диапазон)

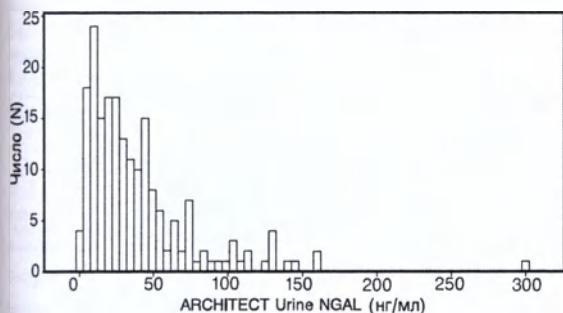
Интервал измерения для теста ARCHITECT Urine NGAL составляет от 10,0 нг/мл до 1500,0 нг/мл. При использовании процедуры автоматического разведения могут сообщаться значения до 6000,0 нг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты по NGAL не согласуются с клиническими данными, для подтверждения результата рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- В диагностических целях результаты анализа должны интерпретироваться с учётом других данных, например, симптомов, результаты других тестов, клинические проявления и т.д.
- Более подробная информация об ограничениях для образцов содержится в разделе **СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ** данного вкладыша.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Диапазон ожидаемых значений для теста ARCHITECT Urine NGAL был определён методом тестирования образцов от 196 негоспитализированных доноров; значения креатинина в крови этих доноров были от 0,7 до 1,5 мг/дл, а соотношение белка/креатинина в моче было менее или равно 200 мг/г. Диапазон ожидаемых значений был определён на уровне 131,7 нг/мл или менее (95-ый процентиль). Данные суммированы в следующем графике.*



* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Тест ARCHITECT Urine NGAL имеет погрешность $\leq 10\%$ общего КВ.

Воспроизводимость системы

В соответствии с документом EP15-A2¹¹ Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) было проведено пятидневное исследование воспроизводимости тест-системы ARCHITECT Urine NGAL. Тестирование проводилось в одной клинической лаборатории на трёх сериях реагентов, трёх сериях калибраторов и трёх сериях контролей ARCHITECT Urine NGAL. Три уровня контролей и панели анализировались в четырёх повторах, 2 раза в день, в течение 5 дней. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Образец	Кол.	Среднее		Внутри серии		Между сериями		Между днями	
		Кол.	(нг/мл)	СКО	%КВ	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Контроль Низкий	120	20,2	0,88	4,4	0,40	2,0	0,42	2,1	
Контроль Средний	120	196,7	5,96	3,0	0,67	0,3	3,44	1,7	
Контроль Высокий	120	1174,4	28,40	2,2	0,00	0,0	16,16	1,4	
Панель 1	120	20,0	0,74	3,7	0,00	0,0	0,32	1,6	
Панель 2	120	150,7	4,05	2,7	2,23	1,5	3,19	2,1	
Панель 3	120	237,3	7,33	3,1	6,14	2,6	4,66	2,0	

Образец	Кол.	Среднее		Суммарный показатель		Между сериями		Между днями	
		Кол.	(нг/мл)	СКО	%КВ	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Контроль Низкий	120	20,2	1,05	5,2	0,86	4,3	1,36	6,7	
Контроль Средний	120	196,7	6,92	3,5	5,67	2,9	8,95	4,5	
Контроль Высокий	120	1174,4	30,96	2,6	23,04	2,0	38,59	3,3	
Панель 1	120	20,0	0,81	4,0	0,92	4,6	1,23	6,1	
Панель 2	120	150,7	5,62	3,7	4,01	2,7	6,90	4,6	
Панель 3	120	237,3	10,64	4,5	4,45	1,9	11,53	4,9	

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Воспроизводимость внутри лаборатории

В соответствии с документом EP5-A2¹² Национального комитета по стандартам клинических лабораторий (NCCLS) компании Abbott Laboratories было проведено тестирование с использованием трёх серий реагентов ARCHITECT Urine NGAL, трёх серий калибратора и одной серии контроля на трёх анализаторах. Три уровня контролей и панели тестировали в трёх повторах (для получения минимального значения двух повторов) дважды в день, в течение 20 дней. Каждая серия реагентов в этом исследовании использовала свою собственную калибровочную кривую. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Образец	Инстр.	Кол.	Среднее (нг/мл)	Внутри серии		Суммарный показатель	
				СКО	%КВ	СКО	%КВ
Контроль Низкий	1	358	20,6	0,70	3,4	0,89	4,3
	2	359	20,7	0,74	3,6	0,83	4,0
	3	359	20,1	1,39	6,9	1,42	7,0 ^a
Контроль Средний	1	359	199,6	5,37	2,7	6,77	3,4
	2	360	196,2	5,06	2,6	5,63	2,9
	3	359	199,3	4,17	2,1	4,71	2,4
Контроль Высокий	1	359	1213,8	25,60	2,1	32,48	2,7
	2	359	1210,6	24,94	2,1	27,99	2,3
	3	360	1228,6	22,37	1,8	23,84	1,9
Панель 1	1	357	21,3	0,68	3,2	0,88	4,1
	2	360	21,4	0,72	3,3	0,76	3,6
	3	359	20,6	0,61	3,0	0,69	3,3
Панель 2	1	358	256,8	6,46	2,5	8,49	3,3
	2	360	251,7	6,34	2,5	7,32	2,9
	3	360	256,3	5,14	2,0	5,93	2,3
Панель 3	1	358	155,9	3,65	2,3	4,85	3,1
	2	360	153,7	3,68	2,4	4,29	2,8
	3	360	155,2	3,23	2,1	3,32	2,1

^a Был получен один aberrantный результат, и общий %КВ составил 3,1, при этом этот результат был исключён.

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Выход

Тест-система ARCHITECT Urine NGAL имеет средний выход $100 \pm 15\%$ для образцов с концентрациями NGAL от 20,0 нг/мл до 200,0 нг/мл. Было проведено исследование на базе 12 образцов мочи, содержащих низкие уровни NGAL. К образцам ещё добавляли NGAL, чтобы получить пять экспериментальных образцов с концентрациями от 20,0 нг/мл до 200,0 нг/мл и семь образцов с концентрациями от 200,0 нг/мл до 6000,0 нг/мл. Образцы тестировали методом ARCHITECT Urine NGAL на двух анализаторах, был рассчитан полученный в результате процент выхода. Для каждого из этих 12 образцов процент выхода тест-системы ARCHITECT Urine NGAL был в диапазоне от 89,6% до 107,8%. Для каждого из пяти образцов с концентрациями NGAL в диапазоне от 20,0 нг/мл до 200,0 нг/мл процент выхода тест-системы ARCHITECT Urine NGAL был от 89,6% до 105,1%, а средний процент выхода составил 96,4% на одном анализаторе и 97,9% - на втором.*

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Чувствительность

Предел количественного измерения

Предел количественного измерения (ПКИ) тест-системы ARCHITECT Urine NGAL составляет $\leq 10,0$ нг/мл.

Было проведено исследование на базе одного образца мочи с нулевым уровнем и семи образцов мочи с низкими уровнями концентраций NGAL приблизительно в 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0, 7,0 и 10,0 нг/мл. Эти образцы тестировали в четырёх повторах, в пяти сериях в течение минимум 3 дней, с использованием двух серий реагентов и на двух анализаторах каждой системы (ARCHITECT i 2000, ARCHITECT i 2000_{SR} и ARCHITECT i 1000_{SR}). ПКИ тест-системы ARCHITECT Urine NGAL был в диапазоне от 1,5 нг/мл до 3,0 нг/мл каждой системы.*

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Предел фона и предел обнаружения

В этом же исследовании предел фона (ПФ) и предел обнаружения (ПО) определялись в соответствии с инструкциями документа NCCLS EP17-A.¹³ Предел фона был в диапазоне от 0,1 нг/мл до 0,6 нг/мл, а ПО - от 0,7 нг/мл до 1,0 нг/мл на каждой системе.*

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Аналитическая специфичность

Образцы мочи пациентов, имеющих другие заболевания, были исследованы на присутствие NGAL методом ARCHITECT Urine NGAL. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Концентрации NGAL у пациентов с другими заболеваниями, полученные методом ARCHITECT Urine NGAL

Категория ^a	Кол.	Диапазон концентрации (нг/мл)
Анти-цитомегаловирус (анти-CMV полож.)	10	0,3 - 44,0
Вирус Эпштейна-Барра (анти-EBV полож.)	10	4,7 - 61,9
Вирус гепатита А (анти-HAV полож.)	10	3,4 - 57,9
Вирус герпетической лихорадки (анти-HSV полож.)	10	5,8 - 43,5
Множественная миелома	3	0,7 - 47,0
Вирус краснухи (анти-краснуха полож.)	10	2,2 - 64,1

^a Образцы мочи пациентов, страдающих от инфекции мочевыводящих путей, могут показывать повышенные концентрации NGAL.

