



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH - Q7, 23 - 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 08.02.2023

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 200 тестов»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

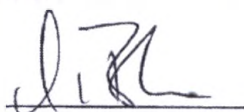
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 07 February 2023

i.V.



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

REF			SYSTEM
09289267190	09289267500	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2550

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 71

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения суммарных антител к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для использования в качестве вспомогательного метода для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа, включая нейтрализующие антитела, на S-белок SARS-CoV-2 после естественного заражения SARS-CoV-2 или у вакцинированных лиц.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Вirus SARS-CoV-2, который является возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду Betacoronavirus. Известно 7 коронавирусов, вызывающих инфекционные заболевания у человека, проявления которых варьируются от легких симптомов ОРВИ до тяжелой дыхательной недостаточности.¹

SARS-CoV-2 передается от человека к человеку, главным образом, воздушно-капельным путем.^{2,3} Инкубационный период (от инфицирования до определяемой вирусной нагрузки) обычно составляет 2–14 дней.^{4,5} Повышение вирусной нагрузки до определяемого уровня может сопровождаться появлением признаков и симптомов заболевания, хотя у значительной части инфицированных течение инфекции бессимптомное или с очень легкими проявлениями.^{6,7,8} Интервал, в течение которого человек с COVID-19 может быть заразен, пока еще четко не установлен. Тем не менее, описаны случаи передачи вируса от лиц с симптомами, без симптомов и до появления симптомов.^{9,10,11}

Геном коронавируса кодирует 4 главных структурных белка: шиповидный (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N). S-белок представляет собой очень крупный трансмембранный белок, который собирается в тримеры и образует характерные «шипы» на поверхности коронавируса. Каждый S-мономер состоит из N-концевой субъединицы S1 и мембранно-проксимальной субъединицы S2. Вирус проникает в клетку-хозяина путем связывания S-белка с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), который находится на поверхности клеток разных типов, включая альвеолоциты II типа и эпителиальные клетки слизистой оболочки ротовой полости.^{12,13} АПФ-2 работает как рецептор вируса и взаимодействует с рецептор-связывающим доменом (RBD) субъединицы S1.^{14,15}

Иммунный ответ организма на инфицирование SARS-CoV-2 обычно включает выработку антител, специфичных к антигенам вируса. Антитела к SARS-CoV-2 класса IgM и IgG появляются в крови почти одновременно.¹⁶ У пациентов с COVID-19 отмечены значимые межличностные различия в уровнях и хронологии появления антител, но медиана сероконверсии составляет приблизительно 2 недели.^{17,18,19,20,21} Кроме того, после разрешения заболевания у разных пациентов значительно различаются титры.²² Обнаружены антитела к SARS-CoV-2, обладающие сильной нейтрализующей способностью, которая особенно выражена для антител к RBD.^{21,23,24} Установлено, что конкуренция антител за связывание RBD с АПФ-2 является надежным маркером для оценки наличия нейтрализующих антител.²⁵ Разрабатывается множество вакцин для профилактики COVID-19, многие из которых направлены на формирование иммунного ответа к RBD.^{26,27,28}

Серологические тесты могут играть важную роль в понимании эпидемиологии вирусной инфекции в общей популяции и в выявлении

лиц, которые, по-видимому, ранее не встречались с вирусом и, следовательно, предположительно восприимчивы к нему.

В тесте Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S в качестве антигена используется рекомбинантный белок, представляющий собой рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка. Тест основан на образовании «сэндвич»-комплекса с двумя антигенами, что способствует лучшему количественному определению высокоаффинных антител к SARS-CoV-2. Количественная оценка антительного ответа может использоваться для определения титра специфичных антител и для мониторинга динамики антительного ответа у отдельных пациентов. Показано, что результаты теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S хорошо согласуются с результатами тестов, основанных на методах прямой и суррогатной оценки нейтрализации вируса.

Принцип метода

Сэндвич-принцип с двумя антигенами. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 20 мкл образца, биотинилированный рекомбинантный специфичный антиген SARS-CoV-2, представляющий собой рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка, и рекомбинантный специфичный антиген SARS-CoV-2, представляющий собой RBD S-белка, меченный рутениевым комплексом^{a)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Трис(2,2',2''-биридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как ACOV2S.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 12 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 SARS-CoV-2 S-Ag-биотин (серая крышка), 1 флакон, 16 мл:
Биотинилированный рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в качестве рекомбинантного антигена < 0.4 мг/л; HEPES^{b)} буфер 50 ммоль/л, pH 7.4; консервант.
- R2 SARS-CoV-2 S-Ag-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 16 мл:
Рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в качестве рекомбинантного антигена, меченный рутениевым комплексом, < 0.4 мг/л; HEPES буфер 50 ммоль/л, pH 7.4; консервант.

b) HEPES = [4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-пиперазин]-этансульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Для профессионального использования.

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	28 дней

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Пробирки для исследования плазмы с Li-гепарином, K₂-ЭДТА, K₃-ЭДТА и Na-цитратом.

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином и K₂-ЭДТА с разделительным гелем.

Капиллярная кровь, собранная в пробирки для отбора сыворотки крови, Li-гепаринизированной или K₂-ЭДТА плазмы.

Критерий: угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + смещение при 0.8 Е/мл ± 20 %.

Для нативных образцов плазмы, отобранных в пробирки с цитратом натрия: угловой коэффициент 0.84 ± 0.10.

Для образцов, полученных из капиллярной крови: отрицательные образцы: < 0.4 Е/мл; реактивные образцы: степень извлечения в пределах 70-130 % от значения в сыворотке крови.

При использовании устройств для сбора образцов, содержащих жидкие антикоагулянты, наблюдается эффект разведения, приводящий к снижению значений (Е/мл) в отдельных анализируемых образцах. Для сведения к минимуму эффекта разведения необходимо полностью заполнять соответствующие устройства для сбора образцов в соответствии с инструкциями производителя.

Стабильность: 14 дней при 15-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, биоциды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Образцы, содержащие осадок, и оттаявшие образцы необходимо отцентрифугировать перед выполнением анализа.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Характеристики теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для образцов трупной крови и биологических жидкостей, помимо сыворотки и плазмы крови, не установлены.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 09289291190, CalSet Anti-SARS-CoV-2 S, для 4 x 1.0 мл
- REF 09289313190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 мл
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл, дилуэнт для разведения образца или
REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца или
REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца

- Общее лабораторное оборудование

- Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
- REF 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
- REF 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: метод был стандартизирован относительно внутреннего стандартного образца антител к SARS-CoV-2-S компании Roche.

Впоследствии было показано, что характеристики первого международного стандартного образца ВОЗ для анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулина (человека), код NIBSC: 20/136, аналогичны характеристикам внутреннего стандартного образца Roche с коэффициентом корреляции Пирсона между пределом количественного определения и 1000 BAU/мл, равным $r = 0.9996$. Следовательно, числовые результаты теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S в Е/мл эквивалентны уровню BAU/мл (например, результат теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S 1 Е/мл соответствует 1 BAU/мл).

Примечание: несмотря на то что определенная для Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S единица измерения эквивалентна единице связывания антител (BAU), определенной стандартом ВОЗ, определенная для Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S единица измерения не должна взаимозаменяемо использоваться с единицами измерения для других тестов. См. также раздел «Интерпретация результатов».

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. реагента, который находился на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждый 31 день при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 14 дней при использовании одной и той же кассеты на борту анализатора;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита для каждого образца в Е/мл.

Интерпретация результатов

Результат	Интерпретация
< 0.80 Е/мл	Отрицательный по анти-SARS-CoV-2-S антителам
≥ 0.80 Е/мл	Положительный по анти-SARS-CoV-2-S антителам

Примечание: Из-за разнообразия антител полученные значения анти-SARS-CoV-2-S антител могут различаться в зависимости от используемого метода тестирования и примененного стандартного образца. Поэтому результаты, полученные при анализе одного образца с использованием тестов разных производителей, могут отличаться. Если в ходе мониторинга титра антител метод определения был изменен, то значения анти-SARS-CoV-2-S антител, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов. Для цитратной плазмы (1 часть раствора цитрата + 9 частей крови) необходимо учитывать эффект разведения.

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 1000 мг/дл или ≤ 10 г/л
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 7.0 г/дл или ≤ 70 г/л
IgA	≤ 1.6 г/дл или ≤ 16 г/л
IgM	≤ 1.0 г/дл или ≤ 10 г/л

Критерий: для концентраций 1.0–20 Е/мл отклонение составляет ≤ 20 %. Для концентраций > 20 Е/мл отклонение составляет ≤ 30 %. Для концентраций < 1.0 Е/мл отклонение составляет ≤ 0.2 Е/мл.

При использовании теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S случаи получения ложноотрицательных результатов, обусловленных эффектом высокой дозы (хук-эффектом), не зарегистрированы, но возможность эффекта высокой дозы (хук-эффекта) полностью исключить нельзя.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Интерференция со стороны итраконазола была изучена вплоть до указанной концентрации; никакого влияния на результаты не наблюдалось.

Вещество	Испытанная концентрация
Итраконазол	15 мг/л

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Противовирусные препараты

Вещество	Испытанная концентрация
Интерферон-альфа-2a	14400 МЕ/мл
Интерферон-альфа-2b	1000 МЕ/мл
Занамивир	0.002 мг/мл
Рибавирин	0.247 мг/мл
Осельтамивир	0.030 мг/мл
Перамивир	0.120 мг/мл
Лопинавир	0.240 мг/мл
Ритонавир	0.160 мг/мл
Арбидол	0.040 мг/мл
Ремдесивир	0.040 мг/мл
Актэма (Тоцилизумаб)	0.128 мг/мл

Антибактериальные препараты

Вещество	Испытанная концентрация
Левифлоксацин	0.1 мг/мл
Азитромицин	0.1 мг/мл
Цефтриаксон	0.8 мг/мл
Меропенем	1.20 мг/мл
Тобрамицин	0.120 мг/мл

Другое

Вещество	Испытанная концентрация
Гидроксихлорохин	0.16 мг/мл

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Отрицательный результат теста полностью не исключает возможного наличия SARS-CoV-2-инфекции. Образцы сыворотки или плазмы крови, отобранные в очень раннем периоде (до сероконверсии), могут давать отрицательные результаты. Поэтому данный тест нельзя использовать для диагностики острой инфекции. Также есть сообщения о случаях, когда у пациентов с подтвержденной инфекцией антитела к SARS-CoV-2 не обнаруживались.²¹ Более того, сообщалось о снижении титров антител в течение нескольких месяцев после инфицирования. Эта особенность характерна и для других коронавирусов.^{29,30,31}

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.40-250 Е/мл (определяется по значению предела количественного определения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела количественного определения отображаются как < 0.40 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются

как > 250 Е/мл (или до 2500 Е/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.30 Е/мл

Предел обнаружения = 0.35 Е/мл

Предел количественного определения = 0.40 Е/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} процентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с коэффициентом вариации (CV) ≤ 20 %. Он был определен с использованием образцов с низкой концентрацией анти-SARS-CoV-2-S антител.

Разведение

Образцы с концентрациями анти-SARS-CoV-2-S антител выше диапазона измерений можно развести дилуэтом Diluent Universal или Diluent Universal 2. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет от 1:10 до 1:100.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Примечание: антитела к SARS-CoV-2 являются гетерогенными. В некоторых единичных случаях это может привести к нелинейному разведению.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность была установлена с использованием реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов в рамках протокола (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): по 1 постановке в день, по 5 повторов на каждый образец, на протяжении 5 дней ($n = 25$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение Е/мл	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
HSP ^{с)} 1	0.483	0.014	2.8	0.016	3.4
HSP 2	0.826	0.023	2.8	0.023	2.8
HSP 3	5.74	0.131	2.3	0.150	2.6
HSP 4	12.3	0.266	2.2	0.304	2.5
HSP 5	54.6	1.58	2.9	1.58	2.9

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Анализатор cobas e 411					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение Е/мл	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
HSP 6	77.9	1.78	2.3	2.07	2.7
HSP 7	190	3.03	1.6	3.69	1.9
PC ^{d)} ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.8	0.207	1.9	0.230	2.1

c) HSP = образец крови человека (сыворотка/плазма)

d) PC = PreciControl: PC ACOV2S 1 не содержит аналита, поэтому все результаты, полученные для него в ходе испытания, были ниже диапазона измерений (< 0.40 Е/мл), вследствие чего стандартное отклонение и коэффициент вариации не могли быть определены.

