

**Инструкция по применению
на медицинское изделие
«Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2
(NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)»**

Утверждено:

Полное имя

Ефимов Леонид Николаевич

Должность:

Генеральный директор

Компания:

АО «ПРИБОРЫ»

Дата:

Подпись:

Печать:

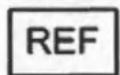
Содержание

НАИМЕНОВАНИЕ.....	7
НАЗНАЧЕНИЕ	7
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ	7
ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ	7
ОПИСАНИЕ КОМПОНЕНТОВ НАБОРА	7
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	8
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ (АК)	8
НАРУШЕНИЯ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОЖК)	9
НАРУШЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ОРГАНИЧЕСКИМИ АЦИДУРИЯМИ (ОА)	9
НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ.....	10
ПЕРОКСИСОМАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ.....	10
СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА	10
ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ	14
ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА.....	15
ПРИМЕНЕНИЕ ИЗДЕЛИЯ	16
ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА.....	17
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТИКЕТОК СО ШТРИХКОДАМИ	18
ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ	18
ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ	19
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА.....	20
ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ.....	20
- ОБРАЗЦЫ ЦЕЛЬНОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ, ВЗЯТЫЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПУТЕМ ПУНКЦИИ ПЯТОЧНОЙ ОБЛАСТИ И ВЫСУШЕННЫЕ НА ФИЛЬТРОВАННОЙ БУМАГЕ (DBS-DRIED BLOOD SPOTS) НЕ ПОДЛЕЖАТ ДЛИТЕЛЬНОМУ ХРАНЕНИЮ (СМ. РАЗДЕЛ «ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ»).....	21
РЕГИСТРАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	21
ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ¹ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	22
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.....	25
ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	26
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:	26
УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:.....	26
ТИП АНАЛИЗИРУЕМОГО ОБРАЗЦА	26
ОПИСАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ.....	26
ПРИНЦИП КАЛИБРОВКИ.....	27
ПОПУЛЯЦИОННЫЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ.....	27
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ	27
КОНКРЕТИЗАЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ.....	27
ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	27
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	27
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	27
ОЖИДАЕМЫЕ И ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ	28
ОСТАТОЧНЫЕ РИСКИ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЖИДАЕМЫЕ И ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ, ОПРЕДЕЛЕННОМУ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ	28
СРОК ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ.....	28
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ЭКСПЛУАТАЦИИ.....	28
СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦОВ.....	29
МАКЕТЫ ЭТИКЕТОК	29

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ МАТЕРИАЛОВ ЖИВОТНОГО И (ИЛИ) ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	34
ИНФОРМАЦИЯ О ПОРЯДКЕ УСТАНОВКИ, МОНТАЖА, НАСТРОЙКИ, КАЛИБРОВКИ И ИНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ВВОДА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ В ЭКСПЛУАТАЦИЮ	34
ИНФОРМАЦИЯ О МАТЕРИАЛАХ ДЛЯ ВЗЯТИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ ОБРАЗЦА ИЛИ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАТЕРИАЛОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ЭТИХ ЦЕЛЕЙ.	34
ИНФОРМАЦИЯ О ПОРЯДКЕ УСТАНОВКИ И ВВОДА В ЭКСПЛУАТАЦИЮ (ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ), А ТАКЖЕ О НЕОБХОДИМОСТИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ.....	34
ТРЕБОВАНИЯ К ПОМЕЩЕНИЯМ, В КОТОРЫХ ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ УСТАНОВКА (МОНТАЖ) МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, А ТАКЖЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПОДГОТОВКЕ ИЛИ КВАЛИФИКАЦИИ ЛИЦ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ УСТАНОВКУ (МОНТАЖ) МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ (ПРИ НАЛИЧИИ).....	34
ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНИЧЕСКОМУ ОБСЛУЖИВАНИЮ И РЕМОНТУ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ.....	34
ИНФОРМАЦИЯ О ПОРЯДКЕ ОБРАБОТКИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ЕГО ПОВТОРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ОЧИСТКУ, ДЕЗИНФЕКЦИЮ, УПАКОВКУ И ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ МЕТОД ПОВТОРНОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ (ЕСЛИ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МНОГОРАЗОВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ), А ТАКЖЕ КРИТЕРИИ НЕПРИГОДНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ.....	34
ИНФОРМАЦИЯ В ОТНОШЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ САМОТЕСТИРОВАНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕМ	34
ИНФОРМАЦИЯ О ПРИРОДЕ, ТИПЕ, А ТАКЖЕ (ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ) ОБ ИНТЕНСИВНОСТИ И РАСПРЕДЕЛЕНИИ ИЗЛУЧЕНИЯ (ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ, ИОНИЗИРУЮЩЕЕ, ИНОЕ) МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ И СПОСОБАХ ЗАЩИТЫ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И ТРЕТЬИХ ЛИЦ ОТ НЕПРЕДНАМЕРЕННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЛУАТАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ (ЕСЛИ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ СОЗДАЕТ ОПАСНЫЙ ИЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЙ УРОВЕНЬ ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ)	34
ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ, ПРИ КОТОРЫХ ПОТРЕБИТЕЛЬ ДОЛЖЕН ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С МЕДИЦИНСКИМ РАБОТНИКОМ.....	34
СВЕДЕНИЯ ОБ ОГРАНИЧЕНИЯХ ИЛИ НЕСОВМЕСТИМОСТИ С МЕДИЦИНСКИМ ИЗДЕЛИЕМ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ (ЕСЛИ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ)	35
ПЕРЕЧЕНЬ И ОПИСАНИЕ МАТЕРИАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, ВСТУПАЮЩИХ В НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ КОНТАКТ С ТЕЛОМ ПАЦИЕНТА (ТЕЛОМ ЧЕЛОВЕКА)	35
ИНФОРМАЦИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОМ РЕФЕРЕНТНОМ ИНТЕРВАЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	35
ДАННЫЕ О БЕЗОПАСНОСТИ ЭМС	35
ВАЛИДАЦИЯ И ВЕРИФИКАЦИЯ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	35
ИНФОРМАЦИЯ О РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ВЕРСИЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ.....	35
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ [ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ТОЧНОСТЬ (ПРАВИЛЬНОСТЬ И ПРЕЦИЗИОННОСТЬ)], ГРАНИЦЫ ОБНАРУЖЕНИЯ И ДИАПАЗОН ИЗМЕРЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ КОНТРОЛЬ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ	35
УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ	35
УТИЛИЗАЦИЯ.....	35
ЗАЩИТА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ.....	36
ГАРАНТИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ	36

РЕКЛАМАЦИИ.....	36
ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТОВ.....	36
ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	37
ДАННЫЕ О ВЫПУСКЕ ИЛИ ПОСЛЕДНЕМ ПЕРЕСМОТРЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.....	38

ОБОЗНАЧЕНИЯ

Символ	Обозначение
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Код партии
	Номер по каталогу
	Номер упаковки
	Использовать до
	Предел температуры
	Содержимого достаточно для проведения n тестов
	Обратитесь к инструкции по применению
	Изготовитель
	Указанное направление должно совпадать с направлением вверх
	Хрупкое, обращаться осторожно
	Беречь от влаги
	Хранить в темноте
	Не допускать воздействия солнечного света
	Символ соответствия требованиям директив Европейского союза
	Опасные материалы Класс 6: токсичный
	Легковоспламеняющаяся жидкость 3-го класса опасности

Символ	Обозначение
	Опасность для здоровья GHS08
	Череп и скрещенные кости GHS06
	Пламя GHS02
	Восклицательный знак GHS07
Rx Only	Разрешено к продаже только практикующим врачам, имеющим лицензию, или по их предписанию

НАИМЕНОВАНИЕ

«Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)»

(далее по тексту - NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions, медицинское изделие, изделие)

НАЗНАЧЕНИЕ

Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) предназначены для применения вместе с набором для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) (кат. №3044-0010) для экстракции целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) из образцов цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, и переноса аналитов в систему масс-спектрометра.

Только для профессионального применения.

Для диагностики in vitro.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Вспомогательное средство в диагностике для определения профилей концентрации целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов). Скрининг новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.

ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ**СОСТАВ:**

«Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», в составе:

1. Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent) (800 мл) – 1 флакон;
2. Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) (360 мл) – 1 флакон;
3. Инструкция по применению - 1 шт.

ОПИСАНИЕ КОМПОНЕНТОВ НАБОРА

Каждая упаковка аналитических растворов без дериватизации NeoBase 2 содержит реагенты для проведения 960 анализов.

Компонент	Количество
Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent)	1 флакон, 800 мл

Готовый к использованию реагент содержит ацетонитрил, воду и муравьиную кислоту.

ПРИМЕЧАНИЕ. Обращаться с особой осторожностью. Использовать только в химическом вытяжном шкафу. Надевать соответствующую защитную спецодежду, перчатки и средства защиты глаз. Легковоспламеняющееся вещество. Вредно при вдыхании, при контакте с кожей и при проглатывании. Раздражает глаза. При несчастном случае немедленно промойте пораженный участок большим количеством воды и обратитесь за медицинской помощью. Не выливать в канализацию.

Компонент	Количество
Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution)	1 флакон, 360 мл

Готовый к использованию реагент содержит метанол, воду и щавелевую кислоту.

ПРИМЕЧАНИЕ. Легковоспламеняющиеся жидкость и пар. Токсично при проглатывании, контакте с кожей или при вдыхании. Вызывает повреждение органов. Беречь от искр, воздействия тепла, открытого огня и контакта с горячими поверхностями. Не курить. Не вдыхать пыль, газы, туман, пары или испарения. Надевать защитные перчатки и спецодежду. При несчастном случае немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Утилизируйте экстракционный раствор немедленно после истечения срока годности.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Отклонение от нормы уровней содержания в крови какого-либо из аналитов, измеряемых с помощью набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (табл. 1), может свидетельствовать о наличии врожденного нарушения обмена веществ (генетически обусловленного дефекта метаболизма) [1-27]. Например, свободный карнитин (C0) и ацилкарнитины являются лабораторными индикаторами (маркерами) нарушений окисления жирных кислот (ОЖК) или органических ацидурий (ОА); аминокислоты являются маркерами аминоацидопатий или гипераммониемии; сукцинилацетон (SA) является первичным маркером аминоацидопатии, известной под названием «тирозинемия 1-го типа»; нуклеозиды аденозин (ADO) и 2'-деоксиаденозин (D-ADO) являются маркерами нарушения метаболизма пуринов, тяжелого комбинированного иммунодефицита аденозиндеаминазы; а C26:0 лизофосфатидилхолин (C26:0-LPC) является маркером X-сцепленной адренолейкокодистрофии.

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 позволяет измерять 57 различных аналитов (т. е. 14 аминокислот, 36 карнитинов, 2 нуклеозида, сукцинилацетон и 4 лизофосфатидилхолина) за один анализ (табл. 2). При этом данный набор поставляется с репрезентативным комплектом реагентов, включающим только 30 контрольных аналитов и 30 внутренних стандартов. Это возможно, поскольку некоторые аналиты с одинаковой длиной цепи или другими схожими характеристиками химической структуры также имеют преимущественно схожие характеристики при масс-спектрометрическом измерении. Поэтому аналогичные карнитину аналиты могут быть количественно определены с использованием их ближайшего общего суррогатного внутреннего стандарта и контроля, поставляемых в комплекте. Например, внутренний стандарт C18 может использоваться для определения концентрации ацилкарнитина типов C18, C18:1, C18:2, C18:OH, C18:1OH и C18:2OH. При таком подходе допускается, что результат анализа может быть недостаточно точным, однако его прецизионность не страдает. Кроме этого, в силу вышеуказанного сходства немеченый C18 может использоваться в качестве суррогатного внешнего контроля при анализе всего ряда ацилкарнитинов типа C18. Пока внутренний стандарт и суррогатный внешний контроль, выбранные для количественного анализа определенного вещества, остаются неизменными при анализе взятых у того или иного пациента образцов, имеется возможность различать образцы с предположительно нормальным содержанием и с предположительно повышенным содержанием вещества.