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Проверка авторазведения

Разница между средней концентрацией при методе автоматического разведения ARCHITECT Urine NGAL и при методе ручного разведения составляет ≤ 10% для образцов со значениями > 1500 нг/мл. Тест-систему ARCHITECT Urine NGAL исследовали при авторазведении и ручном разведении в пропорции 1:4 с использованием 12 образцов мочи человека с уровнями NGAL в диапазоне от 1500,0 до 6000,0 нг/мл. Каждый образец, разведённый методами автоматического и ручного разведения, тестировали в трёх повторах, на двух анализаторах методом ARCHITECT Urine NGAL. Разница в процентах была в диапазоне от -1,5% до 13,3% для всех образцов. Результаты по разнице в процентах суммированы в следующей таблице.*

Образец	Инстр.	Среднее значение автоматического разведения (нг/мл)	Среднее значение ручного разведения (нг/мл)	% разницы ^a
1	1	2541,7	2394,0	6,2
	2	2516,5	2375,5	5,9
2	1	2256,4	2079,3	8,5
	2	2276,8	2114,9	7,7
3	1	2314,8	2163,3	7,0
	2	2346,4	2317,9	1,2
4	1	2133,6	2060,9	3,5
	2	2324,4	2197,3	5,8
5	1	3746,5	3562,5	5,2
	2	3797,5	3651,5	4,0
6	1	3789,5	3483,5	8,8
	2	3865,0	3411,1	13,3
7	1	3841,1	3707,5	3,6
	2	3901,6	3909,7	-0,2
8	1	3943,9	3858,5	2,2
	2	4041,0	3843,3	5,1
9	1	5789,7	5444,3	6,3
	2	5472,7	5389,7	1,5
10	1	5654,2	5424,7	4,2
	2	5495,4	5430,3	1,2
11	1	5599,4	5436,4	3,0
	2	5526,9	5391,5	2,5
12	1	5441,8	5523,2	-1,5
	2	5486,2	5386,8	1,8

$$^a \% \text{ разницы} = \frac{\text{Среднее автоматического разведения (нг/мл)} - \text{Среднее ручного разведения (нг/мл)}}{\text{Среднее значение ручного разведения (нг/мл)}} \times 100$$

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Интерференция

Тест-система ARCHITECT Urine NGAL разработана таким образом, чтобы иметь ≤ 10%-ую интерференцию со стороны потенциально интерферирующих антибиотиков, потенциальных перекрёстных реактантов, потенциально интерферирующих эндогенных веществ и потенциально интерферирующих условий.

Потенциально интерферирующие антибиотики

Было проведено исследование того, влияют ли на концентрации NGAL потенциально интерферирующие антибиотики при использовании метода ARCHITECT Urine NGAL. Перечисленные ниже антибиотики добавляли к образцам мочи с нормальной концентрацией (образцы контролей) и к образцам с двумя уровнями NGAL (один уровень в диапазоне ожидаемых значений и другой уровень выше диапазона ожидаемых значений [См. раздел ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ]). Образцы протестировали, и концентрации NGAL обогащённых образцов сравнили со значениями образцов контролей. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Потенциально интерферирующий антибиотик	Концентрация интерферента	% различий	
		В диапазоне ожидаемых значений	Выше диапазона ожидаемых значений
Amikacin	15 мг/дл	-1,9	-0,5
Amphotericin B	5,8 мкг/мл	-1,1	-0,6
Cefdinir	100 мкг/мл	-2,8	-1,7
Cefuroxime	100 мкг/мл	-1,5	0,1
Cephadrine	100 мкг/мл	-2,9	-2,1
Ciprofloxacin	7,4 мкг/мл	0,3	0,2
Gentamicin	12 мг/дл	-0,5	-0,6
Kanamycin A	6 мг/дл	0,1	-0,5
Kanamycin B	6 мг/дл	-0,3	1,1
Penicillin G	100 мкг/мл	-0,8	-0,8
Rifampin	5 мг/дл	-1,5	-2,0
Spectinomycin	100 мкг/мл	-1,7	-0,1
Tobramycin	2 мг/дл	-1,7	-0,0
Vancomycin	6 мг/дл	2,3	0,1

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Потенциальные перекрёстные реактанты

Было проведено исследование по определению, оказали ли потенциальные перекрёстные реактанты влияние на концентрации NGAL при использовании тест-системы ARCHITECT Urine NGAL. Перечисленные ниже перекрёстные реактанты добавляли в образцы мочи с нормальными значениями (образцы контролей) и два образца с разными уровнями NGAL (один уровень в диапазоне ожидаемых значений и другой уровень выше диапазона ожидаемых значений [см. раздел ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ]). Образцы протестировали, и концентрации NGAL обогащённых образцов сравнили со значениями образцов контролей. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Потенциально перекрёстные реактанты	Концентрация интерферента	% различий	
		В диапазоне ожидаемых значений	Выше диапазона ожидаемых значений
Acid Glycoprotein	100 мкг/мл	0,7	-0,3
Alpha-1-microglobulin	100 мкг/мл	0,6	0,5
Hepatocyte Growth Factor	100 нг/мл	-2,2	-1,1
Matrix Metalloprotease 2	1000 нг/мл	-1,1	-1,9
Matrix Metalloprotease 8	200 нг/мл	-1,0	-1,1
Matrix Metalloprotease 9	1500 нг/мл	-2,5	-0,3

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Потенциально interfering endogenous substances

Было проведено исследование того, влияют ли на концентрации NGAL потенциально interfering endogenous substances при использовании метода ARCHITECT Urine NGAL. Перечисленные ниже endogenous substances добавляли в образцы мочи с нормальными значениями (образцы контролей) и два образца с разными уровнями NGAL (один уровень в диапазоне ожидаемых значений и другой уровень выше диапазона ожидаемых значений [см. раздел ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ]). Образцы протестировали, и концентрации NGAL обогащённых образцов сравнили со значениями образцов контролей. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Потенциально interfering endogenous substances	Концентрация	% различий	
		В диапазоне ожидаемых значений	Выше диапазона ожидаемых значений
Acetone	100 мг/дл	-3,5	-0,3
Ascorbic Acid	1 г/дл	-0,6	0,0
Bicarbonate	35 ммоль/л	-1,5	-0,6
Bilirubin	2,0 мг/дл	0,5	-1,5
Creatinine	1000 мг/дл	1,3	0,2
Ethanol	200 мг/дл	-1,6	-1,4
Glucose	1 г/дл	-0,7	-0,2
Hemoglobin	100 мг/л	1,4	0,4
Protein	1 г/дл	2,8	0,9
Riboflavin	7,5 мг/дл	1,9	-0,1
Sodium Chloride	6 г/дл	1,6	1,6
Urea	12 г/дл	-0,4	1,2

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Potentially interfering conditions

Было проведено исследование того, влияют ли на концентрации NGAL потенциально interfering conditions при использовании метода ARCHITECT Urine NGAL. Кислотный и щелочной растворы добавляли к образцам мочи с нормальным уровнем (образцы контролей) и двум образцам с разными уровнями NGAL (один уровень в диапазоне ожидаемых значений и другой уровень выше диапазона ожидаемых значений [см. раздел ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ]). Образцы протестировали, и концентрации NGAL обогащённых образцов сравнили со значениями образцов контролей. Суммированные данные приведены в следующей таблице.*

Потенциально interfering condition	Уровень интерферента	% различий	
		В диапазоне ожидаемых значений	Выше диапазона ожидаемых значений
Низкий pH	4,5	-6,1	-3,8
Высокий pH	10,0	2,8	-2,6

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в других лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

BIBLIOGRAPHY

1. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International* 2007;71(10):967-70.
2. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365(9466):1231-8.
3. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-91.
4. Nickolas T, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148(11):810-9.
5. Bennett M, Dent C, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.
6. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
7. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
8. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline-Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: CLSI; 2005.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Urinalysis: Approved Guideline-Third Edition*. CLSI Document GP16-A3. Wayne, PA: CLSI; 2009.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *User Verification of Performance for Precision and Trueness: Approved Guideline - Second Edition*. CLSI Document EP15-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation: Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS; 2004.

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

ProClin является собственностью соответствующего владельца.

Abbott Ireland
Diagnostics Division
Lisnamuck, Longford
Co. Longford
Ireland
+353-43-3331000



Август 2009

© 2009 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM



ru

REF 1P37-01

48-7756/R1

S1P37R

Urine NGAL Calibrators

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT Urine NGAL Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT i System при количественном определении нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче человека.

Смотрите дополнительную информацию во вкладыше к реагенту ARCHITECT Urine NGAL и в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (по 4,0 мл каждый) калибраторов ARCHITECT Urine NGAL. Калибратор А (CAL A), Калибратор В (CAL B), Калибратор С (CAL C), Калибратор D (CAL D), Калибратор Е (CAL E) и Калибратор F (CAL F) приготовлены в фосфатном буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами. Калибраторы В - F содержат рекомбинантный NGAL человека. Консервант: ProClin 300.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация (нг/мл)	Калибратор	Концентрация (нг/мл)
CAL A	0,0	CAL D	500,0
CAL B	10,0	CAL E	1000,0
CAL C	100,0	CAL F	1500,0

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

В настоящее время не существует признанных международно референсного метода или референсного материала для стандартизации. Калибраторы ARCHITECT Urine NGAL стандартизированы по внутреннему референсному материалу, значение которого было получено спектрофотометрически с использованием рекомбинантного NGAL человека.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*.
- **WARNING: SENSITIZER** (Предупреждение: Сенсибилизирующее вещество)
- Все компоненты содержат метилизотиазолон, являющиеся компонентами ProClin и классифицируемые соответствующими директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызывать раздражение при попадании на кожу.
- S24 Избегайте попадания на кожу.
- S35 Утилизируйте этот материал и его контейнер с соблюдением мер безопасности.
- S37 Носите защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите этот контейнер или этикетку.