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение Е/мл	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
HSP 1	0.441	0.007	1.6	0.016	3.7
HSP 2	0.933	0.014	1.5	0.022	2.3
HSP 3	5.60	0.102	1.8	0.181	3.2
HSP 4	12.0	0.189	1.6	0.334	2.8
HSP 5	53.2	0.761	1.4	1.46	2.7
HSP 6	75.5	1.55	2.1	2.70	3.6
HSP 7	183	3.31	1.8	5.13	2.8
PC ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.5	0.118	1.1	0.341	3.3

Аналитическая специфичность

С помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S были протестированы 1468 образцов, содержащих потенциально перекрестно реагирующие аналиты. Все образцы были отобраны до октября 2019 года. Перекрестной реактивности обнаружено не было. Полученная общая специфичность составила 100 %. Результаты отображены в таблицах ниже:

Возбудители, родственные SARS-CoV-2

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
MERS CoV (анти-S1 IgG+)	51	0	100
Стандартная панель коронавирусов ^{e)}	151	0	100

e) Препандемические образцы, которые показали серологическую реактивность по крайней мере к 1 из эндемичных штаммов коронавирусов HKU1, NL63, 229E или OC43.

Возбудители инфекционных заболеваний дыхательных путей

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Bordetella pertussis	39	0	100
Chlamydia pneumoniae	36	0	100
Панель возбудителей ОРВИ ^{f)}	21	0	100
Энтеровирусы	35	0	100
Haemophilus influenzae B	75	0	100
Вирус гриппа A	40	0	100
Вирус гриппа B	45	0	100
После вакцинации против гриппа	25	0	100
Mycoplasma pneumoniae	46	0	100
Вирус парагриппа	82	0	100
Респираторно-синцитиальный вирус	51	0	100

f) 21 образец с потенциальной перекрестной реактивностью, отобранный у лиц с симптомами ОРВИ до октября 2019 г.

Другие возбудители инфекционных заболеваний

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Аденовирус	25	0	100
Боррелии	6	0	100
Candida albicans	13	0	100
Chlamydia trachomatis	12	0	100
ЦМВ, острая форма (IgM+, IgG+)	86	0	100
E. coli (реактивные по антителам к E. coli)	10	0	100
ВЭБ, острая фаза (IgM+, VCA IgG+)	106	0	100
Гонококк	5	0	100
Вирус гепатита A, острая форма (IgM+)	10	0	100
Вирус гепатита A, поздняя стадия (IgG+)	15	0	100
После вакцинации против вирусного гепатита A	15	0	100
Вирус гепатита B, острая форма	12	0	100
Вирус гепатита B, хроническая форма	12	0	100
После вакцинации против вирусного гепатита B	15	0	100
Вирус гепатита C	50	0	100
Вирус гепатита E	12	0	100
ВИЧ	10	0	100
Вирус простого герпеса, острая форма (IgM+)	24	0	100
HTLV	6	0	100

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Легионеллы (IgGAM +)	7	0	100
Листерии	6	0	100
Вирус кори	10	0	100
Вирус эпидемического паротита	14	0	100
Парвовирус В19	30	0	100
Plasmodium falciparum (малярийный плазмодий)	8	0	100
Вирус краснухи, острая форма (IgM+, IgG+)	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100
Treponema pallidum (сифилис)	62	0	100
VZV (вирус ветряной оспы)	30	0	100

Аутоиммунные заболевания

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
AMA (антимитохондриальные антитела)	30	0	100
ANA (антинуклеарные антитела)	17	0	100
Гемофилия	15	0	100
РА (ревматоидный артрит)	10	0	100
СКВ (системная красная волчанка)	10	0	100

Заболевания печени

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Алкогольный гепатит/цирроз печени	13	0	100
Лекарственный гепатит/цирроз	10	0	100
Стеатоз печени	10	0	100
Рак печени	10	0	100
Невирусное заболевание печени	15	0	100

Клиническая специфичность

Всего с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S был протестирован 5991 образец. Все образцы были отобраны до октября 2019 года. Был выявлен 1 образец с ложноположительным результатом.

Полученная общая специфичность по результатам внутреннего исследования составила 99.98 %. Нижняя граница 95 % доверительного интервала составила 99.91 %.

Когорта	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %	Нижняя граница 95 % доверительного интервала, %	Верхняя граница 95 % доверительного интервала, %
Рутинная диагностика (Европа)	2528	0	100	99.85	100
Доноры крови (США)	2713	1	99.96	99.79	100
Доноры крови (Африка)	750	0	100	99.51	100
Всего	5991	1	99.98	99.91	100

Чувствительность

Всего с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было протестировано 1610 образцов, отобранных у 402 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, подтвержденной с помощью ПЦР, и с наличием симптомов (297 образцов были отобраны у 243 госпитализированных пациентов). У этих пациентов последовательные образцы (1 или более) были отобраны в разное время после подтверждения методом ПЦР.

1423 из протестированных образцов были отобраны через 14 и более дней после постановки диагноза с помощью ПЦР. Из этих 1423 образцов для 1406 образцов результат, полученный с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, составил ≥ 0.8 Е/мл и, следовательно, считался положительным. Таким образом, в данной выборке чувствительность составила 98.8 % (95 % ДИ: 98.1-99.3 %).

Е/мл	Дни после постановки диагноза на основе положительного результата ПЦР					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0.4	4	16	7	3	0	0
0.4 - < 0.8	0	6	7	0	0	0
0.8 - < 1.5	2	3	4	1	0	0
1.5 - < 2.5	0	2	6	2	0	0
2.5 - < 5	3	10	9	12	10	40
5 - < 10	1	7	7	15	25	49
10 - < 20	0	11	19	32	25	62
20 - < 50	1	13	19	40	38	183
50 - < 100	3	9	11	34	48	232
100 - < 150	1	4	11	11	21	135
150 - < 200	2	4	2	5	11	95
200 - $\leq$ 250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
≥ 0.8	31	130	116	173	197	920
Всего	35	152	130	176	197	920
Чувствительность, %	88.6	85.5	89.2	98.3	100	100
CS ^{g)} , %	86.1		98.8			
95 % ДИ ^{h)} , %	80.3 - 90.7		98.1 - 99.3			

g) CS = кумулятивная чувствительность

h) ДИ = доверительный интервал

Динамику титра исследовали с использованием последовательных образцов, отобранных у отдельных пациентов в период до 126 дней после получения положительного результата ПЦР. Ни в одном из образцов не наблюдалось снижение титра ниже диапазона реактивности.

Динамика титра в образцах пациентов, отобранных по истечении ≥ 100 дней после получения положительного результата ПЦР, показана ниже.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Донор	D* Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл
1	20 20.4	23 22.2	27 30.5	33 47.4	36 51.7	61 73.5	82 87.7	103 114
2	21 36.1	24 44.3	31 32.4	34 48.5	37 51.4	62 63.1	83 73.2	104 71.9
3	26 139	34 223	38 186	41 153	45 150	67 198	87 147	106 155
4	21 32.3	30 95.3	33 151	36 315	41 374	62 293	83 244	107 214
5	30 33.0	35 29.5	38 31.2	42 41.2	112 59.9			
6	20 7.88	30 32.6	38 26.6	82 39.2	71 35.7	76 40.3	86 36.0	107 42.1
7	19 20.7	22 40.4	25 101	29 149	39 115	48 97.7	59 115	104 175
8	15 22.1	22 14.2	30 37.1	37 166	40 136	55 226	79 124	107 96.9
9	34 181	41 148	45 148	52 165	67 152	74 154	87 125	106 119
10	26 4.42	29 4.79	32 4.83	35 5.21	42 4.67	52 5.95	73 7.28	103 7.69
11	16 305	42 296	78 371	106 408				
12	28 139	31 162	40 114	44 166	47 141	62 93.0	86 89.5	103 59.1
13	24 33.9	31 45.6	38 63.7	46 53.4	59 47.4	74 41.8	92 41.9	102 42.8
14	25 79.8	28 86.4	33 120	41 117	47 103	59 108	76 97.1	109 105
15	36 255	52 185	68 126	77 94.8	92 122	96 107	106 141	126 162
16	30 425	44 246	51 379	58 298	73 215	85 169	90 173	104 147
17	29 220	32 205	40 177	48 141	55 136	76 122	95 116	101 101
18	31 63.6	39 66.9	43 53.4	53 43.4	64 57.3	68 48.9	92 69.7	102 58.8
19	32 94.5	46 79.5	53 84.3	60 71.8	68 92.1	74 73.6	94 78.9	102 75.8
20	38 56.4	46 84.2	68 104	74 106	82 114	99 141	106 152	110 146
21	31 9.4	38 10.1	48 8.7	52 9.0	57 8.0	71 8.8	92 10.4	106 10.4
22	44 54.3	49 51.0	61 59.2	70 56.9	117 99.8			
23	35 524	42 451	55 416	74 386	81 392	109 345		
24	44 669	48 685	51 584	58 605	63 582	73 562	90 591	104 570
25	36 64.0	49 83.5	56 78.6	69 83.9	82 100	89 103	105 121	

* Дни после получения первичного положительного результата ПЦР.

Выявление антител, индуцированных активной иммунизацией вакцинами против SARS-CoV-2

Ожидается, что антитела, которые вырабатываются у вакцинированных лиц в ответ на иммунизацию вакцинами, в качестве иммуногена содержащими RBD S-белка вируса SARS-CoV-2, могут быть

количественно определены с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Компания Roche провела внутренние исследования для оценки применения теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для определения титров антител, образовавшихся в ответ на иммунизацию вакциной Spikevax Moderna (mRNA-1273) и вакциной Comirnaty Pfizer-BioNTech (BNT162b2) по утвержденной 2-дозной схеме вакцинации.

После вакцинации Spikevax или Comirnaty сероконверсия наблюдалась у всех участников, которые были серонегативными в начале исследования. При оценке в 3 указанных временных точках определялся быстрый рост титров, указывающий на выраженный гуморальный иммунный ответ на вакцинацию.

Результаты определения титров антител к RBD, индуцированных Spikevax у серонегативных лиц, приведены в Е/мл в соответствии с результатами, полученными с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Результаты ACOV2S в Е/мл = BAU/мл	До вакцинации (исходный уровень)	Перед 2-м введением (21 день после 1-го введения)	14 дней после 2-го введения*
Минимальное значение	< 0.4	0.973	223
5. Перцентиль	н/п**	0.978	269
25. Перцентиль (нижний квартиль)	н/п**	14.15	2701
Медиана	< 0.4	95.55	6792
75. Перцентиль (верхний квартиль)	н/п**	221	11044
95. Перцентиль	н/п**	661	17755
Максимальное значение	< 0.4	680	18169
Межквартильный диапазон	н/п**	679	17946
Среднее геометрическое (GM)	< 0.4	57.3	4559
95 % ДИ GM	н/п**	(25.4-129)	(2745-7574)
Количество значений (n)	24	24	24

Результаты определения титров антител к RBD, индуцированных Comirnaty у серонегативных лиц, приведены в Е/мл в соответствии с результатами, полученными с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Результаты ACOV2S в Е/мл = BAU/мл	До вакцинации (исходный уровень)	Перед 2-м введением (21 день после 1-го введения)	14 дней после 2-го введения*
Минимальное значение	< 0.4	2.63	562
5. Перцентиль	н/п**	9.28	1024
25. Перцентиль (нижний квартиль)	н/п**	48.2	2064
Медиана	< 0.4	96.8	2728

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Результаты ACOV2S в Е/мл = BAU/мл	До вакцинации (исходный уровень)	Перед 2-м введением (21 день после 1-го введения)	14 дней после 2-го введения*
75. Перцентиль (верхний квартиль)	н/п**	147	3660
95. Перцентиль	н/п**	790	8328
Максимальное значение	< 0.4	1070	13491
Межквартильный диапазон	н/п**	1067	12929
Среднее геометрическое (GM)	< 0.4	80.9	2833
95 % ДИ GM	н/п**	(56.2-116)	(2396-3350)
Количество значений (n)	31	39	48

*Указывает на то, что кровь отбиралась ровно через 14 дней после 2-го введения или в ближайший доступный момент времени.

**Распределение результатов не оценивалось, так как все результаты до вакцинации были нереактивными и находились ниже предела обнаружения.

Корреляция результатов теста с обнаружением антител, ингибирующих SARS-CoV-2

Были исследованы 534 образца пациентов с подтвержденной методом ПЦР инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, охватывающие диапазон от 6 до 210 дней после получения реактивного результата ПЦР. В выборку были включены когорты пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавшим госпитализации (n = 122), и легким течением заболевания после карантина в домашних условиях (n = 412).