Для измерения C20-C26-ацилкарнитинов с наибольшей длиной цепи и лизофосфатидилхолинов (LPC) аналогичным образом используются молекулы с наибольшей длиной цепи (C26-ацилкарнитин и C26:0-LPC) и их соответствующие меченые изотопом аналоги в качестве суррогатных контролей и внутренних стандартов. Это связано с тем, что различия в длине цепи в этих группах аналитов с наибольшей длиной цепи относительно малы, поэтому их характеристики при масс-спектрометрическом измерении очень схожи. Из-за структурных сходств и схожего масс-спектра фрагментации в масс-спектрометре внутренний стандарт аргинина ($^2\text{H}_4$, ^{13}C -Arg) также используется в качестве общего суррогатного внутреннего стандарта для измерения аргинина (Arg) и аргинин-янтарной кислоты (Asa), даже если предусмотрены специальные контроли для анализа обоих аналитов.

Нарушения метаболизма аминокислот (АК)

При аминоацидопатиях имеет место отсутствие или сниженная активность ферментов, необходимых для метаболизма определенных аминокислот. В результате чего в организме

новорожденного ребенка повышается концентрация аминокислот и альтернативных метаболитов (например, сукцинилацетона) [11,12]. Повышение содержания этих веществ оказывает серьезное негативное воздействие на здоровье младенца и может стать даже причиной его смерти. Ниже приведены некоторые примеры наиболее распространенных аминокислотопатий.

Фенилкетонурия (ФКУ) является нарушением обмена ароматических аминокислот, при котором не происходит превращения фенилаланина (Phe) в тирозин (Tyr). При отсутствии лечения ФКУ обуславливает развитие умственной отсталости различной степени. Гиперфенилаланинемия является причиной развития умственной отсталости и ригидности мышц. Гомоцистинурия приводит к развитию окклюзии сосудов, остеопороза, накоплению гомоцистеина и метионина (Met), а также различных видов отставания в развитии. Болезнь кленового сиропа (валинолейцинурия) вызывается нарушением обмена аминокислот с разветвленными цепями, которое приводит к повышению содержания в крови лейцина (Leu), изолейцина (Ile) и валина (Val). При отсутствии лечения развиваются летаргия (при прогрессировании переходящая в кому), отставание в развитии и конвульсии. Тирозинемия 1-го типа (наследственная тирозинемия) ведет к развитию острой печеночной недостаточности или хронического цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Цитруллинемия приводит к развитию конвульсий, анорексии, рвоты и летаргии, вслед за которыми быстро наступает кома с опасностью летального исхода [1-10].

Гипераммонемии, или нарушения цикла мочевины, обусловлены дефицитом одного из ферментов в цикле мочевины. Тяжелые формы гипераммонемии приводят к накоплению аммиака и метаболитов его предшественников в организме и могут потенциально привести к коме, судорогам и возможной смерти. Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ДОТК) приводит к снижению уровня цитруллина (Cit) и повышенному уровню глутамина (Gln) и оротовой кислоты в крови. Дефицит аргининосукцинат-лиазы (ДАСЛ), фермента, ответственного за расщепление аргинино-янтарной кислоты (Asa) до аргинина (Arg) и фумаровой кислоты, приводит к повышенному уровню аргинино-янтарной кислоты (Asa) в крови [13-18].

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)

Свободный карнитин (C0) и ацилкарнитины являются маркерами нарушений окисления жирных кислот (ОЖК) или органических ацидурий (ОА). При нарушениях ОЖК (например, дефект поглощения карнитина (ДПК) и дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (ДАДС)) имеет место отсутствие или сниженная активность ферментов, необходимых для расщепления жирных кислот. Расщепление (или окисление) жирных кислот необходимо для выработки энергии в условиях сниженного содержания глюкозы. При отсутствии этого источника энергии у некоторых людей могут отмечаться повторяющиеся эпизоды снижения содержания сахара крови. В случае ограничения приема пищи, часто обусловленного такими болезнями, как инфекции уха или грипп, может развиваться метаболический криз. У лиц, страдающих этим нарушением, может отмечаться рвота, диарея, летаргия, судорожные припадки и кома. Если у ребенка не диагностировано имеющееся нарушение ОЖК, то оно может стать причиной избыточного накопления жиров в печени, сердце и почках. Такое накопление может обуславливать развитие ряда симптомов, таких как печеночная недостаточность, энцефалопатия, осложнения со стороны сердца и глаз, вплоть до нарушения развития мышц общего характера. Многие из этих клинических симптомов могут приводить к летальному исходу [1-10].

Нарушения, сопровождающиеся органическими ацидуриями (ОА)

При органических ацидуриях (ОА) (например, глутаровая ацидемия 1-го типа (ГА1) и изовалериановая ацидемия (ИВА)) нарушаются пути метаболизма органических кислот, и возникающее вследствие этого накопление кислот в крови и моче изменяет кислотно-щелочной баланс в организме. Развивающиеся в итоге этого изменения или приспособительные механизмы в промежуточных путях метаболизма могут обуславливать множество клинических симптомов, в том числе метаболический ацидоз, кетоз, гипераммониемию, плохое прибавление в весе, сепсис и кому [1-10].

Нарушение метаболизма пуринов

Тяжелый комбинированный иммунодефицит аденозиндезаминазы (ТКИД-АДА) является наследственным расстройством метаболизма пуринов. Из-за дефицита фермента аденозиндезаминазы в крови накапливаются аденозин (ADO) и 2'-деоксиаденозин (D-ADO). ТКИД-АДА повреждает иммунную систему, приводит к медленно ухудшающейся иммунной функции и, в крайних случаях, при отсутствии лечения — к летальному исходу [19-21].

Пероксисомальные нарушения

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) — это прогрессирующее метаболическое заболевание, которое поражает надпочечники и нервную систему. У пациентов с Х-АЛД нарушено ω -окисление длинноцепочечных жирных кислот (ОЦЖ), что приводит к их накоплению в плазме и тканях. Известно, что накопление длинноцепочечных жирных кислот у пациентов с Х-АЛД приводит к накоплению C26:0-LPC. В зависимости от степени накопления Х-АЛД может приводить к различным последствиям: от легкой формы склероза до тяжелого поражения головного мозга [22-27].

СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА

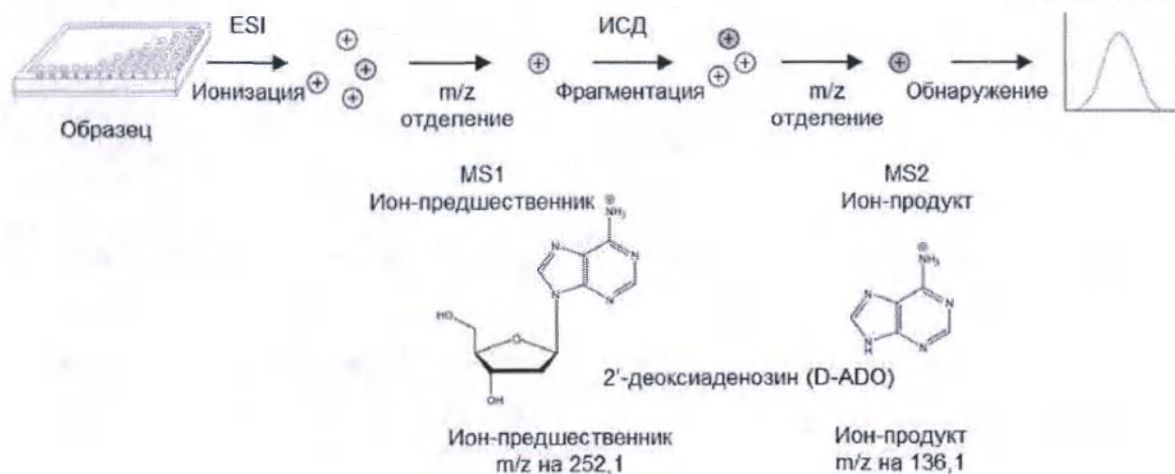
Измерение концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов с использованием медицинского изделия включает в себя этап экстракции аналитов из высушенных пятен крови раствором, содержащим меченые стабильными изотопами внутренние стандарты, и этап анализа с использованием системы тандемной масс-спектрометрии (MSMS) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) (рис. 1). Результат, получаемый по каждому аналиту, соотносённый с его внутренним стандартом, пропорционален концентрации аналита.

Масс-спектрометрическая система состоит из системы доставки образцов, которая связана с устройством для ионизации электроспреем (ESI) и трехквadrupольного масс-спектрометра. Регистрация и обработка данных осуществляется пакетом программ, входящим в состав системы.

Аналиты, присутствующие в экстракте образца, доставляются в масс-спектрометр через систему доставки образцов. В источнике ионизации электроспреем аналиты приобретают положительный или отрицательный заряд и переходят из растворенной в газообразную фазу. Затем ионы переносятся в масс-спектрометр, который состоит из двух квадрупольных (MS1 и MS2) и камеры соударений, расположенной между ними. Масс-спектрометр сортирует и отделяет ионы в зависимости от соотношения их массы к заряду (значение m/z).

При получении данных в режиме MRM MS1 настраивается для выбора родительских ионов определенного типа. После отбора с помощью квадруполь MS1 ион-предшественник передается в камеру соударений, где происходит индуцированная столкновениями диссоциация (ИСД), и ион-предшественник фрагментируется на несколько ион-продуктов. После этого только ионы-продукты заданного типа могут проходить через квадруполь MS2 для последующего детектирования и регистрации MRM-перехода ионов-предшественников, специфичных для данного аналита. Все остальные ионы-продукты отфильтровываются. В качестве примера на рис. 1 показаны химические структуры D-ADO, его предшественников и ионов-продуктов в режиме положительной ионизации.

Рисунок 1. Система тандемной масс-спектрометрии (TMC) в режиме мониторинга множественных реакций.



Экстракция аналита с помощью недериватизированного набора MSMS NeoBase 2 для определения концентраций аминокислот, карнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов осуществляется путем простого добавления рабочего раствора для экстракции (EWS), состоящего из Экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) (далее по тексту - экстракционного раствора NeoBase 2) и Внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) (далее по тексту - внутренних стандартов NeoBase 2), в образец на этапе инкубации. Однако для экстракции и измерения сукцинилацетона (SA) соединение необходимо дериватизировать. Это происходит одновременно с экстракцией других аналитов при добавлении аликвоты раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 к раствору EWS.

SA является реакционно-способным дикетоном (рис. 2). В силу чего данный аналит имеет склонность к вступлению в реакцию с аминогруппами аминокислотных остатков имеющихся в крови пептидов и белков. Поэтому, как правило, SA присутствует в образце в связанном с белками виде (рис. 2). В связи с этим в анализе с использованием набора NeoBase 2 экстрагирование SA осуществляется с помощью гидразина (более сильного основания, чем аминокислотные остатки). В ходе этой реакции взаимодействие SA с белками устраняется и замещается более стабильным взаимодействием с диамином (гидразином). В результате такой реакции образуется высокостабильный продукт типа пиразола, который впоследствии подвергается экстракции с другими веществами, определяемыми в рамках этого анализа. Вследствие этого содержание SA в рамках анализа с использованием системы tandemной масс-спектрометрии (MSMS) определяется как содержание производного соединения, 3-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил) пропановой кислоты, который обозначается в данном документе сокращением «MPP» (рис. 3). В конечном итоге количественное определение SA производится путем добавления в раствор EWS меченого радиоактивными изотопами аналога MPP в качестве внутреннего стандарта.

Примечание. Помимо SA, «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» используется для измерения аргинин-янтарной кислоты (Asa).

Рисунок 2. Свободные и связанные с белками формы сукцинилацетона (SA).