ХРАНЕНИЕ

- Калибраторы ARCHITECT Urine NGAL остаются стабильными до истечения срока годности, если они хранились и использовались в соответствии с инструкциями.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Храните калибраторы ARCHITECT Urine NGAL при 2-8°C вертикально, их можно использовать сразу после извлечения из холодильника (2-8°C).

2°C 8°C
(Хранить при 2-8°C)

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Для оценки калибровки теста тестируйте по одному образцу контроля каждого уровня. Информация о заказе контролей находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Убедитесь в том, что значения контролей теста в диапазонах, указанных во вкладыше к контролям.

После того как калибровка ARCHITECT Urine NGAL принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без калибровки, если не происходит следующее:

- используется набор реагентов с новым номером серии
- значения контролей выходят за рамки диапазона

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- Калибраторы ARCHITECT Urine NGAL поставляются в жидкой форме и готовы к использованию. Предварительная подготовка не требуется.
- Перед использованием перемешайте калибраторы ARCHITECT Urine NGAL, аккуратно переворачивая флаконы.
- Для проведения калибровки протестируйте калибраторы в повторе. Калибраторы загружаются в приоритетные позиции.
- Для получения рекомендованного объема калибраторов держите флаконы **вертикально** и накапайте по 5 капель каждого калибратора в соответствующую чашечку для образцов.
- После каждого использования закройте калибраторы плотно крышками и поставьте обратно в холодильник (2-8°C).
- Информация о заказе калибровок находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в разных юрисдикциях.

ProClin является собственностью своего владельца.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Lisnamuck, Longford
Co. Longford
Ireland
+353-43-3331000



Май 2009
© 2009 Abbott Laboratories



ARCHITECT

SYSTEM

Urine NGAL Controls

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT Urine NGAL Controls предназначены для проверки точности и воспроизводимости анализатора ARCHITECT i System при количественном определении нейтрофильного желатино-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче человека.

Дополнительная информация находится во вкладыше к реагенту ARCHITECT Urine NGAL и в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

3 флакона (по 8,0 мл каждый) с контролями ARCHITECT Urine NGAL. Низкий контроль (**CONTROL L**), Средний контроль (**CONTROL M**) и Высокий контроль (**CONTROL H**) в фосфатном буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами. Низкий, Средний и Высокий контроли содержат рекомбинантный NGAL человека. Консервант: ProClin 300.

Контроли имеют следующие концентрации:

Контроль	Целевая концентрация (нг/мл)	Диапазон конц. (нг/мл)
CONTROL L	20,0	11,0 - 29,0
CONTROL M	200,0	110,0 - 290,0
CONTROL H	1200,0	660,0 - 1740,0

Каждая лаборатория должна устанавливать свои диапазоны концентраций для новых серий контролей на каждом уровне. Для этого необходимо тестировать контроли минимум в 20 повторях в течение нескольких (3-5) дней. В это исследование нужно включить возможные варианты вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди факторов варианности могут фигурировать:

- несколько действующих калибровок
- различные серии реагентов
- различные серии калибраторов
- различные аналитические модули
- результаты, получаемые в разное время суток.

Эти результаты следует использовать при определении параметров контроля качества Вашей лаборатории.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*.
- **WARNING: SENSITIZER** (Предупреждение: Сенсибилизирующее вещество)
- Все компоненты содержат метилизотиазолы, являющиеся компонентами ProClin и классифицируемые соответствующими директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 При попадании на кожу может вызывать раздражение.
- S24 Избегайте попадания на кожу.
- S35 Утилизируйте этот материал и его контейнер с соблюдением мер безопасности.
- S37 Носите защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите этот контейнер или этикетку.

ХРАНЕНИЕ

- Контроли ARCHITECT Urine NGAL остаются стабильными до истечения срока годности, если хранились и использовались в соответствии с инструкциями.
- Не используйте после истечения срока годности.



ru

REF 1P37-10

48-7757/R1

C1P37R

- Храните контроли ARCHITECT Urine NGAL при 2-8°C вертикально, их можно использовать сразу после извлечения из холодильника (2-8°C).

- 2°C - 8°C (Хранить при 2-8°C)

ПРОЦЕДУРА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

В качестве требования по контролю качества теста ARCHITECT Urine NGAL рекомендуется тестировать по одному образцу контролей каждого уровня каждые 24 часа использования тест-системы. Если процедуры контроля качества Вашей лаборатории требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов, следуйте этим процедурам. Дополнительно контроли могут тестироваться в соответствии с местными и/или федеральными законами или требованиями аккредитации, а также политикой контроля качества Вашей лаборатории.

Значения контролей должны быть в диапазоне приемлемых значений, указанных во вкладыше к контролям. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты сопряженных тестов недействительны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться новая калибровка.

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- Контроли ARCHITECT Urine NGAL поставляются в жидкой форме и готовы к использованию. Предварительной подготовки не требуется.
- Перед использованием перемешайте контроли ARCHITECT Urine NGAL, аккуратно переворачивая флаконы.
- Для получения рекомендованных объемов контролей держите флаконы **вертикально** и накапайте по 5 капель каждого контроля в соответствующую чашечку для образцов.
- После каждого использования закройте контроли плотно крышками и поставьте обратно в холодильник (2-8°C).
- Информация о заказе контролей находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 5.
- Информация об исправлении ситуаций, при которых значения контролей оказываются за рамками диапазона, находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 10.

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в разных юрисдикциях.

ProClin является собственностью соответствующего владельца.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Lisnamuck, Longford
Co. Longford
Ireland
+353-43-3331000



Май 2009
© 2009 Abbott Laboratories

Abbott

ARCHITECT

SYSTEM

ru

HE4

REF 2P54

48-7835/R10

B2P54R

Смотрите выделенные изменения
Ревизия: январь 2010

HE4

За дополнительной информацией по продукту обращайтесь в местную службу технической поддержки или на сайт www.abbott diagnostics.com

Следуйте инструкциям, приведённым в данном вкладыше. При отклонении от инструкций по использованию в данном вкладыше надёжность результатов теста не гарантируется.

Используемые символы

REF	Каталожный номер	WARNING: SENSITIZER	Внимание: может вызывать аллергическую реакцию
IVD	Медицинский аппарат для диагностики <i>In Vitro</i>	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
LOT	Серийный номер	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
SN	Номер серии+	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
	Срок годности	REAGENT LOT	Номер серии реагента
	См. указания по эксплуатации	CONTROL NO.	Номер контроля
	Производитель	SEPTUM	Мембрана
	Хранить при температуре 2–8°C	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа

Подробное описание используемых символов по компонентам тест-системы
содержится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Значения HE4, полученные с помощью разных методик, нельзя использовать взаимозаменяемо из-за различий методик и специфичности реагентов. В заключении, передаваемом врачу лабораторией, должна быть указана методика определения HE4. Если при мониторинге пациента менялась методика измерения уровня HE4, необходимо провести дополнительное динамическое исследование. Перед заменой методики лаборатория ОБЯЗАНА определить базовые значения для пациента в клинических динамических исследованиях. **Анализ ARCHITECT HE4 не следует применять в качестве теста для скрининга рака.**

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT HE4

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT HE4 – это тест для количественного определения антигена HE4 методом хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах (CMIA) в сыворотке крови человека.

Анализ применяется для мониторинга рецидива или за прогрессированием заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичников. Результаты динамического определения HE4 у пациенток с раком яичников должны трактоваться в сочетании с другими клиническими данными.

Кроме того, он предназначается для совместного использования с ARCHITECT CA 125 II в качестве вспомогательного анализа для оценки риска эпителиального рака яичников у женщин с симптомами опухолевого образования придатков матки в менопаузе и постменопаузе, которым предстоит хирургическая операция. Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому применению.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Секреторный белок 4 эпидидимиса человека (HE4) принадлежит к семейству сывороточных кислых белков с четырьмя дисульфидными связями в ядре (WFDC), которые, как предполагается, являются ингибиторами трипсина. К этому семейству белков относятся также SLPI, Elafin и PS20 (WFDC1).¹ Ген HE4 кодирует белок с молекулярной массой 13 кДа, хотя в его зрелой гликозилированной форме белок имеет массу приблизительно 20–25 кДа² и состоит из единственного пептида, содержащего 2 домена WFDC.³ HE4 был впервые идентифицирован в эпителии дистальных участков эпидидимиса и первоначально рассматривался как предполагаемый ингибитор протеазы, вовлеченный в созревание спермы.^{4,5} Позже сообщалось, что HE4 экспрессируется в некоторых нормальных тканях, включая эпителий верхних дыхательных путей и репродуктивных органов, а также в ткани пораженного раком яичника.^{2,3,6-9} В дополнение к экспрессии на клеточном уровне наблюдались высокие уровни секреции HE4 в сыворотке крови у пациенток с раком яичников. В исследовании методом случай-контроль при сравнении пациенток с раком яичников со страдающими доброкачественными заболеваниями и здоровыми женщинами Hellström и др. обнаружили, что чувствительность HE4 для выявления рака яичников составляет 67% при уровне специфичности 96%.¹⁰ При дальнейшем исследовании многочисленных известных биомаркеров рака яичников HE4 показал наибольшую чувствительность из всех индивидуальных маркеров. В этом исследовании комбинация HE4 и CA125 была более точным прогностическим фактором наличия злокачественного образования, чем любой из маркеров в отдельности, с чувствительностью 76% и специфичностью 95%.¹¹