Результаты теста были сопоставлены с результатами, полученными с помощью коммерчески доступного теста для in vitro диагностики для качественного определения нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 (cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, GenScript, China). По результатам этого теста уровень ингибирования связывания RBD с АПФ-2 30 % или более указывает на наличие нейтрализующих антител к SARS-CoV-2.³²

В качестве точки принятия медицинского решения (дифференциация нереактивных и реактивных результатов) использовалась концентрация 0.8 Е/мл, определенная с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Была получена следующая корреляция:

		Тест суррогатной оценки нейтрализации вируса SARS-CoV-2 cPass		
		Нейтрализация (ингибирование ≥ 30 %)	Отс. нейтрализации (ингибирование < 30 %)	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл (реактивный)	470	39	509
	< 0.8 Е/мл (нереактивный)	2	23	25
	Всего	472	62	534

	Точечная оценка	95 %ДИ ¹⁾
PPA (процент совпадения положительных результатов)	99.58 %	98.48–99.95 %

	Точечная оценка	95 %ДИ ¹⁾
NPA (процент совпадения отрицательных результатов)	37.10 %	25.16–50.31 %
PPV (положительная прогностическая значимость)	92.34 %	90.87–93.59 %
NPV (отрицательная прогностическая значимость)*	н/п	н/п

¹⁾ ДИ = доверительный интервал

*Анализ оценивал только PPV, все включенные в анализ образцы были получены от пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S дополнительно повысило PPV:

		Тест суррогатной оценки нейтрализации вируса SARS-CoV-2		
		Нейтрализация (ингибирование ≥ 30 %)	Отс. нейтрализации (ингибирование < 30 %)	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 Е/мл	430	13	443
	< 15 Е/мл	42	49	91
	Всего	472	62	534

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	91.10 %	88.16–93.51 %
NPA	79.03 %	66.82–88.34 %
PPV	97.07 %	95.32–98.17 %
NPV*	н/п	н/п

*Анализ оценивал только PPV, все включенные в анализ образцы были получены от пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Это исследование показало, что в образцах с концентрацией ≥ 15 Е/мл вероятность обнаружения антител, ингибирующих SARS-CoV-2, составляет 97.07 %, что определено с помощью стандартного теста для выявления нейтрализующих антител.

Корреляция результатов теста с нейтрализующей способностью сыворотки

Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S сравнивали с тестом на основе псевдовirusа VSV (вирус везикулярного стоматита) для определения нейтрализующей способности.³³ Результаты для 15 клинических образцов, полученных у разных пациентов, обобщены в следующей таблице:

		Тест для определения нейтрализации на основе псевдовirusа		
		Положительный	Неопределенный	Отрицательный
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл	12	0	0
	< 0.8 Е/мл	1	1	1

Согласованность положительных результатов: 92.3 %

Расчет прогностических значений не проводился в связи с низким количеством образцов и связанным с этим отсутствием статистической значимости.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании применения тоцилизумаба образцы госпитализированных пациентов с COVID-19 с тяжелой пневмонией³⁴ были проанализированы для оценки нейтрализующей способности с помощью функционального теста in vitro для определения нейтрализации цельного вириона (Viroclinics, Нидерланды) и титров антител к RBD SARS-CoV-2 S1 (тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S).

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Полученные результаты определения нейтрализации были сопоставлены с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Сравнение проводилось только для группы плацебо, чтобы избежать возможного влияния потенциальных эффектов лечения.

Когорта выборки включала 206 образцов, отобранных у 111 пациентов, госпитализированных с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2 и тяжелым течением пневмонии COVID-19. У каждого пациента было отобрано до 3 образцов, охватывающих первичный визит (медиана: 11 дней с момента появления симптомов, диапазон: 2–30 дней) и 28 или 60 дней после включения в исследование. Наличие 80 %-й нейтрализации (NT80) при разведении образца 1:8 или выше оценивалось как функциональная нейтрализация вируса *in vitro*. Сравнение с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было выполнено путем применения двух различных качественных пороговых значений, одно из которых представляет собой точку принятия решения для выявления реактивных результатов, а другое было определено на основе оптимизированной корреляции с обнаружением эффектов ингибирования (15 Е/мл).

		Нейтрализация цельного вириона		
		Нейтрализация (NT80 ≥ 1:8)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл (реактивный)	187	1	188
	< 0.8 Е/мл (нереактивный)	6	12	18
	Всего	193	13	206

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	96.9 %	93.4–98.9 %
NPA	92.3 %	64.0–99.8 %
PPV	99.5 %	97.1–100 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S привело к получению 100 %-й PPV:

		Нейтрализация цельного вириона		
		Нейтрализация (NT80 ≥ 1:8)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 Е/мл	164	0	164
	< 15 Е/мл	29	13	42
	Всего	193	13	206

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	85.0 %	79.1–89.7 %
NPA	100 %	75.3–100 %
PPV	100 %	97.8–100 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

В этом исследовании, вероятность *in vitro* нейтрализации SARS-CoV-2 для образцов с концентрацией ≥ 15 Е/мл составляла 100 %, что определено с использованием примененного метода оценки нейтрализации цельного вириона.

В исследовании института Vitalant Research Institute (Калифорния, США), посвященном исследованию нейтрализующей способности реконвалесцентной плазмы крови пациентов с COVID-19, *in vitro* нейтрализация цельного вириона (тест PRNT (реакция нейтрализации

бляшкообразования) производства BROAD Institute, США) оценивалась в плазме крови, отобранной у доноров, выздоравливающих после инфекции SARS-CoV-2. Наличие 50 %-й нейтрализации (NT50) при разведении образца > 1:20 оценивалось как функциональная нейтрализация вируса *in vitro*.

390 донорских образцов, включая панели перекрестно и продольно отобранных образцов, были проанализированы и сравнены с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Сравнение с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было выполнено путем применения двух различных пороговых значений, одно из которых представляет собой точку принятия решения для определения наличия антител, специфичных к RBD (0.8 Е/мл, точка принятия медицинского решения для выявления реактивных результатов), а другое было определено на основе оптимизированной корреляции с обнаружением эффектов ингибирования (15 Е/мл).

		BROAD PRNT		
		Нейтрализация (NT50 ≥ 1:20)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл (реактивный)	356	4	360
	< 0.8 Е/мл (нереактивный)	2	28	30
	Всего	358	32	390

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	99.4 %	98.0–99.9 %
NPA	87.5 %	71.0–96.5 %
PPV	98.9 %	97.2–99.7 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S привело к получению 100 %-й PPV (95 % ДИ: 98.9–100 %):

		BROAD PRNT		
		Нейтрализация (NT50 ≥ 1:20)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 Е/мл	331	0	331
	< 15 Е/мл	27	32	59
	Всего	358	32	390

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	92.5 %	89.2–95.0 %
NPA	100 %	89.1–100 %
PPV	100 %	98.9–100 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

В этом исследовании реконвалесцентной плазмы крови вероятность *in vitro* нейтрализации SARS-CoV-2 для образцов с концентрацией ≥ 15 Е/мл составляла 100 % (95 % ДИ: 98.9–100 %), что определено с использованием примененного метода PRNT.

Скрининг реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19

Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S был включен в разрешение на использование в экстренных случаях (EUA), выданное FDA США для экстренного использования реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19.³⁵ Тест был одобрен для использования с целью определения реконвалесцентной плазмы с

высоким титром антител к SARS-CoV-2 для производства COVID-19-реконвалесцентной плазмы. В качестве порогового значения для выявления COVID-19-реконвалесцентной плазмы с высоким титром антител FDA США определило титр ≥ 132 Е/мл.

Настоящее EUA будет действовать до тех пор, пока в соответствии с разделом 564(b)(2) Инициативы АСТ не будет опровергнуто наличие обстоятельств, оправдывающих выдачу разрешения на экстренное использование лекарственных препаратов и биологических продуктов во время пандемии COVID-19, или пока EUA не будет аннулировано в соответствии с разделом 564(g) Инициативы АСТ. Актуальная информация представлена на веб-сайте FDA США.

Список литературы

- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 20;382(8):727-733.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 15;395(10223):514-523.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jul 1;96:288-290.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;169:106026.
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- Tuaillon E, Bolloré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
- Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>
- Klasse P, Moore JP. Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization. *Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW, editors. eLife*. 2020 Jun 23;9:e57877.
- Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jari R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020 Jun 11;5(48).
- Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat. Biotechnol* 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.
- Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci* 2020;45.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020 29;368(6494):945-946.
- Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology* 2020 Jun;20(6):347-348.
- Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).
- Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5.
- Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2020 Jul 16]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
- Nanjing GenScript Biotech Co. Ltd. cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, Instruction for Use. January 2021.
- Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological Immunoassay. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. 2020. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
- FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®**Символы**

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Показания

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения суммарных антител (включая классы IgA, IgM, IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для использования в качестве вспомогательного метода для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа, включая нейтрализующие антитела, на S-белок SARS-CoV-2 после естественного заражения SARS-CoV-2 или у вакцинированных лиц.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

pH

M: 7.4 ± 0.05

R1: 7,3 - 7,5 (25 °C)

R2: 7,3 - 7,5 (25 °C)

Плотность

M: $1,01 \text{ г/см}^3 \pm 5\%$ (20 °C)

R1: 0,918 - 1,122 г/см³

R2: 0,918 - 1,122 г/см³

Стабильность

Хранить при 2-8 °C. Срок хранения невскрытой кассеты с реагентами – до конца срока годности, максимально 18 месяцев с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 1,0 Е/мл - 20 Е/мл не более 12%, в диапазоне концентраций более 20 Е/мл до 250 Е/мл не более 17%.

Данные по линейности

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 5 до 250 Е/мл не более 15%.

Тест на открытие

Восстановление смешанных в равных количествах образцов 1 (PC 1) и 2 (PC 2) соответствует критерию приемлемости и находится в пределах 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, Е/мл
20%	28,4 – 79,7
50%	105 – 153
80%	178 – 226

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0.35 Е/мл

Корреляция между единицами (Е) теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и «единицами связывающих антител»

(ЕСА) первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулина к SARS-CoV-2

Производителем установлена корреляция между единицами измерения (Е) для теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и единицами «binding antibody units» (BAU) первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулина к SARS-CoV-2. Математическое преобразование специфических единиц (Е) Рош в единицы «binding antibody units» (BAU) международного стандартного образца ВОЗ описывается следующей формулой: $E_{\text{Roche}} = 0,972 \cdot \text{BAU}$ (доверительный интервал 95%: 0.956 до 0.987). Такое преобразование находится в пределах обычной погрешности теста, и поэтому используемые производителем специфические единицы Е/мл теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, можно считать эквивалентными единицам BAU/мл первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулинов к SARS-CoV-2.

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепаринизированная, K2-, K3-ЭДТА плазма и плазма с цитратом натрия.

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином и K2-ЭДТА с разделительным гелем.

Капиллярная кровь, собранная в пробирки для отбора сыворотки крови, Li-гепаринизированной или K2-ЭДТА плазмы.

Критерий: Угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + смещение при 0.8 Е/мл $\pm 20\%$.

Для нативных образцов плазмы, отобранных в пробирки с цитратом натрия: угловой коэффициент 0.84 ± 0.10 .

Для образцов, полученных из капиллярной крови: отрицательные образцы: < 0.4 Е/мл; реактивные образцы: степень извлечения в пределах 70-130 % от значения в сыворотке крови.

При использовании устройств для сбора образцов, содержащих жидкие антикоагулянты, наблюдается эффект разведения, приводящий к снижению значений (Е/мл) в отдельных анализируемых образцах. Для сведения к минимуму эффекта разведения необходимо полностью заполнять соответствующие устройства для сбора образцов в соответствии с инструкциями производителя.

Стабильность: 3 дня при 15-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, биоциды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Образцы, содержащие осадок, и оттаявшие образцы необходимо отцентрифугировать перед выполнением анализа.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Характеристики теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для образцов трупной крови и биологических жидкостей, помимо сыворотки и плазмы крови, не установлены.

Примечание: на территории РФ клинические испытания с использованием капиллярной крови не проводились. Соответственно применение данного теста с использованием капиллярной крови не одобрено в России

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 200 тестов.

Продукция компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ"), обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 84 мм±10% x 37 мм±10% x 105 мм±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ±10%

Толщина стенки флакона: 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Длина (всей крышки) x ширина (всей крышки) x высота (всей крышки): 28мм ± 0,2мм x 28мм ± 0,2мм x 19,9 мм

Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка:

Вес: 159 г ±10%

Кассета упакована в картонную коробку (длина x ширина x высота): 98 мм ±10% x 45 мм ±10% x 115 мм ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделия упакованы герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1.