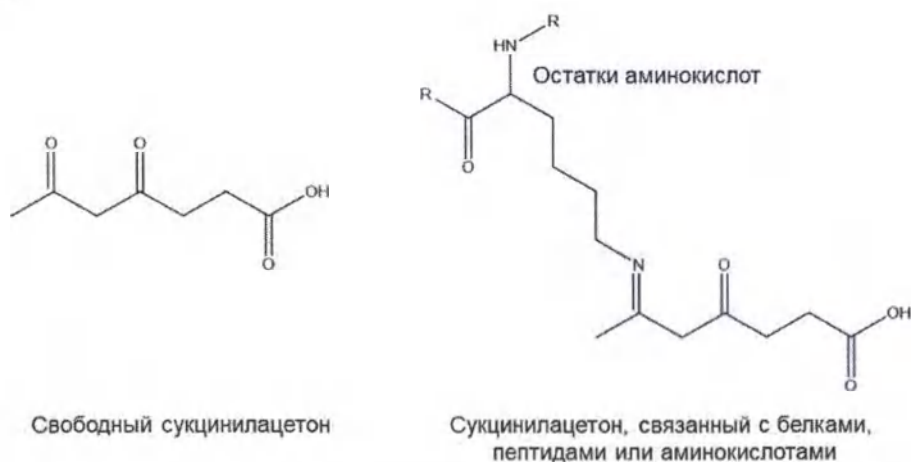


Рисунок 3. Дериватизация и экстракция сукцинилацетона (SA) опциональным раствором для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (3046-0010).

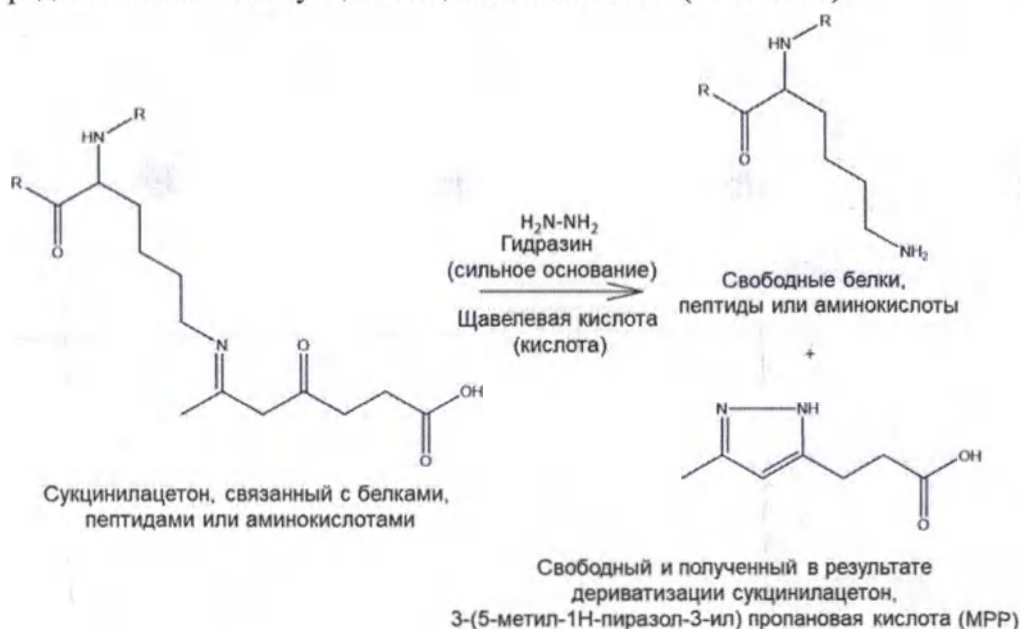


Таблица 1. Аналиты, выделяемые при помощи медицинского изделия «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)».

НАЗВАНИЕ ОПРЕДЕЛЯЕМОГО ВЕЩЕСТВА	СОКРАЩЕННОЕ НАЗВАНИЕ
Аминокислоты	
Аланин	Ala
Аргинин	Arg
Аргинин-янтарная кислота ^{1,3}	Asa
Цитруллин	Cit
Глутамин/лизин ^{2,3}	Gln\Lys
Глутаминовая кислота ³	Glu
Глицин	Gly
Лейцин/изолейцин/гидроксипролин ²	Leu\Ile\Pro-OH
Метионин	Met
Орнитин	Orn
Фенилаланин	Phe
Пролин	Pro
Тирозин	Tyr

Валин	Val
Карнитины	
Свободный карнитин	C0
Ацетилкарнитин	C2
Пропионилкарнитин	C3
Малонилкарнитин/3-гидрокси-бутирилкарнитин ²	C3DC\C4OH
Бутирилкарнитин	C4
Метилмалонил/3-гидрокси-изовалерилкарнитин ²	C4DC/C5OH
Изовалерилкарнитин	C5
Тиглилкарнитин	C5:1
Глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитин ²	C5DC\C6OH
Гексаноилкарнитин	C6
Адипилкарнитин	C6DC
Октаноилкарнитин	C8
Октеноилкарнитин	C8:1
Деканоилкарнитин	C10
Декеноилкарнитин	C10:1
Декадиеноилкарнитин	C10:2
Додеканоилкарнитин	C12
Додекеноилкарнитин	C12:1
Тетрадеканоилкарнитин (миристилкарнитин)	C14
Тетрадекеноилкарнитин	C14:1
Тетрадекадиеноилкарнитин	C14:2
3-гидрокси-тетрадеканоилкарнитин	C14OH
Гексадеканоилкарнитин (пальмитоилкарнитин)	C16
Гексадекеноилкарнитин	C16:1
3-гидрокси-гексадеканоилкарнитин	C16OH
3-гидрокси-гексадекеноилкарнитин\ гептадеканоилкарнитин ^{2,3}	C16:1OH\C17
Октадеканоилкарнитин (стероилкарнитин)	C18
Октадекеноилкарнитин (олеилкарнитин)	C18:1
Октадекадиеноилкарнитин(линолеилкарнитин)	C18:2
3-гидрокси-октадеканоилкарнитин	C18OH
3-гидрокси-октадекеноилкарнитин	C18:1OH
3-гидрокси-октадекадиеноилкарнитин ³	C18:2OH
Эйкозаноилкарнитин (арахидоилкарнитин) ³	C20
Докозаноилкарнитин (бегеноилкарнитин) ³	C22
Тетракозаноилкарнитин (лигноцероилкарнитин) ³	C24
Гексакозаноилкарнитин (церотоилкарнитин) ³	C26
Кетоны	
Сукцинилацетон ¹	SA
Нуклеозиды	
Аденозин ³	ADO
2'-деоксиаденозин ³	D-ADO
Лизофосфолипиды	
C20:0 лизофосфатидилхолин ³	C20:0-LPC
C22:0 лизофосфатидилхолин ³	C22:0-LPC
C24:0 лизофосфатидилхолин ³	C24:0-LPC
C26:0 лизофосфатидилхолин ³	C26:0-LPC

¹ Для измерения аргинин-янтарной кислоты и сукцинилацетона необходимо использовать «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» (3046-0010).

² Аналиты, указанные в этих строках, являются либо изомерами, либо изобарами, и различить их в рамках tandemного масс-спектрометрического эксперимента невозможно.

³ Для аналитов, указанных в этих строках, была проведена оценка случайной погрешности на образцах пациентов. Аналитическая эффективность в клинических испытаниях не оценивалась.

ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Для скрининга новорожденных рекомендуется брать кровь из пятки, нанося ее непосредственно на фильтровальную бумагу [28]. Если образец не помещается сразу же на фильтровальную бумагу (как того требует метод), то запрещается использовать пробирки или капиллярные трубки, содержащие ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) или цитраты.

Подходящее время забора образцов необходимо уточнять в местных нормативных документах.

Метод исследования сухих образцов крови требует профессиональных навыков их взятия, хранения и транспортировки. Техника забора проб подробно описана в стандартах и руководствах, например, в документе NBS01-A6 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [28]. В них также содержится рекомендация касательно временных рамок, в пределах которых должна быть взята кровь для проведения скрининга новорожденного. Рекомендация стандарта CLSI касается забора крови в течение 24 часов после рождения.

Информация, указанная на бланке для сбора проб, должна быть приведена в полном объеме. Некоторые лаборатории могут требовать наличия дополнительной информации на устройстве забора проб, в частности, был ли ребенок недоношен или переносен и если да, то на какой срок, является ли он или она одним из близнецов, а также информацию о питании, приеме антибиотиков или переливании крови. Минимальный объем информации необходимо уточнять в местных нормативных документах и организациях.

Образцы перед анализом следует хранить в условиях с низкой влажностью (относительная влажность, ОВ < 30%) при температуре окружающей среды (+18 °C ... +25 °C). Для длительного хранения образцов рекомендуются низкая влажность и более низкие температуры (заморозка при температуре -20 °C) [28]. Ретроспективный анализ хранящихся долгое время образцов, взятых у новорожденных, в некоторых случаях может дать ложноотрицательные или ложноположительные результаты ввиду потенциальной нестабильности отдельных аналитов в крови.

Таблица 2. Влияние срока, температуры и влажности хранения на исследуемые аналиты. Показана средняя стабильность шести образцов в дни 1, 5 и 14 по сравнению с концентрацией нулевого дня, исследуемых в четырех различных условиях.

Аналит	+4 °C в герметичном пакете с влагопоглотителем			+4 °C при условиях окружающей среды			+21 °C при условиях окружающей среды (ОВ 25-70%)			+35 °C, ОВ 80% при условиях окружающей среды		
	1 день	5 дней	14 дней	1 ден	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней
Ala	-1%	2%	5%	-4%	0.5%	0%	-1%	-2%	-0.5%	-2%	1%	2%
Arg	-1%	3%	6%	-4%	-5%	-1%	0%	1%	-4%	-15%	-31%	-41%
Asa	-4%	-3%	-10%	-5%	-6%	-10%	6%	-3%	-10%	-6%	-9%	-28%
Cit	-5%	1%	3%	-2%	-	-2%	-	-4%	-0.5%	-2%	-3%	-2%
Gln\Lys	-0.3%	4%	1%	-2%	3%	-5%	-1%	-	-8%	-18%	-53%	-79%
Gly	-2%	2%	6%	-3%	-	-2%	-3%	-5%	-2%	-7%	-8%	-12%

Аналит	+4 °С в герметичном пакете с влагопоглотителем			+4 °С при условиях окружающей среды			+21 °С при условиях окружающей среды (ОВ 25-70%)			+35 °С, ОВ 80% при условиях окружающей среды		
	1 день	5 дней	14 дней	1 ден	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней
Leu/Ile/Pro-	-1%	2%	4%	-3%	0.7%	-1%	-	-2%	-2%	-2%	-3%	-6%
Met	-1%	2%	3%	-4%	-2%	-6%	-2%	-5%	-8%	-24%	-47%	-69%
Orn	-0.2%	2%	6%	-1%	1%	0.3%	-	-5%	-4%	-	-3%	-7%
Phe	-1%	1%	3%	-3%	0.8%	-2%	-1%	-2%	-2%	-4%	-8%	-14%
Pro	-2%	1%	9%	-4%	0.4%	3%	-2%	-3%	5%	-3%	-1%	4%
Tyr	-2%	2%	7%	-3%	1%	3%	-2%	-2%	3%	-4%	-7%	-10%
Val	-2%	2%	9%	-3%	2%	4%	-1%	-3%	4%	-2%	-1%	3%
CO	-2%	4%	2%	-3%	2%	-2%	0.4%	2%	2%	12%	36%	53%
C2	-3%	2%	6%	-7%	1%	-0.1%	-2%	-6%	-6%	-20%	-50%	-79%
C3	-3%	-1%	5%	-4%	2%	-3%	-4%	-1%	-2%	-14%	-34%	-60%
C4	-1%	3%	7%	1%	0.9%	9%	6%	-1%	3%	-7%	-15%	-34%
C4DC/C5OH	-2%	1%	-0.1%	-5%	3%	-5%	-2%	-2%	-4%	-5%	-11%	-26%
C5	1%	5%	9%	-	4%	5%	3%	3%	7%	0.9%	2%	-1%
C5DC/C6OH	0%	7%	7%	-2%	-	7%	3%	2%	4%	-1%	-5%	-20%
C6	-2%	3%	2%	-	2%	3%	5%	2%	4%	-6%	-13%	-30%
C8	2%	2%	4%	0.7	0.6%	5%	5%	1%	0.3%	-2%	-	-8%
C10	1%	3%	5%	2%	2%	4%	4%	2%	0.9%	-2%	1%	-5%
C12	0.6%	0.1%	6%	-	2%	2%	3%	1%	1%	-3%	2%	-3%
C14	3%	2%	7%	-	2%	5%	6%	3%	4%	-	2%	-1%
C16	-0.3%	5%	8%	-2%	4%	1%	-	-1%	3%	-	-4%	-9%
C18	-0.7%	2%	4%	-5%	2%	-1%	-2%	-3%	0.1%	-4%	-7%	-13%
C18:1	-2%	1%	2%	-6%	0.6%	-5%	-4%	-5%	-4%	-8%	-12%	-20%
C18:2	-3%	0.8%	2%	-6%	1%	-7%	-5%	-3%	-5%	-12%	-14%	-24%
C26	0.5%	2%	0.7%	-	-	-6%	1%	-3%	-0.6%	-1%	-4%	-8%
SA	2%	4%	11%	-4%	-20%	-41%	-2%	-14%	-22%	-46%	-67%	-75%
ADO	-0.9%	1.6%	4%	-	4%	1%	4%	-1%	3%	59%	250	490
C26:0-LPC	0.6%	2.9%	-2%	-2%	-4%	-8%	-1%	-6%	-10%	-13%	-19%	-15%