Рак яичников занимает четвертое место по частоте среди причин смерти от раковых заболеваний у женщин в мире. В Европе уровень смертности колеблется от 3,6 до 9,3 случаев на 100 000 женщин.¹² Симптомы рака яичников связаны с наличием опухолевидных образований придатков матки и зачастую неопределенны и неспецифичны. Основная цель диагностической оценки опухолевого образования придатков состоит в том, чтобы определить, доброкачественное оно или злокачественное. По приближенной оценке от 5 до 10 процентов женщин в Соединенных Штатах подвергаются в течение жизни хирургической операции по поводу подозрения на опухоль яичников, и только у 13–21 процента этих женщин подтверждается наличие злокачественной опухоли яичников.¹³ В Практическом бюллетене Американского колледжа акушеров-гинекологов, изданном в 2007 г., говорится следующее: «У женщин с раком яичников, которые лечатся у врачей, прошедших курсы усовершенствования и практическую подготовку в области лечения рака яичников, таких как гинекологические онкологи, выше процент общей выживаемости по сравнению с теми, кто лечится без участия таких врачей».¹⁴ Поскольку большинство опухолевидных образований придатков матки являются доброкачественными, важно до операции определить, высок ли риск злокачественного развития опухоли яичников у пациентки, чтобы выбрать правильную тактику лечения.¹⁵ Со времени первоначального сообщения в 1988 г. стандартными методами диагностики при подозрении на злокачественный характер опухолевого образования придатков матки были клинические наблюдения, определение уровня CA 125 в сыворотке крови и ультразвук,¹⁵ наряду с другими методами визуального контроля. Исследования показали, что комбинация клинического обследования, определения CA 125 и визуального контроля даёт наивысшую прогностичность положительного результата.¹⁶⁻¹⁸

Для дальнейшего усовершенствования оценки состояния пациенток с опухолевыми образованиями придатков матки был разработан алгоритм расчёта риска злокачественных опухолей яичника (ROMA) при помощи анализа ARCHITECT HE4 в сочетании с анализом ARCHITECT CA 125 II для оценки риска наличия у пациентки эпителиального рака яичника.¹⁹ Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому применению.

Возрастание процентных значений HE4 используется как вспомогательное средство при мониторинге рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с инвазивным эпителиальным раком яичников. В настоящее время не существует какого-либо клинически одобренного порогового значения для использования при мониторинге прогрессирования эпителиального рака яичников при помощи этого анализа.²⁰ Значения, полученные при динамическом тестировании уровня HE4, должны использоваться в сочетании с другими клиническими методами для мониторинга рака яичников.²⁰⁻²¹

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT HE4 – это двухэтапный иммуноанализ для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека по методике CMIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex.

На первой стадии соединяются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами 2H5 к HE4. Антиген HE4, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными анти-HE4. После промывки на второй стадии для создания реакционной смеси добавляется меченный акридином конъюгат 3D8 анти-HE4. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются протриггерный и триггерный растворы. Возникающая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством антигена HE4 в образце и измеренными оптической системой ARCHITECT i* System значениями RLU существует прямая зависимость.

Дополнительная информация о системе и технологии анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

* i = иммуноанализ

РЕАГЕНТЫ

Тест-система, 100 тестов

ARCHITECT HE4 Reagent Kit (2P54)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) с микрочастицами, сенсibilизированными анти-HE4 (мышиними, моноклональными), в фосфатно-солевом буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Минимальная концентрация: 0,1% сухих веществ. Консервант: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл) с акридин-меченым конъюгатом анти-HE4 (мышиними, моноклональными) в фосфатно-солевом буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Минимальная концентрация: 50 нг/мл. Консервант: ProClin 300.

Разбавитель образца

ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (№ 7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 флакон (100 мл) разбавителя для ручного разведения ARCHITECT i Multi-Assay, содержащий забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Претриггерный раствор содержит 1,32% (вес/объем) пероксида водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Триггерный раствор содержит 0,35 N гидроксида натрия.

ARCHITECT i Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консерванты: противомикробные препараты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ

• IVD

- Для диагностики *In Vitro*.
- Следуйте инструкциям, приведённым в данном вкладыше. При отклонении от инструкций по использованию в данном вкладыше надёжность результатов теста не гарантируется.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** данный продукт подразумевает использование материалов, полученных от человека. Рекомендуется считать все полученные от человека материалы потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).²² При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности. Уровень 2,²³ или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{24,25}
- Микрочастицы и конъюгат содержат метилизотиазолон, которые входят в состав ProClin 300 и классифицируются директивами Европейского Союза (ЕС) как: Вещество раздражающего действия (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 При попадании на кожу может вызывать сенсibilизацию.
- S24 Избегать попадания на кожу.
- S35 Утилизировать материал и его контейнер с обеспечением мер безопасности.
- S37 Надевать соответствующие перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

- На продукты, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Союза 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, выдаётся паспорт безопасности вещества по требованию профессиональных потребителей.
- Более подробная информация о мерах безопасности во время работы на анализаторе находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте тест-системы после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.
- Перед загрузкой тест-системы ARCHITECT HE4 на борт системы в первый раз необходимо перемешать микрочастицы во флаконе, чтобы ресуспендировать микрочастицы, которые могли осесть во время транспортировки. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц содержится в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данного вкладыша.
- **НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Правильность результатов не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.**
- Надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами, это предохранит от контаминации.
 - После установки мембраны на флаконе с реагентом не переворачивайте флакон, иначе реагент вытечет, и это может повлиять на правильность результата анализа.
 - Со временем остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на эффективность анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

-  Храните тест-систему ARCHITECT HE4 при температуре 2–8°C в вертикальном положении, её можно использовать сразу после извлечения из холодильника.
- При соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
- Тест-система ARCHITECT HE4 может храниться на борту системы ARCHITECT i System максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Реагенты могут храниться на борту и вне системы ARCHITECT i System. Вне системы храните реагенты при температуре 2–8°C (с мембранами и замещаемыми крышками на флаконах) в вертикальном положении. Рекомендуется хранить реагенты вне системы в их оригинальных поддонах и коробках, чтобы обеспечить им вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами (с установленной мембраной) хранился в холодильнике не вертикально, тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о разгрузке реагентов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Если значение образца контроля выходит за рамки указанного диапазона, это может указывать на порчу реагентов или методические ошибки. Результаты сопряжённых исследований неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться повторная калибровка тест-системы. Информация об устранении неисправностей находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- Перед проведением анализа в системы ARCHITECT i 2000 или i 2000SR должен быть установлен файл анализа ARCHITECT HE4 с диска ARCHITECT i System Assay CD-ROM - WW (кроме США) – Приложение A, версия 8.0 или более поздняя, а в систему ARCHITECT i1000SR – с диска ARCHITECT i1000SR System Assay CD-ROM - WW (кроме США), специальный выпуск, версия 7.0 или более поздняя. Более подробная информация об установке файла анализа, просмотре и изменении параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедур системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СБОР ОБРАЗЦОВ И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- В анализе ARCHITECT HE4 может использоваться только сыворотка крови человека (включая сыворотку, собранную в пробирки для сбора сыворотки крови с сепаратором [SST]). Другие типы образцов не были проверены для этого анализа.
- Система ARCHITECT i System не может определять тип образца. Оператор обязан удостовериться в использовании правильных типов образцов при анализе ARCHITECT HE4.

Состояние образцов

- Не используйте следующие образцы:
 - инактивированные нагреванием
 - пулированные
 - сильно гемолизированные
 - с явной микробной контаминацией
 - образцы от трупов или любые биологические жидкости кроме сыворотки крови человека.
- Чтобы получить правильные результаты, образцы сыворотки крови должны быть отделены от фибрина, эритроцитов и других твёрдых частиц. Образцы сыворотки крови пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, могут в результате незаконченного образования сгустков содержать фибрин.
- Чтобы избежать перекрёстной контаминации, с образцами пациентов обращайтесь осторожно. Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток.
- Для получения правильных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, чтобы избежать перекрёстную контаминацию.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки крови. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на медленной скорости, или перевернув пробирки 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Для обеспечения согласованности результатов перенесите образцы в центрифужные пробирки и центрифугируйте их при скорости ≥ 10000 RCF (относительная центрифужная сила) в течение 10 минут перед тестированием, если они содержат фибрин, эритроциты или другие твёрдые частицы. Для тестирования перенесите очищенные образцы в чашечку для образцов или другую пробирку.
- Если на поверхности отцентрифугированного образца образуется липидный слой, образец нужно перелить в чашечку для образцов или другую пробирку. Соблюдайте осторожность, избегайте перенесения липидного слоя вместе с образцом.

Хранение

- Образцы можно хранить, независимо от наличия или отсутствия сгустка или сепараторного геля, в течение
 - до 24 часов при комнатной температуре (исследование проводилось при 25°C).
 - до 4 дней при 2–8°C.
- Если тестирование образцов, хранившихся при комнатной температуре, откладывается более, чем на 24 часа, или более, чем на 4 дня для образцов, хранившихся при 2–8°C, отделите сыворотку крови от сгустка или сепараторного геля и храните при температуре -10°C или ниже.
- Избегайте повторения цикла заморозки/разморозки более трёх раз.