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Номер по каталогу		Внимание! Опасность
	Производитель		QR-код
	Содержимое набора		Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
	Содержит достаточно для n-испытаний		Код партии
	Только для диагностики in vitro		Срок годности
	Знак CE		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Знак «Вверх»
	Внимание, см. инструкцию по применению		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
5. Коды опасности (H317, P261, P272, P280, P333+P313, P362+P364, P501)
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 200 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики in vitro
9. CE-маркировка
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
12. Знак: Внимание! Опасность
13. QR – код
14. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Номер лота
16. Срок годности
17. Дата производства

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

18. Логотип изготовителя

19. Обозначение, какая из сторон должна быть сверху

Маркировка кассеты

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. Логотип изготовителя
11. Знак: Внимание! Опасность
12. Код опасности (H317)
13. ACN (номер теста)

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 200 тестов

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2
Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 09289267190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим

продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 200 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Производитель:

«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Уполномоченный представитель производителя:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»)
107031, Москва, Трубная площадь, д.2
Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

*Примечание:

*Анализаторы и модули иммунохимические cobas e:

cobas e 411: Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c 501 и cobas e 601)

Используется совместно с:

Набор контрольных сывороток для контроля качества определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

Набор калибраторов для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

Перевод с английского и немецкого языков на русский язык

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)
Нотариальная контора
Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, 08.02.2023

[Подпись]
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

09289267500V3.0

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 200 тестов»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 07 февраля 2023 года

От имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд; суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Е З-В., Юань С., Юэнь К-С. (Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S) и др. "Зоонозное происхождение коронавируса человека". "Международный журнал биологических наук" 2020 Мар 15;16(10):1686-1697.
- 2 "Передача SARS-CoV-2: последствия предупреждений профилактики инфекций [Интернет]". 2020 [цитаты 2020 Июль 14]. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- 3 Жу Н., Чжан Д., Ван В. (Zhu N, Zhang D, Wang W) и др. "Новый коронавирус у пациентов с пневмонией в Китае, 2019". "Журнал Новой Англии о медицине" 2020 20;382(8):727-733.
- 4 Чан Д.Ф-В, Юань С., Кок К.Х. (Chan JF, Yuan S, Kok KH) и др. "Семейный анамнез пневмонии, связанный с новым коронавирусом 2019, указывающий на передачу от человека к человеку: изучение семейного анамнеза". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2020 15;395(10223):514-523.
- 5 Лауэр С.А., Грантц К.Х., Би К. (Lauer SA, Grantz KH, Bi Q) и др. "Инкубационный период Коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) из публично сообщенных подтвержденных случаев: Оценка и применение". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2020 Мар 10.
- 6 Чжоу Р., Ли Ф., Чен Ф. (Zhou R, Li F, Chen F) и др. "Вирусная динамика у бессимптомных пациентов с COVID-19". "Международный журнал инфекционных заболеваний" 2020 Июль 1;96:288-290.
- 7 Хэ К., Лау Е.Х.И., Ву П. (He X, Lau EHY, Wu P) и др. "Временная динамика в выделении вируса и трансмиссивности COVID-19". Журнал "Природа. Медицина" 2020 Май;26(5):672-675.
- 8 Мизумото К., Кагая К., Заребски А. (Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A) и др. "Оценка доли бессимптомных случаев Коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) на борту круизного лайнера "Даймонд Принцесс" (Diamond Princess), Иокогама, Япония, 2020". Журнал "Европейский надзор" 2020 Мар 12;25(10).
- 9 Гао М., Ян Л., Чен К. (Gao M, Yang L, Chen X) и др. "Исследование инфекционности бессимптомных носителей SARS-CoV-2". Журнал "Респираторная медицина" 2020 Авг;169:106026.
- 10 Юй П., Чжу Д., Чжан З. (Yu P, Zhu J, Zhang Z) и др. "Семейный кластер инфекции, связанный с Новым коронавирусом 2019, указывающий на возможную передачу от человека к человеку в период инкубации". "Журнал инфекционных заболеваний" 2020 11;221(11):1757-1761.
- 11 Лю З., Чу Р., Гун Л. (Liu Z, Chu R, Gong L) и др. "Оценка эффективности передачи и скрытого периода инфекции на бессимптомных носителях инфекции SARS-CoV-2". "Международный журнал инфекционных заболеваний" 2020 Июль 13.
- 12 Летко М., Марзи А., Мюнстер В. (Letko M, Marzi A., Munster V). "Функциональная оценка входа клеток и использования рецепторов для SARS-CoV-2 и других бетакоронавирусов линии В". Журнал "Природа. Микробиология" 2020;5:562-569. 2020;5(4):562-569.
- 13 Сю Х., Чжун Л., Дэн Д. (Xu H, Zhong L, Deng J) и др. "Высокая экспрессия рецептора ACE2 2019-nCoV на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта". "Международный журнал науки полости рта" 2020 Мар 24;12(1):1-5.
- 14 Врapp Д., Ван Н., Корбетт К.С. (Wrapp D, Wang N, Corbett KS) и др. "Структура криоэлектронной томографии спайка 2019-nCoV в фазе, предшествующей слиянию". Журнал "Наука" 2020 13;367(6483):1260-1263.
- 15 Хоффман М., Кляйне-Вебер Х., Шредер С. (Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S) и др. "Проникновение в клетку SARS-CoV-2 зависит от ACE2 и TMPRSS2 и заблокировано клинически доказанным ингибитором протеазы". Журнал "Клетка" 2020 16;181(2):271-280.e8.
- 16 Центры по контролю и профилактике заболеваний. "Временные руководящие принципы тестирования на антитела COVID-19 [Интернет]". "Центры по контролю и профилактике заболеваний". 2020 [цитаты 2020 Июль 4]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibodytests-guidelines.html>
- 17 Лун К-К., Лю Б-З., Ден Х-Д. (Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J) и др. "Иммунный ответ на SARSCoV-2 у пациентов с COVID-19". Журнал "Природа. Медицина" 2020 Apr 29.
- 18 Лоу Б., Ли Т-Д., Чжен С-Ф. (Lou B, Li T-D, Zheng S-F) и др. "Серологические характеристики инфекции SARS CoV-2 с момента воздействия и последующие симптомы заболевания". "Европейский журнал респираторных заболеваний" 2020 Май 19;2000763.
- 19 Чжао Д., Юан К., Ван Х. (Zhao J, Yuan Q, Wang H) и др. "Иммунный ответ на SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией 2019". Журнал "Клинические инфекционные

заболевания" 2020 Мар 28.

20 Туайон Е., Боллоре К., Писони А. (Tuailon E, Bolloré K, Pisoni A) и др. "Обнаружение антител к SARS-CoV-2 с использованием коммерческих анализов и характера сероконверсии у госпитализированных пациентов". "Журнал инфекций" 2020 Июнь 3.

21 Лачсингер Л.Л., Рэнсегнола Б., Джин Д. (Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D) и др. "Серологический анализ нью-йоркских выздоравливающих COVID19 доноров плазмы [Интернет]". Журнал "Инфекционные заболевания" (кроме ВИЧ/СПИДа); 2020 Июнь [цитаты 2020 Июл 23]. Доступно на: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>

22 Салазар Е., Кучипуди С.В., Кристенсен П.А. (Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA) и др. "Взаимосвязь между титрами антител анти-спайковых белков и SARS-CoV-2 в нейтрализации вируса in vitro в реконвалесцентной плазме [Интернет]". Журнал "Иммунология"; 2020 Июнь [цитаты 2020 Июнь 13]. Доступно на: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>

23 Класс П., Мур Д.П. (Klasse P, Moore JP). "Антитела к SARS-CoV-2 и их возможное применение в терапевтической пассивной иммунизации". Гиамареллос-Боурбулис Е.Д., ван дер Меер Д.В. (Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW), редакторы. "е-Лайф" (eLife). 2020 Июнь 23;9:e57877.

24 Премкумар Л., Сеговиа-Чамбез Б., Джейди Р., Мартинез Д.Р., Раут Р., Маркманн А.Д. (Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ) и др. "Рецептор-связывающая область вирусного спайкового белка представляет собой иммунодоминантную и высокоспецифичную цель антител у пациентов SARS-CoV-2". Журнал "Наука. Иммунология" 2020 Июнь 11;5(48).

25 Тэн К.В., Чиа В.Н., Кин К. (Tan CW, Chia WN, Qin X) и др. "Тест на нейтрализацию суррогатного вируса SARS-CoV-2, основанный на антитело-опосредованной блокаде взаимодействия белок-белок ACE2-спайка". Журнал "Природа Биотехнология" 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.

26 Мукхерджи Р. (Mukherjee R). "Глобальная работа над вакцинами против COVID-19: Рано или поздно все мы заразимся коронавирусом". "Журнал о бионауках" 2020;45.

27 Грэхэм Б.С. (Graham BS). "Быстрая разработка вакцины против COVID-19". Журнал "Наука" 2020 29;368(6494):945-946.

28 Хотез П.Д., Корри Д.Б., Боттацци М.Е. (Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME). "Конструкция вакцины COVID-19: двойственное влияние иммунной стимуляции". Журнал "Природа. Обзоры. Иммунология" 2020 Июнь;20(6):347-348.

29 Лиу А., Ван В., Чжао К. (Liu A, Wang W, Zhao X) и др. "Исчезновение антител к SARSCoV-2 у пациента с Covid-19 после выздоровления". Журнал "Клиническая микробиология и инфекция" 2020 Июль 8;0(0).

30 Лун К.-К., Тан К.-Л., Ши К.-Л. (Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L) и др. "Клиническая и иммунологическая оценка асимптомных инфекций SARS-CoV-2". Журнал "Наука. Медицина" 2020 Июнь 18;1-5.

31 Ву Л.-П., Ван Н.-К., Чан И.-Х. (Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H) и др. "Продолжительность иммунного ответа после тяжелого острого респираторного синдрома" - Том 13, Номер 10 - Октябрь 2007 - "Журнал Новых инфекционных заболеваний" - CDC. [цитаты 2020 Июл 16]; Доступно на: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article

32 Нанкин ДженСкрипт Биотек Ко. Лтд. cPass™ (Nanjing GenScript Biotech Co. Ltd. cPass™) набор для обнаружения нейтрализующих антител к SARS-CoV-2, инструкция по применению. Январь 2021.

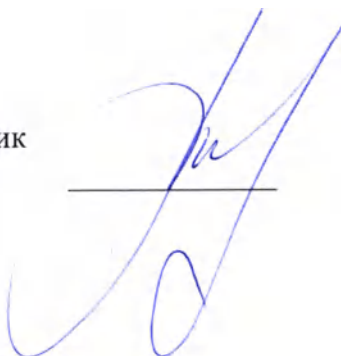
33 Майер Б., Торриани Д., Йерли С. (Meyer B, Torriani G, Yerly S) и др. "Валидация коммерчески доступного серологического иммунотеста SARS-CoV-2". medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.

34 Розас И.О., Бреу Н., Уотерс М. (Rosas IO, Bräu N, Waters M) и др. "2020, Тоцилизумаб у госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19", сайт "Мед-архив (medRxiv)" 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

35 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) "Обновленное разрешение на экстренное использование реконвалесцентной плазмы COVID-19, чтобы отразить новые данные" Письмо-разрешение EUA для реконвалесцентной плазмы

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Шестого марта две тысячи двадцать третьего года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 5-1372.

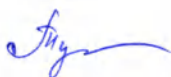
Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



В.А. Тумина



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 22 (двадцать два) листа.



В.А. Тумина



3D



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 08.02.2023



Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 300 тестов»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

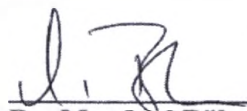
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 07 February 2023

i.V.