Образцы можно хранить в герметичном пакете с влагопоглотителем не более 5 дней при температуре от +2 °С до +8 °С и относительной влажности не более 30%.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Более подробную информацию об эксплуатации и обслуживании масс-спектрометра см. в руководстве пользователя «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением tandemной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Примечание: используйте восстановленные Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards), входящие в состав «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010), сразу же для приготовления рабочего экстракционного раствора (EWS).

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) можно

предварительно выбить в лунки микропланшета за 2 часа до добавления рабочего экстракционного раствора (EWS). После добавления раствора EWS в лунки с выбитыми дисками образцов и контролей полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в автоматическом пробоотборнике системы tandemной масс-спектрометрии в течение 35 часов в случае системы QSight 225MD при температуре окружающей среды (+18 °C ... +25 °C).

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Применять совместно с «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010) и «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» (кат. № 3046-0010) (при необходимости).

Применять в соответствии с указаниями, содержащимися в инструкции по применению «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010).

Подготовка реагентов:

1. Восстановление внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и приготовление рабочего экстракционного раствора (EWS):

а) Перед использованием необходимо убедиться, что температура внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards), экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) и раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) была доведена до комнатной (от +18 °C до +25 °C).

б) Добавить во флакон с внутренними стандартами NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) 1.4 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) и плотно закрыть крышку. Тщательно перемешивать флакон в горизонтальном положении в течение 60-70 минут, а затем обрабатывать в ультразвуковой ванне в течение 3 минут при температуре +35 °C.

с) Примечание: в случае анализа на SA и Asa раствор EWS готовится следующим образом. Перенести 126 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) в измерительный цилиндр и вылить в стеклянный лабораторный флакон объемом 250 мл с закручивающейся крышкой. Пипетировать 2.6 мл раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) и 1.3 мл восстановленных внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) в стеклянный лабораторный флакон, содержащий Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution). Тщательно смешать раствор, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

В результате образуется раствор EWS, содержащий внутренние стандарты аминокислот, ацилкарнитинов, сукцинилацетона, нуклеозидов и лизофосфолипидов.

д) Примечание: в случае анализа, отличного от SA и Asa, раствор EWS готовится следующим образом.

Перенести 129 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) в измерительный цилиндр и вылить в стеклянный лабораторный флакон объемом 250 мл с закручивающейся крышкой. Пипетировать 1.3 мл восстановленных внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) в стеклянный лабораторный флакон, содержащий Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution). Тщательно смешать раствор, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

В результате образуется раствор EWS, содержащий внутренние стандарты аминокислот, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов.

е) Рабочий экстракционный раствор стабилен в течение 2 недель. Когда раствор не используется, храните его в защищенном от света стеклянном лабораторном флаконе с закручивающейся крышкой при температуре от +2 °C до +8 °C.

ф) Перед использованием доведите раствор EWS до комнатной температуры (от +18 °C до +25 °C) и тщательно перемешайте. Не допускайте контакта раствора с закручивающейся

крышкой. После использования незамедлительно охладите контейнер с раствором EWS до температуры от +2 °C до +8 °C.

2. Убедитесь в том, что температура упаковки контролей низкого, высокого уровней NeoBase 2 была доведена до комнатной (от +18 °C до +25 °C) за 30 минут до вскрытия упаковки.

Процедура анализа

1. Выбить диски фильтровальной бумаги из высушенных пятен крови с помощью автоматического или ручного панчера и поместить их в лунки микропланшета, входящего в комплект набора. Диаметр диска должен быть приблизительно 3.2 мм (1/8 дюйм). В каждую ячейку помещается только один диск. Рекомендуется использовать первые две лунки каждого планшета только для раствора EWS (добавляя в них только рабочий экстракционный раствор), что позволяет достичь синхронизации системы доставки образцов и масс-спектрометра. Рекомендуемая карта заполнения лунок планшета приведена на рис. 4.

Примечание: Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) и образцы можно предварительно выбить в лунки микропланшета за 2 часа до добавления рабочего экстракционного раствора (EWS).

Рисунок 4. Рекомендуемая карта заполнения планшета.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	EWS	EWS	LC	HC	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 6	Sample 7	Sample 8
B	Sample 9	Sample 10	Sample 11	Sample 12	Sample 13	Sample 14	Sample 15	Sample 16	Sample 17	Sample 18	Sample 19	Sample 20
C	Sample 21	Sample 22	Sample 23	Sample 24	Sample 25	Sample 26	Sample 27	Sample 28	Sample 29	Sample 30	Sample 31	Sample 32
D	Sample 33	Sample 34	Sample 35	Sample 36	Sample 37	Sample 38	Sample 39	Sample 40	Sample 41	Sample 42	Sample 43	Sample 44
E	Sample 45	Sample 46	Sample 47	Sample 48	Sample 49	Sample 50	Sample 51	Sample 52	Sample 53	Sample 54	Sample 55	Sample 56
F	Sample 57	Sample 58	Sample 59	Sample 60	Sample 61	Sample 62	Sample 63	Sample 64	Sample 65	Sample 66	Sample 67	Sample 68
G	Sample 69	Sample 70	Sample 71	Sample 72	Sample 73	Sample 74	Sample 75	Sample 76	Sample 77	Sample 78	Sample 79	Sample 80
H	Sample 81	Sample 82	Sample 83	Sample 84	Sample 85	Sample 86	Sample 87	Sample 88	Sample 89	Sample 90	LC	HC

EWS — рабочий экстракционный раствор, LC — контроли низкого уровня «NeoBase 2 Controls Low», HC — контроли высокого уровня «NeoBase 2 Controls High», Sample — Образец.

2. С помощью обратного пипетирования добавить 125 мкл раствора EWS в каждую лунку с диском из фильтровальной бумаги. Накрыть планшет клеящейся пленкой, обеспечив достаточно хорошую герметичность, чтобы свести к минимуму испарение.

3. Сразу же после того, как планшет будет накрыт пленкой, поместить его в инкубатор/встряхиватель и встряхивать при температуре +45 °C в течение 30 минут. Скорость вращения при встряхивании планшета может составлять от 650 до 750 об/мин.

4. Чтобы избежать конденсации растворителя на поверхности крышки планшета, осторожно снять клеящуюся пленку с планшета сразу после инкубации.

5. Перенести 100 мкл из содержимого каждой лунки на другой микропланшет как можно скорее и накрыть микропланшет клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение раствора.

6. Инкубировать в течение 60 минут при комнатной температуре между этапом переноса и первым количественным определением, чтобы обеспечить полную дериватизацию

экстрагированного сукцинилацетона. Во время этого этапа можно производить ежедневное техническое обслуживание и настройку прибора.

Примечание: если анализ содержания SA и Asa не проводится, данный этап можно пропустить.

7. Поместить накрытый планшет в автоматический пробоотборник.

Примечание: полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в автоматическом пробоотборнике системы tandemной масс-спектрометрии в течение 35 часов в случае системы QSight 225MD при температуре окружающей среды (+18 °C ... 25 °C).

8. Чтобы начать анализ, необходимо запустить рабочую программу tandemной масс-спектрометрической системы, создать рабочие списки и использовать надлежащий метод регистрации данных. Более подробную информацию см. в руководстве пользователя системы tandemной масс-спектрометрии.

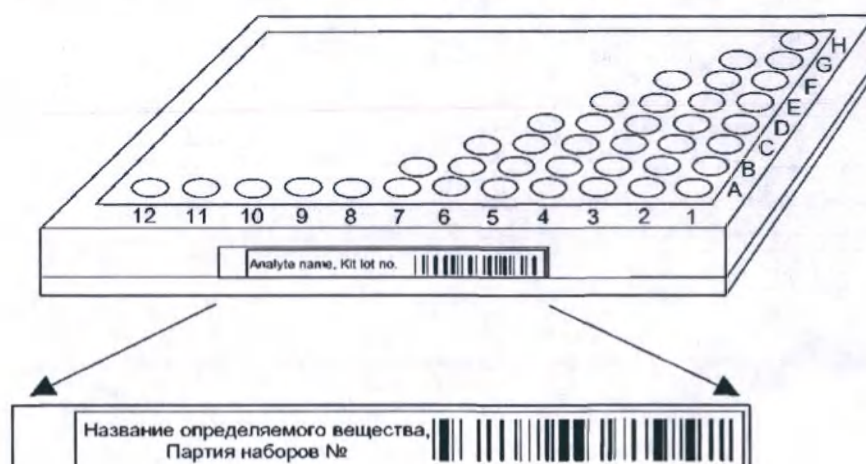
Примечание: убедитесь, что позиции планшета в автоматическом пробоотборнике соответствуют рабочим спискам.

9. Утилизировать планшет после использования в соответствии с местными правилами.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТИКЕТОК СО ШТРИХКОДАМИ

Этикетки со штрихкодами, входящие в комплект набора, разработаны таким образом, что их можно сканировать, связывая определенный рабочий список с каждым отдельным планшетом. Ярлык со штрихкодом можно наклеивать на любую боковую поверхность планшета (рис. 5).

Рисунок 5.



ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ

1. Для успешного применения изделия необходимо тщательно изучить инструкцию по применению и руководство пользователя системы скрининга методом tandemной масс-спектрометрии. Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High), входящие в состав «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010), предназначены для комплексного использования, как указано в Сертификате контроля качества партии. Не смешивайте идентичные реагенты из разных партий. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.

2. До проведения анализа квалифицированный персонал Wallac Oy (Валлак Оу) должен подготовить необходимые приборы и выбрать подходящий метод.

3. Следует использовать точные концентрации, которые указаны в Сертификате контроля качества для каждой партии внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards).

4. Настройка файлов регистрации данных должна осуществляться только квалифицированным специалистом.

5. Любые отклонения от процедуры анализа могут негативно повлиять на результат.

6. Результаты анализа с применением набора NeoBase 2 были проверены при условии

использования специальных микропланшетов и покровных пленок для планшетов из «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010). Запрещалось использовать другие изделия. В ходе анализа необходимо соблюдать осторожность при использовании посуды и инструментов из пластмассы. Пластификаторы могут выщелачиваться в экстрагированный образец. Если используется пластиковая посуда и инструменты, не поставляемые в комплекте (например, наконечники пипеток и пробирки Falcon), убедитесь, что изделия совместимы с ацетонитрилом и метанолом и не мешают анализу NeoBase 2.

7. Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers), используемые для накрывания микропланшета, необходимо плотно закреплять на поверхности микропланшета, чтобы свести к минимуму испарение. Во избежание разливания образца клеящуюся пленку необходимо снимать с планшета осторожно.

8. Растворы, которые уже вылиты из флаконов с реагентами, повторно использовать не следует.

9. Убедитесь, что во всех лунках микропланшетов есть диск из фильтровальной бумаги после выбивания образца.

10. Обращайтесь с планшетами аккуратно, чтобы диски не выскочили из лунок. Избегайте резкого опускания планшетов и проявляйте осторожность, чтобы их не ударить.

11. Параметры промывки системы QSight 225MD: 100 мкл промывочных растворов 1 и 2 для шприцев, а затем промывочные растворы 1 и 2 для промывочных портов системы. Следует активировать промывку статорной установки.

12. Параметры температуры для автоматического пробоотборника в системе QSight 225MD составляют +20 °C.

13. Надевайте перчатки во время выбивания сухих пятен с образцами крови. Рекомендуется использовать нитрильные перчатки.

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концентрации рассчитываются путем сравнения величины интенсивности аналита с величиной интенсивности внутренних стандартов, умноженных на концентрацию внутреннего стандарта и относительный коэффициент (RRF). RRF – относительный коэффициент (relative response factor), который определяется в процессе валидации системы методистом уполномоченного представителя производителя. RRF можно использовать для выравнивания параметров систем tandemной масс-спектрометрии в пределах лаборатории или между лабораториями.

В состав «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением tandemной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии» входит Программное обеспечение QSight Simplicity 3Q MD для вычисления величин концентрации отдельных аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов, а также программы для расчета величин соотношения их концентраций.

Мониторинг кривых TIC

Чтобы удостовериться в бесперебойной работе системы tandemной масс-спектрометрии во время отдельных инъекций образца требуется следить за профилями общей ионной хроматограммы (TIC) и уровнями интенсивности внутренних стандартов на протяжении выполнения анализа. Для этой процедуры ожидаемую форму TIC следует проверять в соответствии с руководством NBS04 [29], а сигнал для внутреннего стандарта должен быть в диапазоне, рекомендованном техническим персоналом Wallace Oy (Валлак Оу) во время установки аппарата или постановки набора. Если форма TIC неприемлема или результаты анализа внутренних стандартов выходят за допустимые пределы, анализ образца в этой лунке следует повторить.

Контроль качества

Анализы контролей пятен крови верхнего и нижнего уровней, входящих в состав «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010), необходимо выполнять двойной серией на каждом планшете (рекомендуемую карту планшета см. на рис. 4). Контрольные образцы должны проверяться таким же образом, как и исследуемые. Средние значения и одно стандартное отклонение (CO) по каждому определяемому веществу в каждом из двух контролей указаны в Сертификате контроля качества партии. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и приемлемый диапазон. Установленное среднее значение должно быть в пределах ± 3 стандартных отклонений значений, указанных в Сертификате контроля качества партии. Проверьте согласованность с соответствующими местными и федеральными нормативными документами.

Мы также рекомендуем лабораториям участвовать в программах независимой оценки качества.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Аналитическая система, включающая «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», является инструментом скринингового лабораторного анализа и не может использоваться в качестве подтверждающего или пренатального тестирования. Как и в случае других скрининговых анализов *in vitro*, данные, полученные с использованием этого медицинского изделия, должны использоваться как дополнение к данным, полученным с использованием других закрепленных в медицинской практике методик, а интерпретацию результатов осуществлять с учетом других клинических данных, имеющихся у врача. Для подтверждения предполагаемых нарушений в профилях концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов должна применяться соответствующая диагностическая методика. Пользователи медицинского изделия должны соблюдать методические и нормативные указания соответствующей страны/региона в отношении дальнейшего ведения ребенка и анализов в рамках подтверждения предполагаемого нарушения.

Медицинское изделие не предназначено для скрининга на предмет редких или недавно обнаруженных нарушений процесса обмена веществ, чьи индикативные биохимические маркеры не включены в список в таблице 1.

Если анализ NeoBase 2 выполняется без раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) и этапа инкубации, концентрации SA и Asa не измеряются.

Следует обратить внимание на то, что ретроспективный анализ образцов новорожденных, хранящихся долгое время, может дать ложноотрицательные результаты ввиду потенциально нестабильной природы отдельных анализируемых веществ.

Ниже приведены причины неправильного результата:

- образец неравномерно пропитался кровью
- диск пробы вырезан слишком близко к краю пятна крови
- ненадлежащий сбор образцов, например чрезмерное сдавливание места прокола, может вызвать гемолиз или примешивание к образцу тканевой жидкости. Расслоение последовательных капель крови в образце может исказить результаты измерений.
- ненадлежащее высушивание образцов, например нагревание или наложение устройств для сбора образцов в процессе высушивания
- сырость и влага или воздействие прямых солнечных лучей недопустимы для сухих образцов крови. Образцы и контроли можно предварительно выбить на микропланшеты за 2 часа до добавления раствора EWS.
- отсутствие элюирования крови из образца в связи с его повреждением
- загрязнение пятна крови на фильтровальной бумаге, например фекалиями, мочой и питательной смесью [30]
- дезинфицирующие средства, такие как спиртовые тампоны с бензокаином или

лидокаином для обезболивания, используемые для вытирания пятки новорожденного при отборе образца, могут мешать анализу аналитов. Кроме того, избегайте использования других дезинфицирующих средств (например, гексахлорфена или повидон-йода или эквивалентных имеющихся в продаже продуктов) [28]

- на интерпретацию полученных значений могут влиять такие переменные, как гематокрит, недоношенность, преждевременные роды, заболевания матери, лекарственные средства и полное парентеральное питание [29,31]. В концентрациях аминокислот, ацилкарнитинов и свободных карнитинов отмечаются возрастные вариации [32-34].

- Было обнаружено, что общий гемоглобин выше 217 г/л оказывает негативное влияние на анализ путем снижения измеряемой концентрации C26:0-LPC. Это может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на ХАЛД.

- Образцы цельной капиллярной крови, взятые у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенные на фильтрованной бумаге (DBS-dried blood spots) не подлежат длительному хранению (см. раздел «ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ»).

Регистрация результатов

Диапазон измерений для аналитической системы, включающей «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», с использованием системы QSight 225MD представлен в сводном виде в табл. 3.

Таблица 3. Сводные диапазоны измерений, определенные для аналитической системы, включающей «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», с использованием системы QSight 225MD.

Анализируемое вещество	QSight 225MD Диапазон измерений (мкмоль/л)
Ala	3.66 - 1450
Arg	7.48 - 359
Asa	0.16 - 67.2
Cit	2.63 - 1040
Gln\Lys	6.31 - 2450
Glu	6.31 - 2450
Gly	8.61 - 2070
Leu\Ile\Pro-OH	0.40 - 1430
Met	1.56 - 802
Orn	1.83 - 807
Phe	0.29 - 1500
Pro	0.34 - 1240
Tyr	1.84 - 1270
Val	0.84 - 1130
CO	0.18 - 407
C2	0.04 - 147
C3	0.02 - 64.2
C3DC\C4OH	0.01 - 11.3
C4	0.01 - 11.3
C4DC\C5OH	0.01 - 17.8
C5	0.01 - 17.8
C5:1	0.01 - 17.8
C5DC\C6OH	0.04 - 7.30
C6	0.03 - 7.99
C6DC	0.04 - 7.30
C8	0.01 - 41.2
C8:1	0.01 - 41.2

Анализируемое вещество	QSight 225MD Диапазон измерений (мкмоль/л)
C10	0.01 - 7.24
C10:1	0.01 - 7.24
C10:2	0.01 - 7.24
C12	0.01 - 10.3
C12:1	0.01 - 10.3
C14	0.01 - 9.45
C14:1	0.01 - 9.45
C14:2	0.01 - 9.45
C14OH	0.01 - 9.45
C16	0.02 - 46.7
C16:1	0.02 - 46.7
C16OH	0.02 - 46.7
C16:1OH/C17	0.02 - 46.7
C18	0.01 - 12.8
C18:1	0.01 - 12.8
C18:2	0.01 - 12.8
C18OH	0.01 - 12.8
C18:1OH	0.01 - 12.8
C18:2OH	0.01 - 12.8
C20	0.01 - 4.62
C22	0.01 - 4.62
C24	0.01 - 4.62
C26	0.01 - 4.62
SA	0.24 - 88.2
ADO	0.07 - 41.3
D-ADO	0.07 - 41.3
C20:0-LPC	0.14 - 7.08
C22:0-LPC	0.14 - 7.08
C24:0-LPC	0.14 - 7.08
C26:0-LPC	0.14 - 7.08

Образцы, которые дают искомые значения показателей ниже диапазона измерения, не рекомендуется считать точными, но, если используется низкий пограничный уровень отсечки значений (cut-off), образец следует считать предположительно положительным в отношении исследуемого врожденного дефекта метаболизма.

Образцы, которые дают искомые значения показателей выше диапазона измерения, не рекомендуется считать точными, но, если используется высокий пограничный уровень отсечки значений (cut-off), образец следует считать предположительно положительным в отношении врожденного дефекта метаболизма.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ⁵И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определение потенциально положительных результатов исследования на метаболические нарушения у новорожденных основано на использовании пограничных значений, которые различаются у потенциально положительного и потенциально отрицательного результата.

Учтите, что значения, приведенные в этом разделе, являются приблизительными и каждая лаборатория должна установить свои собственные контрольные диапазоны и пограничные значения.

ПРИМЕЧАНИЕ. Нельзя устанавливать пограничные значения доверительного диапазона на основании данных, собранных в другом месте или с помощью каких-либо иных продуктов, кроме «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase

2 Non-derivatized MSMS kit)), (кат. № 3044-0010).

Аналитическую систему, включающую «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», испытывали в лаборатории, которая специализируется на выполнении скрининга, путем измерения концентрации аналитов с помощью масс-спектрометрической системы скрининга QSight 225MD. Используя данные, полученные с использованием стандартных скрининговых образцов новорожденных, пограничные значения доверительного интервала для аналитов были определены путем расчета концентрации аналитов, соответствующих 1-му, 99-му и 99.5-му процентилям. Проценты и описательные значения, рассчитанные на основе результатов для 1902 стандартных скрининговых образцов, приведены ниже в таблице 4.

Значения, приведенные в этой таблице, относятся только к данному исследованию.

Таблица 4. Описательная статистика исследования с использованием масс-спектрометрической системы QSight 225MD (n = 1902).