Транспортировка

- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от сгустков или сепараторного геля.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных материалов.
- Образцы могут транспортироваться на обычном или сухом льду. Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 2P54 ARCHITECT HE4 Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT i System
- 3K52 ARCHITECT i System **ASSAY CD-ROM** - WW (кроме США) – Приложение A (для использования с системами ARCHITECT i 2000 и i 2000SR)
- 1P61 ARCHITECT i1000SR System **ASSAY CD-ROM** - WW (кроме США), специальное издание
- 2P54-01 ARCHITECT HE4 Calibrators
- 2P54-10 ARCHITECT HE4 Controls
- 7D82-50 ARCHITECT i **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно) для дозирования объёмов, указанных в окне заказа пациента или контроля.

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура анализа

- Перед загрузкой тест-системы ARCHITECT HE4 на борт системы в первый раз необходимо перемешать микрочастицы во флаконе, чтобы ресуспендировать микрочастицы, которые осели во время транспортировки. После загрузки микрочастиц в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы всё ещё пристают к стенкам флакона, продолжайте вращать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - Если микрочастицы не ресуспендируются, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ТЕСТ-СИСТЕМУ. Обратитесь к местному представителю Abbott.
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Инструкции по помещению мембран на флаконы находятся в разделе Меры предосторожности при работе данного вкладыша.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT HE4 на борт системы ARCHITECT i System.
 - Проверьте наличие всех необходимых для анализа реагентов.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Закажите тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей, а также общих операционных процедурах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Минимальный объём образца рассчитывается системой и распечатывается на отчёте заказа. Объёма одной чашечки для образцов достаточно для проведения только 10 повторов. Для того чтобы по возможности уменьшить испарение, перед проведением теста удостоверьтесь в том, что чашечка для образца имеет соответствующий объём.
 - Приоритетные образцы: 75 мкл для первого теста ARCHITECT HE4 плюс 25 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT HE4 из той же чашечки для образцов.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT HE4 плюс 25 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT HE4 из той же чашечки для образцов.
 - > 3 часов на борту: замените на свежий образец (образцы пациента, контроли и калибраторы).

- При использовании первичных или аликвотных пробирок используйте мерную метку на штативе для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Подготовьте калибраторы и контроли.
 - Калибраторы и контроли ARCHPECT HE4 должны быть приготовлены в соответствии с инструкциями к ним.
 - Для получения рекомендуемого объема калибраторов и контролей ARCHPECT HE4 зафиксируйте флаконы **вертикально** и добавьте не менее 6 капель каждого калибратора или не менее 5 капель каждого контроля в каждую соответствующую чашечку.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHPECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Более подробная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации ARCHPECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанным в Руководстве по эксплуатации системы ARCHPECT, Раздел 9. Если правила работы в Вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы пациентов со значениями HE4, превышающими 1500,0 пмоль/л, помечаются флажками с кодом «>1500,0 pmol/L» и могут быть разведены при помощи протокола автоматического или ручного разведения.

Протокол автоматического разведения

- При использовании протокола автоматического разведения система производит разведение образца в соотношении 1:10, автоматически вычисляет концентрацию образца до разведения и выдаёт отчёт о результатах.

Протокол ручного разведения

- Рекомендуемое разведение для анализа ARCHPECT HE4 – 1:10.
- Добавьте 50 мкл образца пациента к 450 мкл разбавителя для ручного разведения ARCHPECT i Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50).
- Оператор должен ввести фактор разведения в окне пациента или управления заказом. Система использует фактор разведения для автоматического расчёта концентрации образца до разведения и выдаёт отчёт с результатом. Результат должен находиться в пределах интервала измерения до ввода фактора разведения.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHPECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHPECT HE4 протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в повторах. Калибраторы должны быть загружены в первую очередь.
- Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному контролю ARCHPECT HE4 каждого уровня.
 - Закажите контроли, как описано в разделе **Процедура анализа**.
 - Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных во вкладыше к контролям.
- Диапазон калибровки: 0,0 пмоль/л – 1500,0 пмоль/л.
- После того как калибровка ARCHPECT HE4 принята и сохранена, все остальные образцы могут тестироваться без дальнейшей калибровки, кроме тех случаев, когда:
 - используется тест-система с новым номером серии
 - результаты тестирования контролей выходят за границы допустимого диапазона
- Более подробная информация о проведении калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHPECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля качества анализа ARCHPECT HE4 заключаются в тестировании по одному образцу каждого контроля каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Соблюдайте правила Вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов. В соответствии с местными, государственными и/или федеральными нормами или аттестационными требованиями и принципами контроля качества Вашей лаборатории могут тестироваться дополнительные контроли.

Значения контролей ARCHPECT HE4 должны находиться в пределах допустимых диапазонов, указанных в инструкции к контролям. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты сопряжённых анализов недействительны, и все анализы должны быть проведены повторно. Может понадобиться перекалибровка.

Проверка параметров анализа

Информация о протоколах проверки параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHPECT, Приложение В. Анализ ARCHPECT HE4 относится к методологической группе 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчёт результатов

Анализ ARCHPECT HE4 использует метод обработки данных по соответствию 4-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-weighted) для создания калибровочной кривой.

Алгоритм расчёта риска злокачественных опухолей яичника (ROMA)

ROMA используется в качестве вспомогательного средства при оценке риска наличия эпителиального рака яичников у пациенток с опухолевидным образованием придатков матки, которым предстоит хирургическая операция.

Расчёт прогностического индекса

Прогностический индекс (ПИ) рассчитывается отдельно для пациенток в пременопаузе и в постменопаузе по приведённым ниже уравнениям (1) и (2). Чтобы рассчитать ПИ, определите статус пациентки по менопаузе и получите значения анализов ARCHPECT HE4 и ARCHPECT CA 125 II. Подставьте эти значения в соответствующие уравнения, приведённые ниже.

(1) Пациентки в пременопаузе

ПИ = -12,0 + 2,38*LN[HE4] + 0,0626*LN[CA125]

(2) Пациентки в постменопаузе

ПИ = -8,09 + 1,04*LN[HE4] + 0,732*LN[CA125]

где LN = натуральный логарифм. Не используйте LOG = Log₁₀.

Расчёт значения ROMA

Чтобы рассчитать значение ROMA (т. е. прогностическую вероятность), подставьте расчётное значение ПИ в приведённое ниже уравнение:

Значение ROMA (%) = $\frac{\text{Exp(ПИ)}}{1 + \text{Exp(ПИ)}} \times 100$

где Exp(ПИ) = e^{ПИ}

ПРИМЕЧАНИЕ: эти уравнения использовались для расчёта значений ROMA при анализе ARCHPECT HE4 с концентрациями от 17,2 до 12637,8 пмоль/л, а при анализе ARCHPECT CA125 II – от 3,9 до 14163,0 Ед/мл.

Приведённые ниже примеры следует использовать для проверки расчётов ПИ и ROMA перед составлением отчёта о полученных результатах :

Статус по менопаузе	Значения ARCHPECT		Расчёт ПИ	ПИ	ROMA (%)
	HE4 (пмоль/л)	CA 125 II (Ед/мл)			
Пременопауза	37,5	74,9	-12,0+(2,38*3,624)+(0,0626*4,316)	-3,10388	4,3
	386,6	21,8	-12,0+(2,38*5,957)+(0,0626*3,082)	2,371517	91,5
Постменопауза	66,7	11,3	-8,09+(1,04*4,200)+(0,732*2,425)	-1,94683	12,5
	383,1	22,7	-8,09+(1,04*5,948)+(0,732*3,122)	0,381799	59,4

Флажки

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле «Флажки». Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHTECT, Раздел 5.

Интервал измерения

Интервал измерения при анализе ARCHTECT HE4 изменяется от 20,0 пмоль/л до 1500,0 пмоль/л.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Уровень HE4 не может интерпретироваться как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественной опухоли, а анализ ARCHTECT HE4 не следует применять в качестве теста для скрининга рака.
- Результаты анализа ARCHTECT HE4 должны интерпретироваться с учётом других клинических данных, напр., симптомов, анамнеза болезни и т. д.
- Если результаты ARCHTECT HE4 не согласуются с клиническими данными, рекомендуется провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- Результаты ARCHTECT HE4 не должны заменяться результатами, полученными с использованием систем определения HE4 других производителей.
- Результаты ARCHTECT CA 125 II не должны заменяться результатами, полученными с использованием систем определения CA 125 других производителей, при расчёте ROMA.
- У пациенток с подтверждённым диагнозом рака яичников значения, полученные при анализе ARCHTECT HE4, могут быть такими же, как у здоровых женщин. Некоторые гистологические типы рака яичников (напр., мукоидные или герминогенные опухоли) редко экспрессируют HE4, поэтому для мониторинга пациенток с диагностированными мукоидными и герминогенными опухолями яичников не рекомендуется использовать анализ ARCHTECT HE4.² С другой стороны, у женщин, не страдающих злокачественными заболеваниями, могут наблюдаться повышенные уровни антигена HE4.
- Правильность оценки при помощи ROMA не была подтверждена для следующих групп пациенток: ранее проходившие курс лечения по поводу злокачественной опухоли; проходящие курс химиотерапии в настоящее время, и пациентки моложе 18 лет. Нарушение указанного способа выполнения анализов ARCHTECT HE4 и/или ARCHTECT CA 125 II или ошибка при расчёте результатов могут привести к неточной оценке риска и выбору неправильной тактики лечения. В частности, ошибочно заниженный результат анализов может дать в итоге представление о том, что риск наличия эпителиального рака яичников незначительный, что может помешать пациентке своевременно получить специализированную медицинскую помощь.
- Образцы, взятые у пациентов, получавших в диагностических или терапевтических целях препараты с мышиными моноклональными антителами, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{26,27} Образцы, в состав которых входит НАМА, могут давать неправильные значения при тестировании с использованием таких наборов реактивов для анализа, как ARCHTECT HE4, которые содержат мышиные моноклональные антитела.²⁶
- Гетерофильные антитела в образцах, взятых у человека, могут реагировать с иммуноглобулинами реагента, интерферируя *in vitro* с иммуноанализами.²⁸ Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами из сыворотки крови животных, наиболее часто подвергаются подобному взаимодействию, результаты тестов для них могут демонстрировать аномальные значения. Для определения точного диагноза может потребоваться дополнительная информация.
- Данные об ограничениях по образцам содержится в разделе СБОР ОБРАЗЦОВ И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ данного вкладыша.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Каждой лаборатории рекомендуется установить свой собственный диапазон ожидаемых значений, который может быть индивидуальным для конкретной популяции.