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
09289275190	09289275500	300	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
ACOV2S	10230

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения суммарных антител к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для использования в качестве вспомогательного метода для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа, включая нейтрализующие антитела, на S-белок SARS-CoV-2 после естественного заражения SARS-CoV-2 или у вакцинированных лиц.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Вирус SARS-CoV-2, который является возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду Betacoronavirus. Известно 7 коронавирусов, вызывающих инфекционные заболевания у человека, проявления которых варьируются от легких симптомов ОРВИ до тяжелой дыхательной недостаточности.¹

SARS-CoV-2 передается от человека к человеку, главным образом, воздушно-капельным путем.^{2,3} Инкубационный период (от инфицирования до определяемой вирусной нагрузки) обычно составляет 2–14 дней.^{4,5} Повышение вирусной нагрузки до определяемого уровня может сопровождаться появлением признаков и симптомов заболевания, хотя у значительной части инфицированных течение инфекции бессимптомное или с очень легкими проявлениями.^{6,7,8} Интервал, в течение которого человек с COVID-19 может быть заразен, пока еще четко не установлен. Тем не менее, описаны случаи передачи вируса от лиц с симптомами, без симптомов и до появления симптомов.^{9,10,11}

Геном коронавирусов кодирует 4 главных структурных белка: шиповидный (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N). S-белок представляет собой очень крупный трансмембранный белок, который собирается в тримеры и образует характерные «шипы» на поверхности коронавируса. Каждый S-мономер состоит из N-концевой субъединицы S1 и мембрано-проксимальной субъединицы S2. Вирус проникает в клетку-хозяина путем связывания S-белка с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), который находится на поверхности клеток разных типов, включая альвеолоциты II типа и эпителиальные клетки слизистой оболочки ротовой полости.^{12,13} АПФ-2 работает как рецептор вируса и взаимодействует с рецептор-связывающим доменом (RBD) субъединицы S1.^{14,15}

Иммунный ответ организма на инфицирование SARS-CoV-2 обычно включает выработку антител, специфичных к антигенам вируса. Антитела к SARS-CoV-2 класса IgM и IgG появляются в крови почти одновременно.¹⁶ У пациентов с COVID-19 отмечены значимые межличностные различия в уровнях и хронологии появления антител, но медиана сероконверсии составляет приблизительно 2 недели.^{17,18,19,20,21} Кроме того, после разрешения заболевания у разных пациентов значительно различаются титры.²² Обнаружены антитела к SARS-CoV-2, обладающие сильной нейтрализующей способностью, которая особенно выражена для антител к RBD.^{21,23,24} Установлено, что конкуренция антител за связывание RBD с АПФ-2 является надежным маркером для оценки наличия нейтрализующих антител.²⁵ Разрабатывается множество вакцин для профилактики COVID-19, многие из которых направлены на формирование иммунного ответа к RBD.^{26,27,28}

Серологические тесты могут играть важную роль в понимании эпидемиологии вирусной инфекции в общей популяции и в выявлении

лиц, которые, по-видимому, ранее не встречались с вирусом и, следовательно, предположительно восприимчивы к нему.

В тесте Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S в качестве антигена используется рекомбинантный белок, представляющий собой рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка. Тест основан на образовании «сэндвич»-комплекса с двумя антигенами, что способствует лучшему количественному определению высокоаффинных антител к SARS-CoV-2. Количественная оценка антительного ответа может использоваться для определения титра специфичных антител и для мониторинга динамики антительного ответа у отдельных пациентов. Показано, что результаты теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S хорошо согласуются с результатами тестов, основанных на методах прямой и суррогатной оценки нейтрализации вируса.

Принцип метода

Сэндвич-принцип с двумя антигенами. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 12 мкл образца, биотинилированный рекомбинантный специфичный антиген SARS-CoV-2, представляющий собой рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка, и рекомбинантный специфичный антиген SARS-CoV-2, представляющий собой RBD S-белка, меченный рутинием комплексом^{a)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутиний(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как ACOV2S.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 16.0 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 SARS-CoV-2 S-Ag-биотин, 1 флакон, 18.8 мл: Биотинилированный рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в качестве рекомбинантного антигена < 0.4 мг/л; HEPES^{b)} буфер 50 ммоль/л, pH 7.4; консервант.
- R2 SARS-CoV-2 S-Ag-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 18.8 мл: Рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в качестве рекомбинантного антигена, меченный рутинием комплексом, < 0.4 мг/л; HEPES буфер 50 ммоль/л, pH 7.4; консервант.

b) HEPES = [4-(2-гидроксипиридин-1-ил)пиперазин]-этансульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Для профессионального использования.

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Пробирки для исследования плазмы с Li-гепарином, K₂-ЭДТА, K₃-ЭДТА и Na-цитратом.

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином и K₂-ЭДТА с разделительным гелем.

Капиллярная кровь, собранная в пробирки для отбора сыворотки крови, Li-гепаринизированной плазмы или K₂-ЭДТА плазмы.

Критерий: угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + смещение при 0.8 Е/мл ± 20 %.

Для нативных образцов плазмы, отобранных в пробирки с цитратом натрия: угловой коэффициент 0.84 ± 0.10.

Для образцов, полученных из капиллярной крови: отрицательные образцы: < 0.4 Е/мл; реактивные образцы: степень извлечения в пределах 70-130 % от значения в сыворотке крови.

При использовании устройств для сбора образцов, содержащих жидкие антикоагулянты, наблюдается эффект разведения, приводящий к снижению значений (Е/мл) в отдельных анализируемых образцах. Для сведения к минимуму эффекта разведения необходимо полностью заполнять соответствующие устройства для сбора образцов в соответствии с инструкциями производителя.

Стабильность: 14 дней при 15-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, биоциды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Образцы, содержащие осадок, и оттаявшие образцы необходимо отцентрифугировать перед выполнением анализа.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Характеристики теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для образцов трупной крови и биологических жидкостей, помимо сыворотки и плазмы крови, не установлены.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 09289291190, CalSet Anti-SARS-CoV-2 S, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 09289313190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 мл
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 мл, дилуэнт для разведения образца

■ Общее лабораторное оборудование

■ Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: метод был стандартизирован относительно внутреннего стандартного образца антител к S-белку SARS-CoV-2 компании Roche.

Впоследствии было показано, что характеристики первого международного стандартного образца BO3 для анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулина (человека), код NIBSC: 20/136, аналогичны характеристикам внутреннего стандартного образца Roche с коэффициентом корреляции Пирсона между пределом количественного определения и 1000 BAU/мл, равным $r = 0.9996$. Следовательно, числовые результаты теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S в Е/мл эквивалентны уровню BAU/мл (например, результат теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S 1 Е/мл соответствует 1 BAU/мл).

Примечание: несмотря на то что определенная для Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S единица измерения эквивалентна единице связывания антител (BAU), определенной стандартом BO3, определенная для Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S единица измерения не должна взаимозаменяемо использоваться с единицами измерения для других тестов. См. также раздел «Интерпретация результатов».

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. кассеты **cobas e**, которая находится на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 42 дня при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 14 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию анализата для каждого образца в Е/мл.

Интерпретация результатов

Результат	Интерпретация
< 0.80 Е/мл	Отрицательный по анти-SARS-CoV-2-S антителам
≥ 0.80 Е/мл	Положительный по анти-SARS-CoV-2-S антителам

Результаты повтора в дублях для cobas e flow ACOV2S DR	Интерпретация
Результаты обоих повторов в дублях составляют < 0.80 Е/мл	Отрицательный по анти-SARS-CoV-2-S антителам
Результаты одного или обоих повторов в дублях ≥ 0.80 Е/мл	Повторно реактивный, положительный по анти-SARS-CoV-2-S антителам

Примечание: из-за разнообразия антител полученные значения анти-SARS-CoV-2-S антител могут различаться в зависимости от используемого метода тестирования и примененного стандартного образца. Поэтому результаты, полученные при анализе одного образца с использованием тестов разных производителей, могут отличаться. Если в ходе мониторинга титра антител метод определения был изменен, то значения анти-SARS-CoV-2-S антител, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов. Для цитратной плазмы (1 часть раствора цитрата + 9 частей крови) необходимо учитывать эффект разведения.

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 1000 мг/дл или ≤ 10 г/л
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 7.0 г/дл или ≤ 70 г/л
IgA	≤ 1.6 г/дл или ≤ 16 г/л
IgM	≤ 1.0 г/дл или ≤ 10 г/л

Критерий: для концентраций 1.0-20 Е/мл отклонение составляет ≤ 20 %. Для концентраций > 20 Е/мл отклонение составляет ≤ 30 %. Для концентраций < 1.0 Е/мл отклонение составляет ≤ 0.2 Е/мл.

При использовании теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S случаи получения ложноотрицательных результатов, обусловленных эффектом высокой дозы (хук-эффектом), не зарегистрированы, но возможность эффекта высокой дозы (хук-эффекта) полностью исключить нельзя.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Интерференция со стороны итраконазола была изучена вплоть до указанной концентрации; никакого влияния на результаты не наблюдалось.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Вещество	Испытанная концентрация
Итраконазол	15 мг/л

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Противовирусные препараты

Вещество	Испытанная концентрация
Интерферон-альфа-2a	14400 МЕ/мл
Интерферон-альфа-2b	1000 МЕ/мл
Занамивир	0.002 мг/мл
Рибавирин	0.247 мг/мл
Осельтамивир	0.030 мг/мл
Перамивир	0.120 мг/мл
Лопинавир	0.240 мг/мл
Ритонавир	0.160 мг/мл
Арбидол	0.040 мг/мл
Ремдесивир	0.040 мг/мл
Актэма (Тоцилизумаб)	0.128 мг/мл

Антибактериальные препараты

Вещество	Испытанная концентрация
Левифлоксацин	0.1 мг/мл
Азитромицин	0.1 мг/мл
Цефтриаксон	0.8 мг/мл
Меропенем	1.20 мг/мл
Тобрамицин	0.120 мг/мл

Другое

Вещество	Испытанная концентрация
Гидроксихлорохин	0.16 мг/мл

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Отрицательный результат теста полностью не исключает возможного наличия SARS-CoV-2-инфекции. Образцы сыворотки или плазмы крови, отобранные в очень раннем периоде (до сероконверсии), могут давать отрицательные результаты. Поэтому данный тест нельзя использовать для диагностики острой инфекции. Также есть сообщения о случаях, когда у пациентов с подтвержденной инфекцией антитела к SARS-CoV-2 не обнаруживались.²¹ Более того, сообщалось о снижении титров антител в течение нескольких месяцев после инфицирования. Эта особенность характерна и для других коронавирусов.^{29,30,31}

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.40-250 Е/мл (определяется по значению предела количественного определения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела количественного определения отображаются как < 0.40 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 250 Е/мл (или до 2500 Е/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.30 Е/мл

Предел обнаружения = 0.35 Е/мл

Предел количественного определения = 0.40 Е/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с коэффициентом вариации (CV) ≤ 20 %. Он был определен с использованием образцов с низкой концентрацией анти-SARS-CoV-2-S антител.

Разведение

Образцы с концентрациями анти-SARS-CoV-2-S антител выше диапазона измерений можно развести дилуэнтном Diluent Universal. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет от 1:10 до 1:100.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Примечание: антитела к SARS-CoV-2 являются гетерогенными. В некоторых единичных случаях это может привести к нелинейному разведению.

Оптимизированный алгоритм разведения может быть выполнен автоматически (см. раздел «cobas e flows»).

cobas e flows

cobas e flows — это последовательность операций, запрограммированная в системе для автоматического осуществления измерений и расчета результатов комбинаций тестов с целью реализации алгоритмов принятия решений.

Процесс cobas e flow ACOV2S D доступен для автоматического начального разведения образца в соотношении 1:30. Если результат этого измерения находится в пределах расширенного диапазона измерений (12-7500 Е/мл), результат регистрируется.

Если первоначальный результат находится выше расширенного диапазона измерений, для определения титров до 100000 Е/мл автоматически выполняется еще одно разведение (1:400) образца. Результатам > 100000 Е/мл присваивается сообщение о результате «выше диапазона измерений», при этом указывается числовой результат 100000 Е/мл.

Если первоначальный результат находится ниже диапазона измерений, указанного для разведения в соотношении 1:30, выполняется другое измерение без разведения образца и результат регистрируется.

Для измерения образца с использованием того же алгоритма автоматического разведения, что и в последовательности cobas e flow «ACOV2S D», с повторным измерением в дублях для образцов с первоначально «реактивным» результатом (≥ 0.8 Е/мл) доступен процесс cobas e flow «ACOV2S DR». Подтверждение реактивного статуса одним или обоими повторными измерениями приводит к получению основного результата «повторно реактивный». Отсутствие подтверждения в обоих повторях приводит к качественной интерпретации образца как «нереактивного». Этот результат считается основным. Соответствующие результаты отдельных определений предоставляются в качестве промежуточных результатов в дополнение к основному.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность была установлена с использованием реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов в рамках протокола (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): по 1 постановке в день, по 5 повторов на каждый образец, на протяжении 5 дней (n = 25). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение Е/мл	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
HSP ^{c)} 1	0.483	0.014	2.9	0.014	2.9
HSP 2	0.826	0.015	1.9	0.015	1.9
HSP 3	5.69	0.121	2.1	0.136	2.4
HSP 4	12.0	0.159	1.3	0.191	1.6
HSP 5	54.8	0.743	1.4	0.770	1.4
HSP 6	77.3	1.23	1.6	1.54	2.0
HSP 7	184	1.69	0.9	2.63	1.4
PC ^{d)} ACOV2S 1	< 0.40	—	—	—	—
PC ACOV2S 2	10.4	0.139	1.3	0.206	2.0

c) HSP = образец крови человека (сыворотка/плазма)

d) PC = PreciControl: PC ACOV2S 1 не содержит аналита, поэтому все результаты, полученные для него в ходе испытания, были ниже диапазона измерений (< 0.40 Е/мл), вследствие чего стандартное отклонение и коэффициент вариации не могли быть определены.