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Проценты		
			1-й	99-й	99.5-й
Ala	285	269	141	578	741
Arg	11.6	9.88	2.05 ¹	36.7	49.8
Asa	0.28	0.27	0.12 ¹	0.54	0.59
Cit	14.7	14.0	6.45	29.9	36.3
Gln\Lys	788	772	457	1270	1330
Glu	291	283	149	502	515
Gly	565	551	304	1010	1080
Leu\Ile\Pro-OH	108	102	60.9	222	266
Met	22.3	21.6	11.7	40.1	44.4
Orn	85.0	78.2	39.6	194	211
Phe	55.5	53.8	35.5	94.5	103
Pro	150	145	89.8	268	305
Tyr	93.9	87.0	40.4	211	241
Val	106	100	57.0	221	247
CO	19.8	18.3	7.89	48.6	53.4
C2	24.1	22.9	10.6	49.5	55.7
C3	2.46	2.24	0.95	5.76	7.35
C3DC\C4OH	0.20	0.19	0.07	0.39	0.41
C4	0.24	0.21	0.10	0.70	0.81
C4DC\C5OH	0.26	0.24	0.12	0.50	0.59
C5	0.10	0.09	0.04	0.28	0.33
C5:1	0.01 ¹	0.01 ¹	0.00 ¹	0.02	0.02
C5DC\C6OH	0.11	0.11	0.05	0.23	0.26
C6	0.05	0.05	0.02 ¹	0.11	0.12
C6DC	0.06	0.06	0.02 ¹	0.15	0.15
C8	0.06	0.06	0.02	0.14	0.15
C8:1	0.09	0.08	0.03	0.22	0.25
C10	0.10	0.09	0.02	0.24	0.27
C10:1	0.04	0.04	0.02	0.08	0.08
C10:2	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C12	0.12	0.11	0.02	0.29	0.33
C12:1	0.10	0.09	0.02	0.27	0.30
C14	0.25	0.24	0.10	0.52	0.55
C14:1	0.14	0.13	0.04	0.37	0.42
C14:2	0.03	0.02	0.01	0.06	0.06

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Процентили		
			1-й	99-й	99.5-й
C14OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.04	0.05
C16	4.12	3.99	1.75	7.87	8.34
C16:1	0.29	0.28	0.09	0.54	0.57
C16OH	0.03	0.03	0.01 ¹	0.06	0.07
C16:1OH\C17	0.05	0.05	0.03	0.10	0.12
C18	0.94	0.91	0.45	1.81	2.00
C18:1	1.29	1.26	0.58	2.38	2.50
C18:2	0.17	0.15	0.06	0.47	0.55
C18OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.03	0.03
C18:1OH	0.02	0.02	0.01	0.04	0.05
C18:2OH	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
C20	0.02	0.02	0.01	0.05	0.06
C22	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.01
C24	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C26	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.02
SA	0.22 ¹	0.21 ¹	0.09 ¹	0.44	0.47
ADO	0.56	0.52	0.21	1.30	1.55
D-ADO	0.02 ¹	0.02 ¹	0.01 ¹	0.04 ¹	0.05 ¹
C20:0-LPC	0.14	0.14	0.06 ¹	0.26	0.30
C22:0-LPC	0.18	0.17	0.07 ¹	0.36	0.38
C24:0-LPC	0.48	0.47	0.24	0.79	0.84
C26:0-LPC	0.30	0.29	0.13	0.56	0.58

¹ Значение находится вне диапазона измерений и не может считаться точным (см. раздел «Регистрация результатов»).

Если используется нижний пограничный уровень значений доверительного интервала, то образцы, при скрининге которых установлены значения ниже пограничного уровня, должны расцениваться как потенциально положительные в отношении исследуемого врожденного дефекта метаболизма и немедленно подвергаться повторному анализу и/или должны быть подтверждены диагностической тестовой процедурой.

Если используется верхний пограничный уровень значений доверительного интервала, то образцы, при скрининге которых установлены значения выше пограничного уровня, должны расцениваться как потенциально положительные в отношении исследуемого врожденного дефекта метаболизма и немедленно подвергаться повторному анализу и/или должны быть подтверждены диагностической тестовой процедурой.

Аналитическая система, включающая «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», представляет собой количественный метод профилирования метаболических нарушений. По определению первичные маркеры представляют собой аналиты, которые всегда отклоняются от нормы (выше или ниже, в зависимости от нарушения) при наличии определенного нарушения. Вторичные маркеры могут быть либо аналитами, которые часто являются отклоняющимися от нормы при определенном нарушении, либо соотношениями аналитов, которые будут отклоняться от нормы, если их относительная концентрация изменится вследствие определенного метаболического блока. Эти вторичные маркеры могут помочь выявлять нарушения, для которых первичный маркер может иметь пограничное значение [29].

Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (RUSP) представляет собой список нарушений, рекомендованных Секретарем Департамента здравоохранения и социальных служб (HHS) для применения персоналом лабораторий в рамках программ всеобщего скрининга новорожденных (NBS). Нарушения в панели RUSP выбраны на основе данных, подтверждающих потенциальную выгоду от проведения скрининга, способности персонала

лабораторий выполнять скрининг нарушений и наличия эффективных методов лечения. Американская академия педиатрии (AAP) идентифицирует первичные маркеры для основных и вторичных нарушений RUSP [35], а Американский колледж медицинской генетики (ACMG) опубликовал алгоритмы скрининга новорожденных [36]. В руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом тандемной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание) [29] перечислены первичные и вторичные маркеры и их соотношения, связанные с нарушениями обмена веществ.

Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностики *in vitro*.
- Растворитель проточной системы HEO MC/MC (Neo MSMS Flow Solvent) представляет собой легковоспламеняющееся вещество. Вредно при вдыхании, при контакте с кожей и при проглатывании. Вызывает сильное раздражение глаз. В случае контакта или случайного пролития промойте большим количеством воды и обратитесь за медицинской помощью. Не выливать в канализацию.
- Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) представляет собой легковоспламеняющееся вещество. Токсично при вдыхании, при контакте с кожей и при проглатывании. Обращаться с особой осторожностью. Использовать только в химическом вытяжном шкафу. Надевать соответствующую защитную спецодежду, перчатки и средства защиты глаз. В случае контакта, при несчастном случае и плохом самочувствии следует немедленно промыть пораженный участок большим количеством воды и сразу же обратиться за медицинской помощью (при возможности показать этикетку). Не выливать в канализацию.
- В отношении Растворителя проточной системы HEO MC/MC (Neo MSMS Flow Solvent) и Экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) необходимо соблюдать требования нормативных актов соответствующей страны/региона по обращению с опасными отходами и их утилизации.
- Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.
- Применять набор по назначению в соответствии с данной инструкцией. Отклонение от прописанных процедур и порядка действий может привести к получению недостоверных результатов исследования.
- Повышенная или пониженная температура (за пределами рекомендуемых эксплуатационных характеристик) может неблагоприятно повлиять на эффективность работы данного набора.
- Запрещено смешивать реагенты из разных партий.
- Не использовать набор, если нарушена внутренняя упаковка или внешний вид реагентов не соответствует описанию.
- Не использовать растворы, если не соблюдались условия транспортирования и хранения согласно инструкции. Нарушения условий хранения компонентов могут неблагоприятно повлиять на работу растворов.
- Не использовать растворы после истечения срока годности.
- **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**
- Использовать защитную одежду. Все операции проводить только в одноразовых неопудренных перчатках для исключения контакта с организмом человека.
- Не есть, не пить и не курить в процессе использования. Избегать вдыхания паров, контакта реагентов с кожей, глазами и слизистой оболочкой. Не глотать.

ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**Официальный производитель:**

Wallac Oy (Валлак Ою)
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland
(Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия)
Тел: 358-(0)2-267 8111
Факс: 358-(0)2-267 8357

Уполномоченный представитель в Российской Федерации:

Акционерное общество «ПРИБОРЫ»
109028, г. Москва, Певческий переулок, дом 4, строение 1, помещение I, комната 10
Телефон/факс: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92
Адрес электронной почты: info@pribori.com

Тип анализируемого образца

Образцы цельной капиллярной крови, взятые у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенные на фильтрованной бумаге (DBS-dried blood spots).

Описание назначения

«Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)» используются совместно с «Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» и «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» (при необходимости) для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов.

Описание принадлежностей и других изделий, включая медицинские изделия, которые предназначены для использования в сочетании с медицинским изделием для диагностики *in vitro*

Необходимые, но не предоставляемые материалы:

Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 представляет собой часть комплексной системы реактивов и приборов для скрининга новорожденных. Для системы требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов:

1. «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением тандемной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии»;
2. «Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»;
3. «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)»;
4. Панчер для выбивания из фильтровальной бумаги дисков диаметром 3.2 мм (1/8 дюйма) [например, Прибор для выбивания бумажных дисков с образцами крови (Wallac DBS Puncher) с головками диаметром 3,2 мм, 4,7 мм, 6 мм (кат. № 1296-071), РУ № ФСЗ 2010/06208 от 05.02.2010, Устройство для выбивания образцов крови «Panthera-Puncher 9» с принадлежностями (кат. № 2081-0010), РУ № РЗН 2014/1839 от 01.08.2014];
5. Инкубируемый шейкер, зарегистрированный в установленном порядке в Российской Федерации, например, Инкубатор - шейкер "ТриНест" для лабораторной диагностики *in vitro* (TriNEST Incubator Shaker) (кат. № 1296-0050), РУ №ФСЗ 2010/07445 от 20.07.2010;
6. Программное обеспечение QSight Simplicity 3Q MD.

Кроме того, необходимы:

- Дозатор (30-300 мкл);

- Наконечники для дозатора;
- Дозаторы или мерные цилиндры для измерения миллилитровых объемов жидкостей и реагентов;
- Смеситель для восстановления внутренних стандартов NeoBase 2 (например, лабораторная качалка или встряхиватель);
- Ультразвуковая баня с подогревом;
- Ёмкости для реагентов;
- Химический вытяжной шкаф;
- Тест-бланки из фильтровальной бумаги, соответствующие применимым местным нормам;
- Ацетонитрил для ЖХ-МС;
- Метанол для ЖХ-МС;
- Реагентная вода для клинических лабораторий (РВКЛ, согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)) или аналогичная деионизированная вода;
- Влагопоглощающие пакеты, содержащие приблизительно 2 г силикагеля.

Принцип калибровки

Данное изделие не подлежит калибровке.

Популяционные и демографические аспекты применения

Данное медицинское изделие используется для диагностики *in vitro*, для диагностики у новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.

Проводят анализ лица старше 18 лет, со средним профессиональным и высшим медицинским и биологическим образованием.

Потенциальный пользователь

Медицинское изделие создано исключительно для профессионального применения, не предназначено для самодиагностики.

Медицинское изделие могут использовать специалисты в области клинической лабораторной диагностики.

Конкретизация профессионального уровня потенциальных пользователей

Медицинское изделие могут применять врачи клинической лабораторной диагностики, медицинские лабораторные техники (фельдшер, лаборант), биологи клинической лабораторной диагностики.

Область применения

Клиническая лабораторная диагностика.

Показания к применению

Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) предназначены для применения вместе с набором для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) (кат. №3044-0010) для экстракции целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) из образцов цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, и переноса аналитов в систему масс-спектрометра.

Только для профессионального применения.

Для диагностики *in vitro*.

Противопоказания

Противопоказаний к применению медицинского изделия для диагностики *in vitro* не выявлено.

Ожидаемые и прогнозируемые побочные действия, связанные с использованием медицинского изделия по назначению

Побочных действий при применении медицинского изделия для диагностики *in vitro* не выявлено.

Остаточные риски, противопоказания, ожидаемые и предсказуемые побочные эффекты, связанные с применением медицинского изделия по назначению, определенному производителем

Результаты процесса управления рисками показывают, что общий остаточный риск медицинского изделия является приемлемым, приняты соответствующие меры для получения производственной и постпроизводственной информации.

Срок хранения и срок годности

Срок хранения «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)»: 12 месяцев.

Срок годности «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)» составляет 12 месяцев.

Срок годности после вскрытия первичной упаковки «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)» составляет 4 недели.

Условия хранения и эксплуатации

- Рабочая температура: от +18°C до +25°C (комнатная температура).
- Температура хранения: от +2°C до +30°C.
- Относительная влажность (RH): от 20 до 80% без конденсации.
- Давление: атмосферное.

Хранить в защищенном от света месте.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Невскрытый Растворитель проточной системы HEO MC/MC (Neo MSMS Flow Solvent) стабилен при температуре от +2 °C до +30 °C до истечения срока годности (12 месяцев).

Беречь от воздействия тепла и света.

После вскрытия упаковки и установки бутылки в держатель системы тандемной масс-спектрометрии совместно с патрубками впускного фильтра и защитной крышкой, Растворитель проточной системы HEO MC/MC (Neo MSMS Flow Solvent) можно использовать в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +30 °C. Беречь от воздействия тепла и света.

Невскрытый Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) стабилен при температуре от +2 °C до +30 °C до истечения срока годности (12 месяцев).