Процентное распределение (%) значений ARCHTECT HE4, определённых при анализе образцов, взятых у 1626 женщин, суммировано в таблице ниже.

Значения ARCHTECT HE4 (пмоль/л)						
	70,1- Кол. 0,0-70,0	140,1- 140,0	500,1- 500,0	1500,1- 1500,0	Больше	
Процентное распределение (%)						
ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫЕ						
Пременопауза	210	95,7	2,9	1,4	0,0	0,0
Постменопауза	190	81,6	13,7	4,7	0,0	0,0
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ						
Гинекологическое заболевание						
Пременопауза	306	91,2	6,9	1,3	0,3	0,3
Постменопауза	213	73,2	19,3	6,6	0,9	0,0
Беременность	50	98,0	2,0	0,0	0,0	0,0
Негинекологическое заболевание						
ЗСН ^a	44	34,1	36,4	27,3	2,3	0,0
РАК						
Яичников						
Пременопауза	67	40,3	25,4	19,4	13,4	1,5
Постменопауза	247	24,3	17,0	30,0	17,8	10,9
Эндометрия	50	52,0	26,0	18,0	2,0	2,0
Молочной железы	50	38,0	38,0	12,0	6,0	6,0
Желудочно-кишечного тракта	50	68,0	18,0	14,0	0,0	0,0
Лёгких	50	22,0	44,0	34,0	0,0	0,0
Мочевыводящего пузыря	50	24,0	28,0	34,0	10,0	4,0

^a ЗСН = застойная сердечная недостаточность

У девяноста шести процентов практически здоровых женщин в пременопаузе значение ARCHTECT HE4 было не более 70 пмоль/л и у 95% практически здоровых женщин в постменопаузе значение ARCHTECT HE4 было не более 140 пмоль/л.

Оценка степени риска у пациенток с опухолевидным образованием придатков матки

Эффективность анализа ARCHTECT HE4 в комбинации с анализом ARCHTECT CA 125 II при оценке риска наличия эпителиального рака яичников была определена в ретроспективном внутреннем исследовании, проведённом среди пациенток с опухолевидными образованиями придатков матки, которые перенесли хирургическое лечение. Был разработан алгоритм для оценки риска эпителиального рака яичников (см. раздел РЕЗУЛЬТАТЫ, Алгоритм расчёта риска злокачественных опухолей яичника (ROMA) настоящего вкладыша). Алгоритм учитывает значения HE4 и CA 125, а также статус пациентки по менопаузе. Алгоритм рассчитывает прогностическую вероятность обнаружения эпителиального рака яичников при операции. Всего в ретроспективном исследовании участвовало 494 женщины; определялась прогностическая вероятность рака яичников, а также возможность разделения пациенток на группы высокого и низкого риска на основании значений ROMA.

Стратификация по группам низкого и высокого риска

Для разделения пациенток на группы риска по обнаружению эпителиального рака яичников применялся алгоритм расчёта риска злокачественных опухолей яичника. Чтобы получить уровень специфичности 75% для комбинации анализов ARCHTECT HE4 и ARCHTECT CA 125 II, использовались следующие граничные уровни:

Пациентки в пременопаузе

Значение ROMA $\geq 7,4\%$ = Высокий риск обнаружения эпителиального рака яичников

Значение ROMA $< 7,4\%$ = Низкий риск обнаружения эпителиального рака яичников

Пациентки в постменопаузе

Значение ROMA $\geq 25,3\%$ = Высокий риск обнаружения эпителиального рака яичников

Значение ROMA $< 25,3\%$ = Низкий риск обнаружения эпителиального рака яичников

В нижеследующей таблице суммированы данные по выделению групп высокого риска наличия эпителиального рака яичников среди всех 494 пациенток (229 в пременопаузе и 265 в постменопаузе) с опухолевидными образованиями придатков матки при помощи ROMA с уровнем специфичности 75%, в соответствии со статусом по менопаузе. Чувствительность стратификации пациентов, страдающих эпителиальным раком яичников I–IV стадии, в группу высокого риска составляла 93% при специфичности 75% (т. е. 75% пациенток с доброкачественными опухолевидными образованиями придатков матки были выделены в группу низкого риска). Прогностичности положительных и отрицательных результатов составляли 58% и 97% соответственно.

	Пациентки в пременопаузе		Пациентки в постменопаузе	
	Значение ROMA < 7,4%	Значение ROMA ≥ 7,4%	Значение ROMA < 25,3%	Значение ROMA ≥ 25,3%
ЭРЯ ^a и LMP ^b совместно	7/34 (21%)	27/34 (79%)	12/116 (10%)	104/116 (90%)
LMP	5/16 (31%)	11/16 (69%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
Стадия I–II ЭРЯ	1/7 (14%)	6/7 (86%)	7/28 (25%)	21/28 (75%)
Стадия I–III ^c ЭРЯ	1/8 (12%)	7/8 (88%)	7/39 (18%)	32/39 (82%)
Стадия I–IV ЭРЯ	1/16 (6%)	15/16 (94%)	8/108 (7%)	100/108 (93%)
Стадия III–IV ЭРЯ	0/9 (0%)	9/9 (100%)	1/80 (1%)	79/80 (99%)
Неустановленная стадия ЭРЯ	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Доброкачественная опухоль	147/195 (75%)	48/195 (25%)	112/149 (75%)	37/149 (25%)

^a ЭРЯ – эпителиальный рак яичников
^b LMP – низкая вероятность наличия злокачественной опухоли
^c Стадия I–IIIВ и стадия IIIС (сальник – отрицательные симптомы, лимфоузлы – положительные) ЭРЯ.

Мониторинг статуса заболевания у пациенток с диагностированным эпителиальным раком яичников
Было проведено исследование с использованием тест-системы ARCHITECT HE4 в мониторинге статуса заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичников, в котором оценивались изменения уровней HE4 в серийных образцах сыворотки крови от 76 пациенток относительно изменений в статусе заболевания. В исследовании были использованы 430 пар наблюдений, в среднем по 6,7 наблюдений на каждую пациентку. Положительное изменение уровня HE4 было определено как увеличение значения по крайней мере на 25% по сравнению со значением результата предыдущего исследования. Этот уровень изменения учитывает аналитическую вариабельность теста. Данные суммированы в следующей таблице.

Изменение статуса по динамическим парам			
Изменение конц. HE4	Нет прогрессии	Прогрессия	Всего
менее 25%	289	59	348
больше или равно 25%	42	40	82
Всего	331	99	430

Сорок процентов (40%) или 40/99 динамических пар образцов пациенток с прогрессией заболевания показали увеличение концентрации HE4 более или равно 25%. Восемьдесят семь процентов (87%) или 289/331 динамических пар образцов пациенток без прогрессии заболевания показали концентрацию HE4 менее 25%. Общая согласованность для этого исследования составила семьдесят семь процентов (77%) или 329/430.

Возможно, врачи-клиницисты использовали бы другой процент изменения концентрации HE4 для подтверждения своего мнения относительно чувствительности и специфичности. В следующей таблице приведены результаты по чувствительности и специфичности тест-системы ARCHITECT HE4 при различных процентах изменений концентраций тест-системы ARCHITECT HE4, а также значения положительных прогнозов (PPV) и значения отрицательных прогнозов (NPV) для исследованной популяции (99 динамических пар от пациенток с прогрессией заболевания и 331 динамических пар от пациенток без прогрессии).