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, [REF] 09289275190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, [REF] 09289275190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (Е/мл):

Количество исследованных образцов: 141

Регрессия Пассинга — Баблока³²

$$y = 0.950x - 0.056$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 0.047 до 241 Е/мл.

Аналитическая специфичность

С помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S были протестированы 1468 образцов, содержащих потенциально перекрестно реагирующие аналиты. Все образцы были отобраны до октября 2019 года. Перекрестной реактивности обнаружено не было. Полученная общая специфичность составила 100 %. Результаты отображены в таблицах ниже:

Возбудители, родственные SARS-CoV-2

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
MERS CoV (анти-S1 IgG+)	51	0	100
Стандартная панель коронавирусов ^{e)}	151	0	100

e) Препандемические образцы, которые показали серологическую реактивность по крайней мере к 1 из эндемичных штаммов коронавирусов HKU1, NL63, 229E или OC43.

Возбудители инфекционных заболеваний дыхательных путей

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Bordetella pertussis	39	0	100
Chlamydia pneumoniae	36	0	100
Панель возбудителей ОРВИ ^{f)}	21	0	100
Энтеровирусы	35	0	100
Haemophilus influenzae B	75	0	100
Вирус гриппа A	40	0	100
Вирус гриппа B	45	0	100
После вакцинации против гриппа	25	0	100
Mycoplasma pneumoniae	46	0	100
Вирус парагриппа	82	0	100
Респираторно-синциальный вирус	51	0	100

f) 21 образец с потенциальной перекрестной реактивностью, отобранный у лиц с симптомами ОРВИ до октября 2019 г.

Другие возбудители инфекционных заболеваний

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Аденовирус	25	0	100
Боррелии	6	0	100
Candida albicans	13	0	100
Chlamydia trachomatis	12	0	100
ЦМВ, острая форма (IgM+, IgG+)	86	0	100
E. coli (реактивные по антителам к E. coli)	10	0	100
ВЭБ, острая фаза (IgM+, VCA IgG+)	106	0	100
Гонококк	5	0	100
Вирус гепатита A, острая форма (IgM+)	10	0	100
Вирус гепатита A, поздняя стадия (IgG+)	15	0	100
После вакцинации против вирусного гепатита A	15	0	100
Вирус гепатита B, острая форма	12	0	100
Вирус гепатита B, хроническая форма	12	0	100
После вакцинации против вирусного гепатита B	15	0	100
Вирус гепатита C	50	0	100
Вирус гепатита E	12	0	100
ВИЧ	10	0	100
Вирус простого герпеса, острая форма (IgM+)	24	0	100

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
HTLV	6	0	100
Легионеллы (IgGAM +)	7	0	100
Листерии	6	0	100
Вирус кори	10	0	100
Вирус эпидемического паротита	14	0	100
Парвовирус B19	30	0	100
Plasmodium falciparum (малярийный плазмодий)	8	0	100
Вирус краснухи, острая форма (IgM+, IgG+)	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100
Treponema pallidum (сифилис)	62	0	100
VZV (вирус ветряной оспы)	30	0	100

Аутоиммунные заболевания

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
AMA (антимитохондриальные антитела)	30	0	100
ANA (антиядерные антитела)	17	0	100
Гемофилия	15	0	100
РА (ревматоидный артрит)	10	0	100
СКВ (системная красная волчанка)	10	0	100

Заболевания печени

Тип образцов	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %
Алкогольный гепатит/цирроз печени	13	0	100
Лекарственный гепатит/цирроз	10	0	100
Стеатоз печени	10	0	100
Рак печени	10	0	100
Невирусное заболевание печени	15	0	100

Клиническая специфичность

Всего с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S был протестирован 5991 образец. Все образцы были отобраны до октября 2019 года. Был выявлен 1 образец с ложноположительным результатом.

Полученная общая специфичность по результатам внутреннего исследования составила 99.98 %. Нижняя граница 95 % доверительного интервала составила 99.91 %.

Когорта	N	Количество реактивных образцов	Специфичность %	Нижняя граница 95 % доверительного интервала, %	Верхняя граница 95 % доверительного интервала, %
Рутинная диагностика (Европа)	2528	0	100	99.85	100
Доноры крови (США)	2713	1	99.96	99.79	100
Доноры крови (Африка)	750	0	100	99.51	100
Всего	5991	1	99.98	99.91	100

Чувствительность

Всего с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было протестировано 1610 образцов, отобранных у 402 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, подтвержденной с помощью ПЦР, и с наличием симптомов (297 образцов были отобраны у 243 госпитализированных пациентов). У этих пациентов последовательные образцы (1 или более) были отобраны в различное время после подтверждения методом ПЦР.

1423 из протестированных образцов были отобраны через 14 и более дней после постановки диагноза с помощью ПЦР. Из этих 1423 образцов для 1406 образцов результат, полученный с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, составил ≥ 0.8 Е/мл и, следовательно, считался положительным. Таким образом, в данной выборке чувствительность составила 98.8 % (95 % ДИ: 98.1-99.3 %).

Е/мл	Дни после постановки диагноза на основе положительного результата ПЦР					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0.4	4	16	7	3	0	0
0.4 - < 0.8	0	6	7	0	0	0
0.8 - < 1.5	2	3	4	1	0	0
1.5 - < 2.5	0	2	6	2	0	0
2.5 - < 5	3	10	9	12	10	40
5 - < 10	1	7	7	15	25	49
10 - < 20	0	11	19	32	25	62
20 - < 50	1	13	19	40	38	183
50 - < 100	3	9	11	34	48	232
100 - < 150	1	4	11	11	21	135
150 - < 200	2	4	2	5	11	95
200 - < 250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
≥ 0.8	31	130	116	173	197	920
Всего	35	152	130	176	197	920
Чувствительность, %	~88.6	85.5	89.2	98.3	100	100
CS ^{g)} , %	86.1		98.8			
95 % ДИ ^{h)} , %	80.3 - 90.7		98.1 - 99.3			

g) CS = кумулятивная чувствительность

h) ДИ = доверительный интервал

Динамику титра исследовали с использованием последовательных образцов, отобранных у отдельных пациентов в период до 126 дней после получения положительного результата ПЦР. Ни в одном из образцов не наблюдалось снижение титра ниже диапазона реактивности.

Динамика титра в образцах пациентов, отобранных по истечении ≥ 100 дней после получения положительного результата ПЦР, показана ниже.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Донор	D* Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл	D Е/мл
1	20 20.4	23 22.2	27 30.5	33 47.4	36 51.7	61 73.5	82 87.7	103 114
2	21 36.1	24 44.3	31 32.4	34 48.5	37 51.4	62 63.1	83 73.2	104 71.9
3	26 139	34 223	38 186	41 153	45 150	67 198	87 147	106 155
4	21 32.3	30 95.3	33 151	36 315	41 374	62 293	83 244	107 214
5	30 33.0	35 29.5	38 31.2	42 41.2	112 59.9			
6	20 7.88	30 32.6	38 26.6	62 39.2	71 35.7	76 40.3	86 36.0	107 42.1
7	19 20.7	22 40.4	25 101	29 149	39 115	48 97.7	59 115	104 175
8	15 22.1	22 14.2	30 37.1	37 166	40 136	55 226	79 124	107 96.9
9	34 181	41 148	45 148	52 165	67 152	74 154	87 125	106 119
10	26 4.42	29 4.79	32 4.83	35 5.21	42 4.67	52 5.95	73 7.28	103 7.69
11	16 305	42 296	78 371	106 408				
12	28 139	31 182	40 114	44 166	47 141	62 93.0	86 69.5	103 59.1
13	24 33.9	31 45.6	38 63.7	46 53.4	59 47.4	74 41.8	92 41.9	102 42.8
14	25 79.8	28 86.4	33 120	41 117	47 103	59 108	76 97.1	109 105
15	36 255	52 165	68 126	77 94.8	92 122	96 107	106 141	126 162
16	30 425	44 246	51 379	58 298	73 215	85 169	90 173	104 147
17	29 220	32 205	40 177	48 141	55 136	76 122	95 116	101 101
18	31 63.6	39 66.9	43 53.4	53 43.4	64 57.3	68 48.9	92 69.7	102 58.8
19	32 94.5	46 79.5	53 84.3	60 71.8	68 92.1	74 73.6	94 78.9	102 75.8
20	38 56.4	46 84.2	68 104	74 106	82 114	99 141	106 152	110 146
21	31 9.4	38 10.1	48 8.7	52 9.0	57 8.0	71 8.8	92 10.4	106 10.4
22	44 54.3	49 51.0	61 59.2	70 56.9	117 99.8			
23	35 524	42 451	55 416	74 386	81 392	109 345		
24	44 669	48 685	51 584	58 605	63 582	73 562	90 591	104 570
25	36 64.0	49 83.5	56 78.6	69 83.9	82 100	89 103	105 121	

* Дни после получения первичного положительного результата ПЦР.

Выявление антител, индуцированных активной иммунизацией вакцинами против SARS-CoV-2

Ожидается, что антитела, которые вырабатываются у вакцинированных лиц в ответ на иммунизацию вакцинами, в качестве иммуногена содержащими RBD S-белка вируса SARS-CoV-2, могут быть

количественно определены с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Компания Roche провела внутренние исследования для оценки применения теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для определения титров антител, образовавшихся в ответ на иммунизацию вакциной Spikevax Moderna (mRNA-1273) и вакциной Comirnaty Pfizer-BioNTech (BNT162b2) по утвержденной 2-дозной схеме вакцинации.

После вакцинации Spikevax или Comirnaty сероконверсия наблюдалась у всех участников, которые были серонегативными в начале исследования. При оценке в 3 указанных временных точках определялся быстрый рост титров, указывающий на выраженный гуморальный иммунный ответ на вакцинацию.

Результаты определения титров антител к RBD, индуцированных Spikevax у серонегативных лиц, приведены в Е/мл в соответствии с результатами, полученными с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Результаты ACOV2S в Е/мл = BAU/мл	До вакцинации (исходный уровень)	Перед 2-м введением (21 день после 1-го введения)	14 дней после 2-го введения*
Минимальное значение	< 0.4	0.973	223
5. Перцентиль	n/p**	0.978	269
25. Перцентиль (нижний квартиль)	n/p**	14.15	2701
Медиана	< 0.4	95.55	6792
75. Перцентиль (верхний квартиль)	n/p**	221	11044
95. Перцентиль	n/p**	661	17755
Максимальное значение	< 0.4	680	18169
Межквартильный диапазон	n/p**	679	17946
Среднее геометрическое (GM)	< 0.4	57.3	4559
95 % ДИ GM	n/p**	(25.4–129)	(2745–7574)
Количество значений (n)	24	24	24

Результаты определения титров антител к RBD, индуцированных Comirnaty у серонегативных лиц, приведены в Е/мл в соответствии с результатами, полученными с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Результаты ACOV2S в Е/мл = BAU/мл	До вакцинации (исходный уровень)	Перед 2-м введением (21 день после 1-го введения)	14 дней после 2-го введения*
Минимальное значение	< 0.4	2.63	562
5. Перцентиль	n/p**	9.28	1024
25. Перцентиль (нижний квартиль)	n/p**	48.2	2064
Медиана	< 0.4	96.8	2728

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Результаты ACOV2S в Е/мл = ВАУ/мл	До вакцинации (исходный уровень)	Перед 2-м введением (21 день после 1-го введения)	14 дней после 2-го введения*
75. Перцентиль (верхний квартиль)	н/п**	147	3660
95. Перцентиль	н/п**	790	8328
Максимальное значение	< 0.4	1070	13491
Межквартильный диапазон	н/п**	1067	12929
Среднее геометрическое (GM)	< 0.4	80.9	2833
95 % ДИ GM	н/п**	(56.2–116)	(2396–3350)
Количество значений (n)	31	39	48

* Указывает на то, что кровь отбиралась ровно через 14 дней после 2-го введения или в ближайший доступный момент времени.