После вскрытия упаковки Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) может быть использован в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +30 °C в темном месте. Во время процедуры анализа Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) можно держать на свету, однако его следует вернуть на хранение в темное место после завершения процедуры.

Хранение образцов

Известно, что большая часть аминокислот и ацилкарнитинов относительно стабильны, если высушенные образцы крови хранятся при более низких температурах в условиях низкой влажности. Хранение образцов в условиях повышенной температуры и влажности увеличивает риски ложноотрицательных результатов скрининга, особенно для аналитов Met, SA, Gln, C0, C2 и C3.

При хранении образцов следуйте требованиям принятых федеральных, государственных или локальных нормативных документов. Рекомендуется хранить образцы в герметичном пакете с влагопоглотителем не более 5 дней при температуре от +2 °C до +8 °C и относительной

влажности не более 30%.

Стабильность компонентов

Невскрытый Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent) стабилен при температуре от +2 °С до +30 °С до истечения срока годности (12 месяцев).

Беречь от воздействия тепла и света.

После вскрытия упаковки и установки бутылки в держатель системы tandemной масс-спектрометрии совместно с патрубками впускного фильтра и защитной крышкой, Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent) можно использовать в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °С до +30 °С. Беречь от воздействия тепла и света.

Невскрытый Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) стабилен при температуре от +2 °С до +30 °С до истечения срока годности (12 месяцев).

После вскрытия упаковки Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) может быть использован в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °С до +30 °С в темном месте. Во время процедуры анализа Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) можно держать на свету, однако его следует вернуть на хранение в темное место после завершения процедуры.

Стабильность образцов

Известно, что большая часть аминокислот и ацилкарнитинов относительно стабильны, если высушенные образцы крови хранятся при более низких температурах в условиях низкой влажности. Хранение образцов в условиях повышенной температуры и влажности увеличивает риски ложноотрицательных результатов скрининга, особенно для аналитов Met, SA, Gln, C0, C2 и C3.

При хранении образцов следуйте требованиям принятых федеральных, государственных или локальных нормативных документов. Рекомендуется хранить образцы в герметичном пакете с влагопоглотителем не более 5 дней при температуре от +2 °С до +8 °С и относительной влажности не более 30%.

Габариты медицинского изделия и его упаковки

Таблица 3. Габариты медицинского изделия NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions и его упаковки

Наименование	Технические характеристики
Коробка «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)»	Длина: 21,0 см ±5% Ширина: 21,0 см ±5% Высота: 29,0 см ±5% Масса брутто: 2599,0 г ±5%
Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent) (800 мл) – 1 флакон	Масса: 1254,0 г ±5% Диаметр флакона: 10,0 см ±5% Высота: 23,0 см ±5%
Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) (360 мл) – 1 флакон	Масса: 695,0 г ±5% Диаметр флакона: 8,5 см ±5% Высота: 18,0 см ±5%

Макеты этикеток

Этикетки на вторичной упаковке

Этикетка 1 на лицевой стороне коробки:

NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions

REF 3045-0010

PN Packing number: 1066666601

Kit insert version: 1

LOT 666666

 2001-01-01





(01)06430000000000
(17)010101
(10)666666

5 0 0 0
Made in Finland

Made in Finland	Сделано в Финляндии
Packing number	Номер упаковки
Kit insert version	Версия инструкции по применению в комплекте

Этикетка содержит следующую информацию:

- Код партии
- Срок годности (ДД-ММ-ГГГГ)
- Номер упаковки
- Версия инструкции по применению в комплекте
- Уникальный идентификационный код изделия (UDI)

Этикетка 2 на лицевой стороне коробки:

NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions

3045-0010²

Intended for use with the NeoBase 2 Non-derivatized MSMS Kit to extract target analytes from dried blood spots and to carry target analytes to the MSMS system / Prévu pour utilisation avec la trousse NeoBase 2 Non-derivatized MSMS pour extraire des analytes cible à partir de taches de sang séché et pour amener les analytes cible dans le système MSMS / Zur Verwendung mit dem NeoBase 2 Non-derivatized MSMS Kit zur Extraktion von Zielanalyten aus Trockenblutproben und zur Überführung der Zielanalyte in das MSMS-System / Está diseñado para utilizarse con el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS para obtener un extracto de analitos diana en gotas de sangre seca y trasladarlo al sistema de espectrometría de masa en lándem (MSMS) / Destinato all'uso con il kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS per estrarre gli analiti ricercati dalle macchie di sangue essiccato e trasferirli nel sistema MSMS / E para ser utilizado com o kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS para extrair analitos alvo de manchas de sangue seco e transportar analitos alvo para o sistema MSMS / Avsett för användning med NeoBase 2 Non-derivatized MSMS-kit för att extrahera målanalyter från torkade blodfläckar och föra målanalyter till MSMS-systemet / Beregnet til brug med NeoBase 2 Non-derivatized MSMS-kit til at ekstrahere analysekomponenter fra tørrede blodpletter og for at overføre analysekomponenter til MSMS-systemet

Neo MSMS Flow Solvent, 1 bottle / Solvant de phase mobile Neo MSMS, 1 bouteille / Neo MSMS Fließmittel, 1 Flasche / Solvente de flujo Neo MSMS, 1 frasco / Fase mobile (flow solvent) Neo MSMS, 1 bottiglia / Solvente de fluxo Neo MSMS, 1 frasco / Neo MSMS-flödeslösning, 1 flaska / Neo MSMS-flowoplosning, 1 flaska 800 mL

NeoBase 2 Extraction Solution, 1 bottle / Solution d'extraction NeoBase 2, 1 bouteille / NeoBase 2 Extraktionslösung, 1 Flasche / Solución de extracción NeoBase 2, 1 frasco / Soluzione di estrazione NeoBase 2, 1 bottiglia / Solução de extração NeoBase 2, 1 frasco / NeoBase 2-extraktionslösning, 1 flaska / NeoBase 2-ekstraktionsoplosning, 1 flaska 360 mL

Distributor in the U.S.A.:
PerkinElmer, Inc.
549 Albany Street
Boston, MA 02118-2512

Distributor in Canada:
PerkinElmer Canada Inc.
501 Rowntree Dairy Road, Unit 6
Woodbridge, ON, L4L 8H1

Distributor in Brazil:
PerkinElmer do Brasil Ltda.,
CNPJ 00.351.210/0001-24
Rua Samartia, 1.117-Jardim das Laranjeiras
02518-080 São Paulo-SP

Wallac Oy, Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland
www.perkinelmer.com





DANGER

Rx Only

30°C
2°C

IVD

CE 0537

960

Intended for use with the NeoBase 2 Non-derivatized MSMS Kit to extract target analytes from dried blood spots and to carry target analytes to the MSMS system

(фраза дублируется на 8 языках)

Предназначено для использования с «Набором для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» для экстракции целевых аналитов из сухих пятен крови и для переноса целевых

	аналитов в систему для tandemной спектроскопии.*
Neo MSMS Flow Solvent, 1 bottle 800 ml (фраза дублируется на 8 языках)	Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent), 1 флакон 800 мл
NeoBase 2 Extraction Solution, 1 bottle 360 ml (фраза дублируется на 8 языках)	Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution), 1 флакон 360 мл
Distributor in the U.S.A.	Дистрибьютор в США
Distributor in Canada	Дистрибьютор в Канаде
Distributor in Brasil	Дистрибьютор в Бразилии
Danger	Опасность

*Для Российской Федерации актуальное следующее назначение:

Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) предназначены для применения вместе с набором для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) (кат. №3044-0010) для экстракции целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) из образцов цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, и переноса аналитов в систему масс-спектрометра.

Только для профессионального применения.

Для диагностики *in vitro*.

Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование медицинского изделия
- Назначение медицинского изделия
- Состав медицинского изделия
- Номер по каталогу
- Символ соответствия требованиям директив Европейского союза
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Содержимого достаточно для проведения n тестов»
- Символ «Обратитесь к инструкции по применению»
- Символ «Предел температуры»
- Символ «Rx Only» (разрешено к продаже только практикующим врачам, имеющим лицензию, или по их предписанию)
- Символ «Пламя», GHS02
- Символ «Череп и скрещенные кости», GHS06
- Символ «Опасность для здоровья», GHS08

Дополнительная маркировка для Российской Федерации

Номер по каталогу: 3045-0010

Наименование и состав:

«Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)», в составе:

1. Растворитель проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent) (800 мл) – 1 флакон;
2. Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) (360 мл) – 1 флакон;
3. Инструкция по применению - 1 шт.

Назначение: Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) предназначены для применения вместе с набором для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-

derivatized MSMS kit) (кат. №3044-0010) для экстракции целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) из образцов цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, и переноса аналитов в систему масс-спектрометра.

Только для профессионального применения.

Для диагностики in vitro.

Наименование и адрес производителя:

Wallac Oy (Валлак Ою)

Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия)

Наименование страны происхождения товара: Финляндия

Наименование и адрес уполномоченного представителя производителя:

АО «ПРИБОРЫ»

109028, ГОРОД МОСКВА, ПЕР.ПЕВЧЕСКИЙ, Д.4, СТР.1, ПОМЕЩ.1, КОМНАТА 10

+7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92

info@pribori.com

РУ <указывается номер и дата регистрационного удостоверения>

Масса нетто: _____

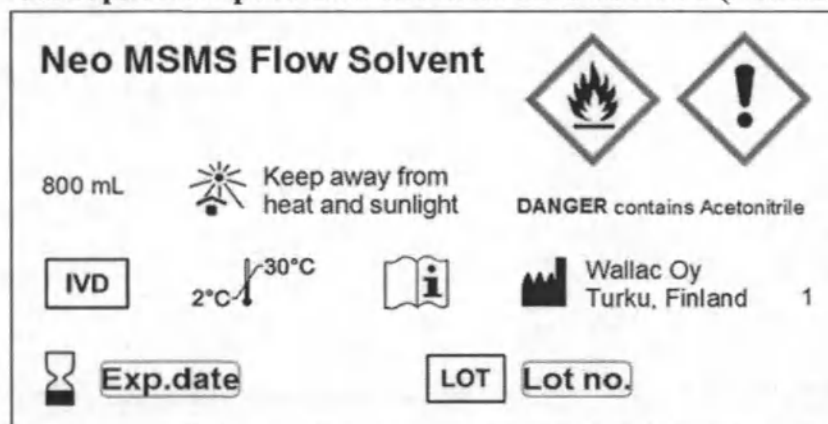
Масса брутто: _____

Этикетка содержит следующую информацию:

- Номер по каталогу
- Наименование и состав медицинского изделия
- Назначение медицинского изделия
- Наименование и адрес производителя
- Наименование страны происхождения товара
- Наименование и адрес уполномоченного представителя производителя
- Номер и дата регистрационного удостоверения
- Масса нетто
- Масса брутто

Этикетки на первичной упаковке:

Растворитель проточной системы HEO MC/MC (Neo MSMS Flow Solvent)



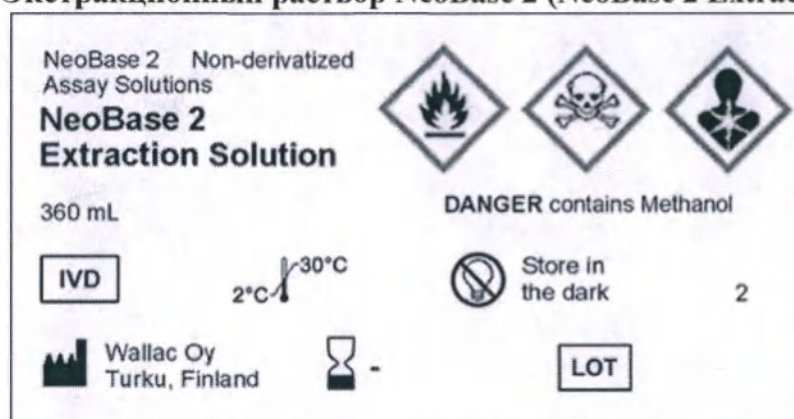
DANGER contains Acetonitrile	ОПАСНОСТЬ содержит ацетонитрил
Keep away from heat and sunlight	Беречь от тепла и солнечного света

Exp. date	Срок годности
Lot no.	Код партии

Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование компонента медицинского изделия
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Предел температуры»
- Символ «Изготовитель»
- Символ «Использовать до»
- Символ «Код партии»
- Символ «Пламя», GHS02
- Символ «Восклицательный знак», GHS07
- Фразу «ОПАСНОСТЬ содержит ацетонитрил»
- Фразу «Беречь от тепла и солнечного света»

Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution)



DANGER contains Methanol	ОПАСНОСТЬ содержит Метанол
Store in the dark	Хранить в темноте

Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование медицинского изделия
- Наименование компонента медицинского изделия
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Предел температуры»
- Символ «Изготовитель»
- Символ «Использовать до»
- Символ «Код партии»
- Символ «Пламя», GHS02
- Символ «Череп и скрещенные кости», GHS06
- Символ «Опасность для здоровья», GHS08
- Фразу «Хранить в темноте»
- Фразу «ОПАСНОСТЬ содержит Метанол»

Информация о содержащихся в медицинском изделии лекарственных препаратах для медицинского применения, фармацевтических субстанциях для медицинского применения

Не применимо. Не содержит лекарственных препаратов для медицинского применения. Не содержит фармацевтических субстанций для медицинского применения.