Процент (%) изменения HE4	Чувствительность ^a (%)	Специфичность ^b (%)	PPV ^c (%)	NPV ^d (%)
10	57	75	40	85
20	48	84	48	85
25	41	87	49	83
50	31	94	60	82
75	21	97	66	80
100	18	98	69	80

^a Чувствительность = 100 x (кол-во динамических пар с ≥ 25%-ным увеличением концентрации HE4 от пациенток с прогрессией заболевания/общее число динамических пар от пациенток с прогрессией заболевания)
^b Специфичность = 100 x (кол-во динамических пар с < 25%-ным увеличением концентрации HE4 от пациенток без прогрессии заболевания/общее кол-во динамических пар от пациенток без прогрессии заболевания)
^c PPV = 100 x (кол-во динамических пар с ≥ 25%-ным увеличением концентрации HE4 от пациенток с прогрессией заболевания/общее число динамических пар с ≥ 25%-ным увеличением концентрации HE4)
^d NPV = 100 x (кол-во динамических пар с < 25%-ным увеличением концентрации HE4 от пациенток без прогрессии заболевания/общее кол-во динамических пар с < 25%-ным увеличением концентрации HE4)

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Результаты анализов, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от представленных данных.

Воспроизводимость

Расчётная погрешность анализа ARCHITECT HE4 составляет ≤10% общего коэффициента вариации.

Исследование проводилось в соответствии с инструкциями документа EP5-A2 Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS).²⁹ Тестирование выполнялось с использованием двух партий реагентов, калибраторов и контролей и трёх приборов. Три уровня контролей и панелей анализировались в двух повторах дважды в день в течение 20 разных дней. На каждом приборе в течение всего исследования использовалась одна калибровочная кривая. Данные суммированы в следующей таблице.

Образец	Прибор	Номер серии реагента	Среднее значение		Внутри серии		Суммарный показатель	
			Кол.	(пмоль/л)	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Контроль низкий	1	1	80	49,7	1,3	2,5	1,7	3,5
	2	2	80	49,4	1,5	3,0	1,6	3,3
	3	1	80	51,7	2,0	3,9	2,5	4,8
Контроль средний	1	1	80	168,1	3,2	1,9	6,0	3,6
	2	2	80	174,4	3,9	2,2	5,4	3,1
	3	1	80	183,7	6,6	3,6	8,6	4,7
Контроль высокий	1	1	80	648,2	16,8	2,6	24,7	3,8
	2	2	80	687,3	16,3	2,4	22,5	3,3
	3	1	80	722,5	22,4	3,1	31,8	4,4
Панель 1	1	1	80	39,0	1,1	2,8	1,4	3,7
	2	2	80	38,4	1,2	3,1	1,5	3,8
	3	1	80	38,2	1,4	3,7	1,8	4,7
Панель 2	1	1	80	182,8	6,4	3,5	7,7	4,2
	2	2	80	189,7	5,5	2,9	5,9	3,1
	3	1	80	191,6	6,3	3,3	8,2	4,3
Панель 3	1	1	80	1080,3	30,2	2,8	42,7	4,0
	2	2	80	1114,7	32,7	2,9	37,0	3,3
	3	1	80	1121,8	55,0	4,9	55,0	4,9

Линейность

Анализ ARCHПЕСТ HE4 рассчитан на линейность по всему диапазону измерений от 20,0 до 1500,0 пмоль/л.

Образцы готовились путём смешивания сывороточных панелей с разбавленным промыточным буфером и тестировались при помощи анализа ARCHПЕСТ HE4. Исходя из исследования, проведённого в соответствии с инструкциями документа EP6-A NCCLS,³⁰ анализ ARCHПЕСТ HE4 продемонстрировал линейность в диапазоне от 20,0 до 1500,0 пмоль/л.

Чувствительность (КП, ПО, ПКИ)

Анализ ARCHПЕСТ HE4 рассчитан на предел обнаружения (ПО) ≤15 пмоль/л и предел количественного измерения (ПКИ) ≤20 пмоль/л. ПКИ определяется как наименьшее количество аналита в образце, которое может быть точно определено количественно с общей допустимой погрешностью ≤30%.

Исследование производилось в соответствии с документом EP17-A³¹ NCCLS с одним образцом HE4 нулевого уровня и четырьмя образцами HE4 низкого уровня. Образцы тестировались минимум в пяти повторах раз в день, в течение трёх разных дней, с использованием трёх партий реагентов и четырёх приборов. Контрольный предел (КП) составлял 0,2 пмоль/л, ПО был равен 0,3 пмоль/л и ПКИ равнялся 1,4 пмоль/л.

Специфичность

Кросс-реактивность перечисленных ниже онкомаркеров была оценена при помощи анализа ARCHПЕСТ HE4. Онкомаркеры готовились с использованием калибратора А ARCHПЕСТ HE4, чтобы получить указанные ниже концентрации. Значения реактивности, превышающие 15 пмоль/л HE4 (ПО), не наблюдались.

Онкомаркер	Концентрация онкомаркера
CA 125, CA 15-3 и CA 19-9	до 3500 Ед/мл
Канцероэмбриональный антиген (КЭА)	до 1000 мкг/л
α-фетопротеин (АФП)	до 400 мкг/л

Проверка авторазведения

Метод автоматического разведения ARCHПЕСТ HE4 рассчитан на степень совпадения 100 ± 15% для каждого образца и среднее совпадение 100 ± 10% в сравнении с методом ручного разведения, при работе с образцами, имеющими показатели >1100 пмоль/л.

Проведена сравнительная оценка результатов анализа ARCHПЕСТ HE4 с применением метода авторазведения 1:10 и метода ручного разведения 1:10 образцов сыворотки крови человека. Каждый образец в двух повторах, с автоматическим и ручным разведениями, анализировался на трёх анализаторах с использованием анализа ARCHПЕСТ HE4. Среднее совпадение по анализатору составляло 101%, 99% и 93% для анализаторов 1, 2 и 3 соответственно. Данные суммированы в следующей таблице.

Образец	Инструмент	Среднее значение при ручном разведении (пмоль/л)	Среднее значение при автоматическом разведении (пмоль/л)	Совпадение, %
1	1	1497	1521	102
	2	1421	1419	100
	3	1262	1225	97
2	1	1346	1408	105
	2	1305	1322	101
	3	1372	1202	88
3	1	1403	1469	105
	2	1382	1326	96
	3	1289	1173	91
4	1	1562	1499	96
	2	1485	1424	96
	3	1407	1277	91
5	1	1468	1516	103
	2	1460	1464	100
	3	1399	1331	95
6	1	1543	1491	97
	2	1488	1457	98
	3	1387	1314	95

Совпадение, % = $\frac{\text{Ср. значение при автоматическом разведении (пмоль/л)}}{\text{Ср. значение при ручном разведении (пмоль/л)}} \times 100$

Интерференция

Анализ ARCHПЕСТ HE4 рассчитан на отдельный выход 100 ± 15% и средний выход 100 ± 10% при сравнении потенциальных интерферентов с контрольными результатами. Исследования интерференции проводились в соответствии с инструкциями документа EP7-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).³²

Потенциально интерферирующие терапевтические средства и эндогенные вещества

Исследования выхода проводились для сравнения сывороток крови, содержащих нижеперечисленные терапевтические средства и эндогенные вещества в указанных концентрациях интерферента, с контрольными сыворотками. Данные суммированы в следующих таблицах.

Терапевтическое средство	Концентрация интерферента	Диапазон выхода, %	Средний выход, %
Carboplatin	500 мкг/мл	99 - 105	102
Cisplatin	165 мкг/мл	97 - 98	98
Clotrimazole	0,3 мкг/мл	99 - 103	101
Cyclophosphamide	500 мкг/мл	101 - 106	104
Dexamethasone	10 мкг/мл	97 - 105	101
Doxorubicin	1,16 мкг/мл	100 - 105	103
Leucovorin	2,68 мкг/мл	102 - 105	104
Melphalan	2,8 мкг/мл	98 - 104	101
Methotrexate	45 мкг/мл	96 - 100	98
Paclitaxel	3,5 нг/мл	101 - 102	102

Эндогенное вещество	Концентрация интерферента	Диапазон выхода, %	Средний выход, %
Билирубин	20 мг/дл	91 - 102	98
Гемоглобин	500 мг/дл	104 - 113	108
Низкий белок	3 г/дл	95 - 110	104
Высокий белок	12 г/дл	98 - 102	100
Триглицериды	3000 мг/дл	96 - 102	98

% выхода = $\frac{\text{Конц. HE4 (пмоль/л) с потенциальным интерферентом}}{\text{Конц. HE4 (пмоль/л) в контроле}} \times 100$

Потенциально интерферирующие клинические состояния

Шесть образцов с положительной реакцией на НАМА и шесть образцов с положительной реакцией на ревматоидный фактор (RF) были оценены в указанных диапазонах концентраций интерферентов. Данные суммированы в следующей таблице.

Клиническое состояние	Диапазон концентрации интерферента	Диапазон выхода, %	Средний выход, %
НАМА	54–327 нг/мл	93 - 114	102
RF	21 - 445 МЕ/мл	98 - 111	103

% выхода = $\frac{\text{Наблюдаемая концентрация HE4 (пмоль/л)}}{\text{Ожидаемая концентрация HE4 (пмоль/л)}} \times 100$

Хук-эффект

Хук-эффект – это явление, при котором образцы с очень высоким уровнем концентрации могут показывать результаты в пределах динамического диапазона анализа. Для анализа ARCHПЕСТ HE4 не наблюдалось никакого хук-эффекта, если анализировались образцы с уровнем антигена HE4 приблизительно до 94000 пмоль/л.

Метод сравнения

Анализ ARCHПЕСТ HE4 рассчитан на угловой коэффициент $1,0 \pm 0,1$ и коэффициент корреляции $(r) \geq 0,90$ для образцов сыворотки крови по сравнению с коммерчески доступной методикой EIA HE4. Было проведено тестирование ста девяносто трёх образцов сыворотки крови методами ARCHПЕСТ HE4 и EIA. Данные суммированы в следующей таблице.