** Распределение результатов не оценивалось, так как все результаты до вакцинации были нереактивными и находились ниже предела обнаружения.

Корреляция результатов теста с обнаружением антител, ингибирующих SARS-CoV-2

Были исследованы 534 образца пациентов с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2, охватывающие диапазон от 6 до 210 дней после получения реактивного результата ПЦР. В выборку были включены когорты пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавшим госпитализации (n = 122), и легким течением заболевания после карантина в домашних условиях (n = 412).

Результаты теста были сопоставлены с результатами, полученными с помощью коммерчески доступного теста для in vitro диагностики для качественного определения нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 (cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, GenScript, Китай). По результатам этого теста уровень ингибирования связывания RBD с АПФ-2 30 % или более указывает на наличие нейтрализующих антител к SARS-CoV-2.³³

В качестве точки принятия медицинского решения (дифференциация нереактивных и реактивных результатов) использовалась концентрация 0.8 Е/мл, определенная с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Была получена следующая корреляция:

		Тест суррогатной оценки нейтрализации вируса SARS-CoV-2 cPass		
		Нейтрализация (ингибирование ≥ 30 %)	Отс. нейтрализации (ингибирование < 30 %)	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл (реактивный)	470	39	509
	< 0.8 Е/мл (нереактивный)	2	23	25
	Всего	472	62	534

	Точечная оценка	95 % ДИ ¹⁾
PPA (процент совпадения положительных результатов)	99.58 %	98.48–99.95 %
NPA (процент совпадения отрицательных результатов)	37.10 %	25.16–50.31 %

	Точечная оценка	95 % ДИ ¹⁾
PPV (положительная прогностическая значимость)	92.34 %	90.87–93.59 %
NPV (отрицательная прогностическая значимость)*	н/п	н/п

¹⁾ ДИ = доверительный интервал

* Анализ оценивал только PPV, все включенные в анализ образцы были получены от пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S дополнительно повысило PPV:

		Тест суррогатной оценки нейтрализации вируса SARS-CoV-2		
		Нейтрализация (ингибирование ≥ 30 %)	Отс. нейтрализации (ингибирование < 30 %)	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 Е/мл	430	13	443
	< 15 Е/мл	42	49	91
	Всего	472	62	534

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	91.10 %	88.16–93.51 %
NPA	79.03 %	66.82–88.34 %
PPV	97.07 %	95.32–98.17 %
NPV*	н/п	н/п

* Анализ оценивал только PPV, все включенные в анализ образцы были получены от пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Это исследование показало, что в образцах с концентрацией ≥ 15 Е/мл вероятность обнаружения антител, ингибирующих SARS-CoV-2, составляет 97.07 %, что определено с помощью стандартного теста для выявления нейтрализующих антител.

Корреляция результатов теста с нейтрализующей способностью сыворотки

Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S сравнивали с тестом на основе псевдовируса VSV (вирус вешикулярного стоматита) для определения нейтрализующей способности.³⁴ Результаты для 15 клинических образцов, полученных у разных пациентов, обобщены в следующей таблице:

		Тест для определения нейтрализации на основе псевдовируса		
		Положительный	Неопределенный	Отрицательный
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл	12	0	0
	< 0.8 Е/мл	1	1	1

Согласованность положительных результатов: 92.3 %

Расчет прогностических значений не проводился в связи с низким количеством образцов и связанным с этим отсутствием статистической значимости.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании применения тоцилизумаба образцы госпитализированных пациентов с COVID-19 с тяжелой пневмонией³⁵ были проанализированы для оценки нейтрализующей способности с помощью функционального теста in vitro для определения нейтрализации цельного вириона (Viroclinics, Нидерланды) и титров антител к RBD SARS-CoV-2 S1 (тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S). Полученные результаты определения нейтрализации были сопоставлены с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Сравнение проводилось только для группы плацебо, чтобы избежать возможного влияния потенциальных эффектов лечения.

Когорта выборки включала 206 образцов, отобранных у 111 пациентов, госпитализированных с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2 и тяжелым течением пневмонии COVID-19. У каждого пациента было отобрано до 3 образцов, охватывающих первичный

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

визит (медиана: 11 дней с момента появления симптомов, диапазон: 2–30 дней) и 28 или 60 дней после включения в исследование. Наличие 80 %-й нейтрализации (NT80) при разведении образца 1:8 или выше оценивалось как функциональная нейтрализация вируса *in vitro*. Сравнение с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было выполнено путем применения двух различных качественных пороговых значений, одно из которых представляет собой точку принятия решения для определения наличия антител, специфичных к RBD (0.8 Е/мл, точка принятия медицинского решения для выявления реактивных результатов), а другое было определено на основе оптимизированной корреляции с обнаружением эффектов ингибирования (15 Е/мл).

		Нейтрализация цельного вируса		
		Нейтрализация (NT80 ≥ 1:8)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл (реактивный)	187	1	188
	< 0.8 Е/мл (нерактивный)	6	12	18
	Всего	193	13	206

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	96.9 %	93.4–98.9 %
NPA	92.3 %	64.0–99.8 %
PPV	99.5 %	97.1–100 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S привело к получению 100 %-й PPV:

		Нейтрализация цельного вириона		
		Нейтрализация (NT80 ≥ 1:8)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 Е/мл	164	0	164
	< 15 Е/мл	29	13	42
	Всего	193	13	206

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	85.0 %	79.1–89.7 %
NPA	100 %	75.3–100 %
PPV	100 %	97.8–100 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

В этом исследовании, вероятность *in vitro* нейтрализации SARS-CoV-2 для образцов с концентрацией ≥ 15 Е/мл составляла 100 %, что определено с использованием примененного метода оценки нейтрализации цельного вируса.

В исследовании института Vitalant Research Institute (Калифорния, США), посвященном исследованию нейтрализующей способности реконвалесцентной плазмы крови пациентов с COVID-19, *in vitro* нейтрализация цельного вируса (тест PRNT (реакция нейтрализации бляшкообразования) производства BROAD Institute, США) оценивалась в плазме крови, отобранной у доноров, выздоравливающих после инфекции SARS-CoV-2. Наличие 50 %-й нейтрализации (NT50) при разведении образца > 1:20 оценивалось как функциональная нейтрализация вируса *in vitro*.

390 донорских образцов, включая панели перекрестно и продольно отобранных образцов, были проанализированы и сравнены с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Сравнение с

результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было выполнено путем применения двух различных пороговых значений, одно из которых представляет собой точку принятия решения для определения наличия антител, специфичных к RBD (0.8 Е/мл, точка принятия медицинского решения для выявления реактивных результатов), а другое было определено на основе оптимизированной корреляции с обнаружением эффектов ингибирования (15 Е/мл).

		BROAD PRNT		
		Нейтрализация (NT50 ≥ 1:20)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 Е/мл (реактивный)	356	4	360
	< 0.8 Е/мл (нерактивный)	2	28	30
	Всего	358	32	390

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	99.4 %	98.0–99.9 %
NPA	87.5 %	71.0–96.5 %
PPV	98.9 %	97.2–99.7 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S привело к получению 100 %-й PPV (95 % ДИ: 98.9–100 %):

		BROAD PRNT		
		Нейтрализация (NT50 ≥ 1:20)	Отс. нейтрализации	Всего
Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 Е/мл	331	0	331
	< 15 Е/мл	27	32	59
	Всего	358	32	390

	Точечная оценка	95 % ДИ
PPA	92.5 %	89.2–95.0 %
NPA	100 %	89.1–100 %
PPV	100 %	98.9–100 %
NPV**	н/п	н/п

**Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

В этом исследовании реконвалесцентной плазмы крови вероятность *in vitro* нейтрализации SARS-CoV-2 для образцов с концентрацией ≥ 15 Е/мл составляла 100 % (95 % ДИ: 98.9–100 %), что определено с использованием примененного метода PRNT.

Скрининг реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19

Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S был включен в разрешение на использование в экстренных случаях (EUA), выданное FDA США для экстренного использования реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19.³⁶ Тест был одобрен для использования с целью определения реконвалесцентной плазмы с высоким титром антител к SARS-CoV-2 для производства COVID-19-реконвалесцентной плазмы. В качестве порогового значения для выявления COVID-19-реконвалесцентной плазмы с высоким титром антител FDA США определило титр ≥ 132 Е/мл.

Настоящее EUA будет действовать до тех пор, пока в соответствии с разделом 564(b)(2) Инициативы ACT не будет опровергнуто наличие обстоятельств, оправдывающих выдачу разрешения на экстренное использование лекарственных препаратов и биологических продуктов

во время пандемии COVID-19, или пока EUA не будет аннулировано в соответствии с разделом 564(g) Инициативы АСТ. Актуальная информация представлена на веб-сайте FDA США.

Список литературы

- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 20;382(8):727-733.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 15;395(10223):514-523.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jul 1;96:288-290.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;169:106026.
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- Tuaillon E, Bolloré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
- Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>
- Klasse P, Moore JP. Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization. *Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW, editors. eLife*. 2020 Jun 23;9:e57877.
- Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jodi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020 Jun 11;5(48).
- Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat. Biotechnol* 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.
- Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci* 2020;45.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020 29;368(6494):945-946.
- Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology* 2020 Jun;20(6):347-348.
- Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).
- Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5.
- Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2020 Jul 16]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- Nanjing GenScript Biotech Co. Ltd. cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, Instruction for Use. January 2021.
- Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological Immunoassay. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. 2020, Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
- FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений. Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT

Состав набора

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полке.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Показания

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения суммарных антител (включая классы IgA, IgM, IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для использования в качестве вспомогательного метода для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа, включая нейтрализующие антитела, на S-белок SARS-CoV-2 после естественного заражения SARS-CoV-2 или у вакцинированных лиц.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

pH

M: 7.4 ± 0.05

R1: 7,3 - 7,5 (25 °C)

R2: 7,3 - 7,5 (25 °C)

Плотность

M: $1,01 \text{ г/см}^3 \pm 5\%$ (20 °C)

R1: 0,918 - 1,122 г/см³

R2: 0,918 - 1,122 г/см³

Стабильность

Хранить при 2-8 °C. Срок хранения не вскрытой кассеты с реагентами – до конца срока годности, максимально 18 месяцев с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 1,0 Е/мл - 20 Е/мл не более 12%, в диапазоне концентраций более 20 Е/мл до 250 Е/мл не более 17%

Данные по линейности

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 5 до 250 Е/мл не более 15%.

Тест на открытость

Восстановление смешанных в равных количествах образцов 1 (PC 1) и 2 (PC 2) соответствует критерию приемлемости и находится в пределах 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, Е/мл
20%	28,4 – 79,7
50%	105 – 153
80%	178 – 226

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,35 Е/мл

Корреляция между единицами (Е) теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и «единицами связывающих антител»

(ЕСА) первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулина к SARS-CoV-2

Производителем установлена корреляция между единицами измерения (Е) для теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и единицами «binding antibody units» (BAU) первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулина к SARS-CoV-2. Математическое преобразование специфических единиц (Е) Рош в единицы «binding antibody units» (BAU) международного стандартного образца ВОЗ описывается следующей формулой: $E_{\text{Roche}} = 0,972 \cdot \text{BAU}$ (доверительный интервал 95%: 0,956 до 0,987). Такое преобразование находится в пределах обычной погрешности теста, и поэтому используемые производителем специфические единицы Е/мл теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, можно считать эквивалентными единицам BAU/мл первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулинов к SARS-CoV-2.

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепаринизированная, K2-, K3-ЭДТА плазма и плазма с цитратом натрия.

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином и K2-ЭДТА с разделительным гелем.

Капиллярная кровь, собранная в пробирки для отбора сыворотки крови, Li-гепаринизированной или K2-ЭДТА плазмы.

Критерий: Угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + смещение при $0.8 \text{ Е/мл} \pm 20\%$.

Для нативных образцов плазмы, отобранных в пробирки с цитратом натрия: угловой коэффициент 0.84 ± 0.10 .

Для образцов, полученных из капиллярной крови: отрицательные образцы: $< 0.4 \text{ Е/мл}$; реактивные образцы: степень извлечения в пределах 70-130 % от значения в сыворотке крови.

При использовании устройств для сбора образцов, содержащих жидкие антикоагулянты, наблюдается эффект разведения, приводящий к снижению значений (Е/мл) в отдельных анализируемых образцах. Для сведения к минимуму эффекта разведения необходимо полностью заполнять соответствующие устройства для сбора образцов в соответствии с инструкциями производителя.