Информация о наличии в медицинском изделии материалов животного и (или) человеческого происхождения

В медицинском изделии «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)» не содержатся никакие материалы человеческого происхождения и никакие материалы животного происхождения.

Информация о порядке установки, монтажа, настройки, калибровки и иных действиях, необходимых для ввода медицинского изделия в эксплуатацию

Не применимо. Данное медицинское изделие не подлежит установке, монтажу и вводу в эксплуатацию.

Информация о материалах для взятия и транспортировки образца или характеристики материалов, рекомендованных для этих целей.

Материалы не поставляются.

Информация о порядке установки и ввода в эксплуатацию (при необходимости), а также о необходимости предварительной подготовки к использованию медицинского изделия

Не применимо. Данное медицинское изделие не подлежит установке и вводу в эксплуатацию.

Требования к помещениям, в которых предполагается установка (монтаж) медицинского изделия, а также требования к подготовке или квалификации лиц, осуществляющих установку (монтаж) медицинского изделия (при наличии)

Не применимо. Данное медицинское изделие не подлежит установке, монтажу и вводу в эксплуатацию.

Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Не применимо. Данное медицинское изделие не подлежит техническому обслуживанию и ремонту.

Информация о порядке обработки медицинского изделия для его повторного использования, включая очистку, дезинфекцию, упаковку и при необходимости метод повторной стерилизации (если медицинское изделие предназначено для многократного использования), а также критерии непригодности медицинского изделия для применения

Не применимо. Данное медицинское изделие не является стерильным, не подлежит стерилизации.

Информация в отношении медицинского изделия, предназначенного для самотестирования потребителем

Не применимо. Данное медицинское изделие не предназначено для самотестирования.

Информация о природе, типе, а также (при необходимости) об интенсивности и распределении излучения (электромагнитное, ионизирующее, иное) медицинского изделия и способах защиты потребителей и третьих лиц от непреднамеренного излучения в процессе эксплуатации медицинского изделия (если медицинское изделие создает опасный или потенциально опасный уровень излучения при использовании по назначению)

Не применимо.

Информация об обстоятельствах, при которых потребитель должен проконсультироваться с медицинским работником

Не применимо.

Сведения об ограничениях или несовместимости с медицинским изделием отдельных лекарственных средств или биологических материалов (если медицинское изделие предназначено для введения лекарственных средств или биологических материалов)

Не применимо. Данное медицинское изделие не предназначено для введения лекарственных средств или биологических материалов.

Перечень и описание материалов медицинского изделия, вступающих в непосредственный контакт с телом пациента (телом человека)

Не применимо. Медицинское изделие не контактирует с телом пациента (телом человека) ни напрямую, ни опосредованно.

Информация о биологическом референтном интервале применения медицинского изделия

Не применимо.

Данные о безопасности ЭМС

Не применимо.

Валидация и верификация программного обеспечения

Не применимо. Не содержит ПО.

Информация о ранее зарегистрированных версиях медицинского изделия

Наборы диагностических реагентов *in vitro* и расходные материалы NeoBase и CHS для тандемного масс-спектрометра с тремя квадруполями Waters, с принадлежностями. Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2010/07492 от 22.07.2010.

Описание или полный список различных конфигураций/исполнений медицинского изделия для диагностики *in vitro*

NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions выпускается в одном варианте исполнения.

Специфические аналитические функциональные характеристики [чувствительность, специфичность, точность (правильность и прецизионность)], границы обнаружения и диапазон измерения, включая контроль потенциальной интерференции

Не применимо.

Условия транспортировки

Транспортировка «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)» может осуществляться любым способом с соблюдением условий хранения*.

Материалы и упаковка обеспечивают возможность использования медицинского изделия после транспортировки и хранения в соответствии с рекомендациями, представленными в инструкции по применению.

*Условия транспортировки набора: +2 °C до +30 °C. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Утилизация

Реагенты с истекшим сроком годности, использованные изделия, образцы утилизируют в соответствии с принятыми государственными или локальными нормативными документами государства, в котором осуществляется их продажа.

Сотрудники лаборатории, в которой производятся исследования, несут ответственность за обращение и утилизацию образующихся отходов и сточных вод в соответствии с их типом и степенью опасности, согласно всем применимым нормам и правилам.

Уничтожение изделий осуществляется организациями, имеющими соответствующую лицензию, на специально оборудованных площадках, полигонах и в помещениях в

соответствии с требованиями, предусмотренными существующими законами государства, в котором осуществляется их продажа, и с соблюдением обязательных требований по охране окружающей среды.

Защита окружающей среды

Во время эксплуатации и хранения медицинское изделие не оказывает отрицательного влияния на пациента, медицинских работников и на окружающую среду при соблюдении правил, описанных в инструкции по применению.

Гарантия производителя

Производитель гарантирует качество медицинского изделия до истечения срока его годности (12 месяцев), при условии, что его упаковка не повреждена и соблюдены условия хранения, транспортирования и правильного применения, установленные нормативными документами и инструкцией по применению.

Рекламации

Для получения технической консультации и поддержки просьба обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории Российской Федерации:

АО «ПРИБОРЫ»

Адрес: 109028, город Москва, Певческий пер., д. 4 стр. 1, помещ. I, комната 10

Тел./факс: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92

e-mail: info@pribori.com

В случае выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, нежелательных реакций при его применении, особенностей взаимодействия медицинских изделий между собой, фактов и обстоятельств, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий, необходимо направить сообщение, содержащее указанные сведения, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в соответствии с действующим законодательством.

Перечень стандартов

№	НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА
1	EN ISO 13485:2016 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования к регулированию
2	EN ISO 13612:2014 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
3	EN ISO 23640:2015 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
4	EN 13641:2002 Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики in vitro.
5	EN ISO 14971:2019 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
6	EN ISO 18113-1:2012 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
7	EN ISO 18113-2:2012 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения
8	EN ISO 15223-1:2021 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
9	EN ISO 17511:2021 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение

	величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибратором и контрольным материалам.
10	Директива Европейского парламента и совета Европы 98/79/ЕС от 27 октября 1998 года

Перечень литературы

1. Wilcken, B. et al. (2009): Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years. *Pediatrics* 124, e241-e248.
2. McHugh, D.M.S. et al. (2011): Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet. Med.* 13, 230-254.
3. Lund, A.M. et al. (2012): Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland - Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 107, 281-293.
4. Nyhan, W.L. et al. (2012): *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*, Third edition, CRC Press.
5. Sun, A. et al. (2012): Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. Overview and Outcomes. *Adv. Pediatr.* 59, 209-245.
6. Wilcken, B. et al. (2012): Chapter 3. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. In J.-M. Saudubray et. al (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Pp. 75-86.
7. la Marca, G. (2014): Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 101, 174-182.
8. Therrell, B.L. et al. (2015): Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin. Perinatol.* 39, 171-187.
9. Al-Jasmi, F.A. et al. (2016): Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Reports* 28, 127-135.
10. Ombrone, D. et al. (2016). Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom. Rev.* 35, 71-84.
11. Giguere, Y. and Berthier, M-T. (2017): Chapter 13. Newborn Screening for Hereditary Tyrosinemia Type I in Quebec: Update. In R.M. Tanguay (ed.), *Hereditary Tyrosinemia, Advances in Experimental Medicine and Biology* 959, Pp. 139-146.
12. Stinton, C. et al. (2017): Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J. Rare Dis.* 12, 4855.
13. Therrell, B.L. et al. (2017): Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 121, 308-313.
14. Trinh, M.-U. et al. (2003): Quantification of Glutamine in Dried Blood Spots and Plasma by Tandem Mass Spectrometry for the Biochemical Diagnosis and Monitoring of Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Clin. Chem.* 49 (4), 681-684.
15. Cavicchi, C. et al. (2009): Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC- MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49, 1292-1295.
16. Batshaw, M.L. et al. (2014): A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol. Genet. Metab.* 113, 127-130.
17. Rufenacht, V. and Haberle, J. (2015): Mini-Review: Challenges in Newborn Screening for Urea Cycle Disorders. *Int. J. Neonatal Screen.* 1, 27-35.
18. De Biase, I. et al. (2015): Quantitative amino acid analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry: Implications for the diagnosis of argininosuccinic aciduria. *Clin. Chim. Acta* 442, 73-74.
19. Azzari, C. et al. (2011): Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127 (6), 1394-1399.
20. la Marca, G. et al. (2013): Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle

- analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (6), 1604-1610.
21. la Marca, G. et al. (2014): The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 88, 201-206.
 22. Theda, C. et al. (2014): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Further evidence high throughput screening is feasible. *Mol. Genet. Metab.* 111, 55-57.
 23. Turgeon, C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 114, 46-50.
 24. Vogel, B.H. et al. (2015): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol. Genet. Metab.* 114, 599-603.
 25. Haynes, C.A. and De Jesus, V.R. (2015): Simultaneous quantitation of hexacosanoyl lysophosphatidylcholine, amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone during FIA-ESI-MS/MS analysis of dried blood spot extracts for newborn screening. *Clin Biochem.* 49, 161-165.
 26. Moser, A.B. et al. (2016): Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int. J. Neonatal Screen.* 2:15.
 27. Kemper, A.R. et al. (2017): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet. Med.* 19 (1), 121126.
 28. CLSI, 2013. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard - Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
 29. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
 30. Winter, T. et al. (2017): Contamination of dried blood spots - an underestimated risk in newborn screening. *Clin. Chem. Lab. Med.* 56, 278-284.
 31. Hall, E.M. et al. (2015): Influence of Hematocrit and Total-Spot Volume on Performance Characteristics of Dried Blood Spots for Newborn Screening. *Int. J. Neonatal Screen.* 1, 69-78.
 32. Cavedon, C.T. et al. (2005): Age-Related Variations in Acylcarnitine and Free Carnitine Concentrations Measured by Tandem Mass Spectrometry. *Clin. Chem.* 51, 745-752.
 33. Clark, R.H. et al. (2014): Gestational Age and Age at Sampling Influence Metabolic Profiles in Premature Infants. *Pediatrics* 134, e37-e46.
 34. Gucciardi, A. et al. (2015): Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. *Pediatr. Res.* 77 (1), 36-47.
 35. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 117, S308-S314.
 36. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>

Данные о выпуске или последнем пересмотре инструкции по применению

Выпуск инструкции по применению был осуществлен 01.08.2022 года.

Версия инструкции № 002.

Прошито и скреплено печатью:

20/2604000)

ЛИСТОВ

Ген. директор
Л. Н. Ефимов