ARCHПЕСТ HE4 в сравнении с EIA HE4

Метод регрессии	Кол.	Угловой коэффициент (95% ДИ ^a)	Пересечение (95% ДИ ^a)	Козфф. корреляции
Passing-Bablok ^b	193	0,96 (0,93 - 1,00)	-2,51 (-3,96 - -0,73)	0,97

Диапазон концентрации образцов ARCHПЕСТ HE4 = 20,3 - 918,7 пмоль/л

Диапазон концентрации образцов EIA HE4 = 21,9 - 762,3 пмоль/л

^a ДИ = Доверительный интервал

^b Метод линейной регрессии без каких-либо особых допущений относительно распределения образцов и погрешностей измерения.³³

БИБЛИОГРАФИЯ

- Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-74.
- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162-9.
- Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-73.
- Kirchhoff C, Habben I, Iveli R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-7.
- Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
- Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-53.
- Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Acta Endocrinol* 2000;60:6281-7.
- Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999;238:375-85.
- Gilks CB, Vanderhyden BC, Zhu, S, et al. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling. *Gynecol Oncol* 2005;96:684-94.
- Heilström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-700.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-8.
- Bray F, Loos AH, Tognazzo S, et al. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int J Cancer* 2005;113:977-90.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-14.
- ACOG Practice Bulletin No. 83. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201-14.
- Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, et al. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72(4):659-64.
- Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-23.
- Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):493-500.
- DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
- Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.
- Food and Drug Administration Website. 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary for K072939 (Fujirebio Diagnostics, Inc. HE4 EIA Kit). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K072939.pdf. Accessed October 06, 2009.
- Allard J, Somers E, Theil R, et al. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring of patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26(15S May 20 Supplement):5535.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich" type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-4.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Acta Endocrinol* 1985;45:879-85.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.
- Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-720.

ARCHПЕСТ является торговой маркой компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

ROMA является зарегистрированной торговой маркой компании Fujirebio Diagnostics, Inc., Malvern, PA, USA

CA 125 II является торговой маркой компании Fujirebio Diagnostics, Inc., Malvern, PA, USA.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

 ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580

Сделано в США



Произведено компанией Fujirebio Diagnostics Inc., Malvern, PA 19355, USA для компании Abbott

Январь 2010 г.

© 2009, 2010 Abbott Laboratories



ARCHITECT

SYSTEM

HE4 Calibrators

ru

REF 2P54-01

S2P54R

48-7837/R9

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT HE4 Calibrators предназначены для калибровки анализатора ARCHITECT i System при количественном определении антигена HE4 в сыворотке крови человека.

Дополнительную информацию смотрите во вкладыше к реагенту ARCHITECT HE4 и Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (по 4,0 мл каждый) калибраторов ARCHITECT HE4. Калибратор А ([CAL A]), калибратор В ([CAL B]), калибратор С ([CAL C]), калибратор D ([CAL D]), калибратор Е ([CAL E]) и калибратор F ([CAL F]) в буфере PBS с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 300.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация (пмоль/л)	Калибратор	Концентрация (пмоль/л)
CAL A	0	CAL D	250
CAL B	30	CAL E	750
CAL C	100	CAL F	1500

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Не существует международно признанных референсного метода или референсного материала для стандартизации. Единицей выражения значений теста на HE4 является пмоль/л. Эта единица соотносена с референсным препаратом компании Fujirebio Diagnostic, Inc. Калибраторы ARCHITECT HE4 произведены волюметрически и соотносены с этим стандартом, изготовленным компанией Fujirebio Diagnostics, Inc.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*.
- **WARNING: SENSITIZER** (Предупреждение: аллерген)
- Калибраторы содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin 300 и классифицируются соответствующими директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее вещество (XI). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 При попадании на кожу может вызывать сенсибилизацию.
- S24 Избегать попадания на кожу.
- S35 Утилизировать этот материал и его контейнер с соблюдением мер предосторожности.
- S37 Надевайте защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

ХРАНЕНИЕ

- Калибраторы ARCHITECT HE4 стабильны до истечения срока годности, если хранились и использовались в соответствии с инструкциями.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Храните калибраторы ARCHITECT HE4 при 2-8°C в вертикальном положении, их можно использовать сразу после извлечения из холодильника (2-8°C). Не замораживайте.

-  (Хранить при 2-8°C)

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Тестируйте по одному образцу контролей каждого уровня для оценки калибровки тест-системы. Информация о заказе контролей находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 5.

- Убедитесь в том, что значения контролей не выходят за границы диапазонов, указанных во вкладыше к контролям.

После того как калибровка тест-системы ARCHITECT HE4 принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дальнейшей калибровки, если не происходит следующее:

- используется набор реагентов с новым серийным номером
- значения контролей выходят за рамки диапазона

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- Калибраторы ARCHITECT HE4 поставляются в жидкой форме, готовые к использованию. Подготовки к использованию не требуется.
- Перед использованием перемешайте калибраторы ARCHITECT HE4, аккуратно переворачивая флаконы.
- Для проведения калибровки протестируйте калибраторы в повторе. Калибраторы загружаются в приоритетные позиции.
- Чтобы получить рекомендованные объемы калибраторов, держите флаконы **вертикально** и накапайте минимум по 6 капель каждого калибратора в каждую соответствующую чашечку для образцов.
- После каждого использования закрывайте калибраторы плотно крышкой и ставьте обратно в холодильник (2-8°C).
- Информацию о заказе калибраторов см. в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 6.

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в разных юрисдикциях.

ProClin является собственностью своего владельца.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



Произведено Fujirebio Diagnostics Inc., Malvern, PA 19355 USA для Abbott

Дистрибьюторы Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA и ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

Июль 2009
© 2009 Abbott Laboratories



ARCHITECT

SYSTEM

HE4 Controls

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT HE4 Controls используются для проверки точности и воспроизводимости системы ARCHITECT i System при количественном определении антигена HE4 в сыворотке крови человека.

Дополнительная информация находится во вкладыше к реагенту ARCHITECT HE4 и Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

3 флакона (по 8,0 мл каждый) контролей ARCHITECT HE4. Низкий контроль (**CONTROL L**), Средний контроль (**CONTROL M**) и Высокий контроль (**CONTROL H**) в буфере PBS с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 300.

Контроли имеют следующие концентрации:

Контроль	Концентрация (пмоль/л)	Диапазон концентраций (пмоль/л)
CONTROL L	50	35,0 - 65,0
CONTROL M	175	122,5 - 227,5
CONTROL H	700	490,0 - 910,0

Каждая лаборатория должна установить свои собственные диапазоны концентраций для каждой новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Это может быть сделано методом не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. В это исследование нужно включить возможные варианты вариативности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Варианты вариативности включают в себя:

- Несколько действующих калибровок
- Различные серии реагентов
- Различные серии калибраторов
- Разные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток

Эти результаты следует использовать при процедурах контроля качества Вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*.
- **WARNING: SENSITIZER** (Предупреждение: аллерген)
- Контроли содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin 300 и классифицируются соответствующими директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 При попадании на кожу может вызывать сенсибилизацию.
- S24 Избегать попадания на кожу.
- S35 Утилизировать этот материал и его контейнер с соблюдением мер предосторожности.
- S37 Надевайте защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

ХРАНЕНИЕ

- Контроли ARCHITECT HE4 остаются стабильными до истечения срока годности, если хранились и использовались в соответствии с инструкциями.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Храните контроли ARCHITECT HE4 при 2-8°C в вертикальном положении, их можно использовать сразу после извлечения из холодильника (2-8°C). Не замораживать.



ru

REF 2P54-10

C2P54R

48-7836/R9



(Хранить при 2-8°C)

ПРОЦЕДУРА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемым требованием по контролю качества тест-системы ARCHITECT HE4 является тестирование по одному образцу каждого контроля каждые 24 часа использования. Если процедуры контроля качества Вашей лаборатории требуют более частого использования контролей для проверки результатов исследований, следуйте этим процедурам. В соответствии с местными и/или федеральными правилами или требованиями сертификации, а также политикой контроля качества Вашей лаборатории можно тестировать дополнительные контроли.

Значения контролей должны быть в рамках диапазонов приемлемых значений, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты сопряжённых анализов недействительны и должны быть исследованы повторно. Может потребоваться повторная калибровка.

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- Контроли ARCHITECT HE4 поставляются в жидкой форме, готовые к использованию. Не требуют подготовки к использованию.
- Перед использованием перемешайте контроли ARCHITECT HE4, аккуратно переворачивая флаконы.
- Для получения рекомендованного объёма контролей держите флаконы **вертикально** и накапайте по 5 капель каждого контроля в каждую соответствующую чашечку.
- После каждого использования закройте плотно крышкой и поставьте обратно в холодильник (2-8°C).
- Информацию о заказе контролей см. в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 5.
- Информацию по устранению неисправности (значения контролей за пределами диапазона приемлемых значений) см. в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 10.

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в разных юрисдикциях.

ProClin является собственностью своего владельца.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



Произведено Fujirebio Diagnostics Inc., Malvern, PA 19355 USA для Abbott

Дистрибьюторы Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA и ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

Июль 2009

© 2009 Abbott Laboratories