Стабильность: 3 дня при 15-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, биоциды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Образцы, содержащие осадок, и оттаявшие образцы необходимо отцентрифугировать перед выполнением анализа.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Характеристики теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для образцов трупной крови и биологических жидкостей, помимо сыворотки и плазмы крови, не установлены.

Примечание: на территории РФ клинические испытания с использованием капиллярной крови не проводились. Соответственно применение данного теста с использованием капиллярной крови не одобрено в России

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 300 тестов.

Продукция компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ"), обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 110 мм ±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 26 мл ±10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Прозрачная крышка:

Длина (всей крышки): 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки): 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки): 28,8 мм ±10%

Черная крышка (2 шт):

Длина (всей крышки): 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки): 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки): 28,8 мм ±10%

Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка:

Вес: 137 г ±10%

Реагенты упакованы в картонную коробку, размеры (длина x ширина x высота): 96 мм ±10% x 35 мм ±10% x 115 мм ±10% Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделия упакованы герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1.

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Номер по каталогу		Внимание! Опасность
	Производитель		QR-код
	Содержимое набора		Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
	Содержит достаточно для испытаний		Код партии
	Только для диагностики in vitro		Срок годности
	Знак CE		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Знак «Вверх»
	Внимание, см. инструкцию по применению		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
5. Коды опасности (H317, P261, P272, P280, P333+P313, P362+P364, P501)
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 300 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики in vitro
9. CE-маркировка
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

12. Знак: Внимание! Опасность
13. QR – код
14. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Номер лота
16. Срок годности
17. Дата производства
18. Логотип изготовителя
19. Обозначение, какая из сторон должна быть сверху

Маркировка кассеты

- 1) Наименование
- 2) Номер по каталогу
- 3) Содержимое
- 4) QR-код
- 5) Предупреждение только для диагностики in vitro
- 6) Номер лота
- 7) Срок годности
- 8) ACN (номер теста)
- 9) Содержит достаточно для 300 испытаний
- 10) Температурные ограничения
- 11) Знак: Внимание! Опасность
- 12) Код опасности (H317)
- 13) Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 300 тестов

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 09289275190

Требования к маркировке групповой упаковки

(транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 300 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Производитель:

«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Уполномоченный представитель производителя:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»)
107031, Москва, Трубная площадь, д.2
Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

Примечание:

* модули иммунохимические cobas e:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных

конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c 503 и cobas e 801)

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas ® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c303, cobas e402)

Используется совместно с:

Набор контрольных сывороток для контроля качества определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

Набор калибраторов для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

Перевод с английского и немецкого языков на русский язык

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, 08.02.2023

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgA/IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), вариант исполнения на 300 тестов»

производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 07 февраля 2023 года

От имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре:

3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Е З-В., Юань С., Юэнь К-С. (Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S) и др. "Зоонозное происхождение коронавируса человека". "Международный журнал биологических наук" 2020 Мар 15;16(10):1686-1697.
- 2 "Передача SARS-CoV-2: последствия предупреждений профилактики инфекций [Интернет]". 2020 [цитаты 2020 Июль 14]. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- 3 Жу Н., Чжан Д., Ван В. (Zhu N, Zhang D, Wang W) и др. "Новый коронавирус у пациентов с пневмонией в Китае, 2019". "Журнал Новой Англии о медицине" 2020 20;382(8):727-733.
- 4 Чан Д.Ф-В, Юань С., Кок К.Х. (Chan JF, Yuan S, Kok KH) и др. "Семейный анамнез пневмонии, связанный с новым коронавирусом 2019, указывающий на передачу от человека к человеку: изучение семейного анамнеза". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2020 15;395(10223):514-523.
- 5 Лауэр С.А., Грантц К.Х., Би К. (Lauer SA, Grantz KH, Bi Q) и др. "Инкубационный период Коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) из публично сообщенных подтвержденных случаев: Оценка и применение". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2020 Мар 10.
- 6 Чжоу Р., Ли Ф., Чен Ф. (Zhou R, Li F, Chen F) и др. "Вирусная динамика у бессимптомных пациентов с COVID-19". "Международный журнал инфекционных заболеваний" 2020 Июль 1;96:288-290.
- 7 Хэ К., Лау Е.Х.И., Ву П. (He X, Lau EHY, Wu P) и др. "Временная динамика в выделении вируса и трансмиссивности COVID-19". Журнал "Природа. Медицина" 2020 Май;26(5):672-675.
- 8 Мизумото К., Кагая К., Заребски А. (Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A) и др. "Оценка доли бессимптомных случаев Коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) на борту круизного лайнера "Даймонд Принцесс" (Diamond Princess), Иокогама, Япония, 2020". Журнал "Европейский надзор" 2020 Мар 12;25(10).
- 9 Гао М., Ян Л., Чен К. (Gao M, Yang L, Chen X) и др. "Исследование инфекционности бессимптомных носителей SARS-CoV-2". Журнал "Респираторная медицина" 2020 Авг;169:106026.
- 10 Юй П., Чжу Д., Чжан З. (Yu P, Zhu J, Zhang Z) и др. "Семейный кластер инфекции, связанный с Новым коронавирусом 2019, указывающий на возможную передачу от человека к человеку в период инкубации". "Журнал инфекционных заболеваний" 2020 11;221(11):1757-1761.
- 11 Лю З., Чу Р., Гун Л. (Liu Z, Chu R, Gong L) и др. "Оценка эффективности передачи и скрытого периода инфекции на бессимптомных носителях инфекции SARS-CoV-2". "Международный журнал инфекционных заболеваний" 2020 Июль 13.
- 12 Летко М., Марзи А., Мюнстер В. (Letko M, Marzi A., Munster V). "Функциональная оценка входа клеток и использования рецепторов для SARS-CoV-2 и других бетакоронавирусов линии В". Журнал "Природа. Микробиология" 2020;5:562-569. 2020;5(4):562-569.
- 13 Сю Х., Чжун Л., Дэн Д. (Xu H, Zhong L, Deng J) и др. "Высокая экспрессия рецептора ACE2 2019-nCoV на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта". "Международный журнал науки полости рта" 2020 Мар 24;12(1):1-5.
- 14 Врapp Д., Ван Н., Корбетт К.С. (Wrapp D, Wang N, Corbett KS) и др. "Структура криоэлектронной томографии спайка 2019-nCoV в фазе, предшествующей слиянию". Журнал "Наука" 2020 13;367(6483):1260-1263.
- 15 Хоффман М., Кляйне-Вебер Х., Шредер С. (Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S) и др. "Проникновение в клетку SARS-CoV-2 зависит от ACE2 и TMPRSS2 и заблокировано клинически доказанным ингибитором протеазы". Журнал "Клетка" 2020 16;181(2):271-280.e8.
- 16 Центры по контролю и профилактике заболеваний. "Временные руководящие принципы тестирования на антитела COVID-19 [Интернет]". "Центры по контролю и профилактике заболеваний". 2020 [цитаты 2020 Июль 4]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibodytests-guidelines.html>
- 17 Лун К-К., Лю Б-З., Ден Х-Д. (Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J) и др. "Иммунный ответ на SARSCoV-2 у пациентов с COVID-19". Журнал "Природа. Медицина" 2020 Апр 29.
- 18 Лоу Б., Ли Т-Д., Чжен С-Ф. (Lou B, Li T-D, Zheng S-F) и др. "Серологические характеристики инфекции SARS CoV-2 с момента воздействия и последующие симптомы заболевания". "Европейский журнал респираторных заболеваний" 2020 Май 19;2000763.
- 19 Чжао Д., Юань К., Ван Х. (Zhao J, Yuan Q, Wang H) и др. "Иммунный ответ на SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией 2019". Журнал "Клинические инфекционные

заболевания" 2020 Мар 28.

20 Туайон Е., Боллоре К., Писони А. (Tuailon E, Bolloré K, Pisoni A) и др. "Обнаружение антител к SARS-CoV-2 с использованием коммерческих анализов и характера сероконверсии у госпитализированных пациентов". "Журнал инфекций" 2020 Июн 3.

21 Лачсингер Л.Л., Рэнсегнола Б., Джин Д. (Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D) и др. "Серологический анализ нью-йоркских выздоравливающих COVID19 доноров плазмы [Интернет]". Журнал "Инфекционные заболевания" (кроме ВИЧ/СПИДа); 2020 Июн [цитаты 2020 Июл 23]. Доступно на: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>

22 Салазар Е., Кучипуди С.В., Кристенсен П.А. (Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA) и др. "Взаимосвязь между титрами антител анти-спайковых белков и SARS-CoV-2 в нейтрализации вируса in vitro в реконвалесцентной плазме [Интернет]". Журнал "Иммунология"; 2020 Июн [цитаты 2020 Июн 13]. Доступно на: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>

23 Класс П., Мур Д.П. (Klasse P, Moore JP). "Антитела к SARS-CoV-2 и их возможное применение в терапевтической пассивной иммунизации". Гиамареллос-Бурбулис Е.Д., ван дер Меер Д.В. (Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW), редакторы. "е-Лайф" (eLife). 2020 Июн 23;9:e57877.

24 Премкумар Л., Сеговиа-Чамбез Б., Джейди Р., Мартинез Д.Р., Раут Р., Маркманн А.Д. (Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ) и др. "Рецептор-связывающая область вирусного спайкового белка представляет собой иммунодоминантную и высокоспецифичную цель антител у пациентов SARS-CoV-2". Журнал "Наука. Иммунология" 2020 Июн 11;5(48).

25 Тэн К.В., Чиа В.Н., Кин К. (Tan CW, Chia WN, Qin X) и др. "Тест на нейтрализацию суррогатного вируса SARS-CoV-2, основанный на антитело-опосредованной блокаде взаимодействия белок-белок ACE2-спайка". Журнал "Природа Биотехнология" 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.

26 Мукхерджи Р. (Mukherjee R). "Глобальная работа над вакцинами против COVID-19: Рано или поздно все мы заразимся коронавирусом". "Журнал о бионауках" 2020;45.

27 Грэхэм Б.С. (Graham BS). "Быстрая разработка вакцины против COVID-19". Журнал "Наука" 2020 29;368(6494):945-946.

28 Хотез П.Д., Корри Д.Б., Боттацци М.Е. (Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME). "Конструкция вакцины COVID-19: двойственное влияние иммунной стимуляции". Журнал "Природа. Обзоры. Иммунология" 2020 Июн;20(6):347-348.

29 Лиу А., Ван В., Чжао К. (Liu A, Wang W, Zhao X) и др. "Исчезновение антител к SARSCoV-2 у пациента с Covid-19 после выздоровления". Журнал "Клиническая микробиология и инфекция" 2020 Июл 8;0(0).

30 Лун К.-К., Тан К.-Л., Ши К.-Л. (Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L) и др. "Клиническая и иммунологическая оценка асимптомных инфекций SARS-CoV-2". Журнал "Наука. Медицина" 2020 Июн 18;1-5.

31 Ву Л.-П., Ван Н.-К., Чан И.-Х. (Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H) и др. "Продолжительность иммунного ответа после тяжелого острого респираторного синдрома" - Том 13, Номер 10 - Октябрь 2007 - "Журнал Новых инфекционных заболеваний" - CDC. [цитаты 2020 Июл 16]; Доступно на: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article

32 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

33 Нанкин ДженСкрипт Биотек Ко. Лтд. cPass™ (Nanjing GenScript Biotech Co. Ltd. cPass™) набор для обнаружения нейтрализующих антител к SARS-CoV-2, инструкция по применению. Январь 2021.

34 Майер Б., Торриани Д., Йерли С. (Meyer B, Torriani G, Yerly S) и др. "Валидация коммерчески доступного серологического иммунотеста SARS-CoV-2". medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.

35 Розас И.О., Бреу Н., Уотерс М. (Rosas IO, Bräu N, Waters M) и др. "2020, Тоцилизумаб у госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19", сайт "Мед-архив (medRxiv)" 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

36 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) "Обновленное разрешение на экстренное использование реконвалесцентной плазмы COVID-19, чтобы отразить новые данные" Письмо-разрешение EUA для реконвалесцентной плазмы

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized capital letter 'B' followed by a horizontal line and a smaller capital letter 'A'. The signature is written over a horizontal line.

Российская Федерация

Город Москва

Шестого марта две тысячи двадцать третьего года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-п/77-2023- 5-1371.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



В.А. Тумина

В.А. Тумина

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 22 (двадцать два) листа.

В.А. Тумина

В.А. Тумина

