

证明书

CERTIFICATE



中国国际贸易促进委员会暨中国国际商会

China Council for the Promotion of International Trade is China Chamber of International Commerce

01977919

中国国际贸易促进委员会



China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书

CERTIFICATE



号码 No. 233200B0/005530

兹证明：在所附文件上的基蛋生物科技股份有限公司的印章属实。

THIS IS TO CERTIFY THAT: the seal of GETEIN BIOTECH, INC. on the annexed DOCUMENT is genuine.

China Council for the Promotion
of International Trade



授权签字: 江柳阳

Authorized
Signature: Jiang Liuyang

日期: 2023年12月08日
(Date: Dec. 08, 2023)

书查询网址 Website for verifying the certificate: <http://www.rzccpit.com/validate.html>

Getein Biotech, Inc.

No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China

Tel: +86-25-68569084 Fax: +86-25-68568500 E-mail: overseas@getein.com.cn

APPROVED by

the manufacturer

Getein Biotech Inc., China

Position General manager

Name Enben Su

Signature

Enben Su
基蛋生物科技股份有限公司

Stamp GETEIN BIOTECH, INC.

Initial release date «01» February 2023

Redaction 02



**INSTRUCTIONS FOR USE
OF IN VITRO DIAGNOSTIC MEDICAL PRODUCTS:**

**Reagent kit for in vitro quantitative determination mAlb in
human urine samples by immunofluorescence method
(mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))**

Name, surname, position: Enben Su General manager

Date: 2023-12-29

УТВЕРЖДЕНО

Производителем

Getein Biotech Inc., China

(Гетейн Биотек, Инк. Китай)

Должность Генеральный директор

Имя ЭньБэнь Су

Подпись

Enben Su

基蛋生物科技股份有限公司

Печать GETEIN BIOTECH, INC.

Дата первоначального выпуска «01» Февраля 2023

Редакция 02

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*:

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом

(mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Имя, фамилия, должность:

Enben Su General manager

Дата: 2023-12-29

ОГЛАВЛЕНИЕ

1 Сведения о медицинском изделии для диагностики <i>in vitro</i>	6
1.1 Наименование медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	6
1.2 Сведения о производителе медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	6
1.2.1 Производитель и разработчик медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	6
1.2.2 Адрес места производства	6
1.3 Назначение медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	6
1.4 Область применения медицинского изделия	6
1.5 Популяционные и демографические аспекты применения медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	6
1.6 Предусмотренные пользователи медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	7
1.7 Показания к применению медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	7
1.8 Противопоказания к применению и возможные побочные эффекты медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	7
1.9 Способ применения медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	7
1.10 Специальные требования к применению медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	9
1.11 Оборудование, необходимое для работы с медицинским изделием для диагностики <i>in vitro</i>	9
1.12 Комплектность поставки медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	9
1.13 Классификация медицинского изделия	10
1.14 Вид контакта с организмом человека	10
2 Описание принципов, на которых основана работа медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	10
2.1 Сведения об анализе и определяемой патологии	10
2.2 Принцип работы медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	11
2.3 Интерпретация результатов, полученных при применении медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	12

3	Описание медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	13
3.1	Описание функциональных характеристик медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	13
3.2	Техническое описание медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	15
3.3	Оценка стабильности медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	18
3.4	Описание производственного процесса медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	19
3.5	Описание измерительных процедур и метрологической прослеживаемости	20
3.6	Контроль качества	20
4	Меры предосторожности, предупреждения	20
5	Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	21
6	Условия транспортировки, хранения и применения	21
6.1	Условия транспортировки медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	21
6.2	Условия хранения медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	21
6.3	Условия эксплуатации (применения) медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	21
7	Утилизация медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	21
8	Срок годности медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	22
9	Методы и средства дезинфекции и очистки, методы стерилизации медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	22
10	Сведения об упаковке медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	22
11	Сведения о маркировке медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i>	24
11.1	Символы, используемые при маркировке медицинского изделия	24
11.2	Пример маркировки изделия на русском языке	25
12	Перечень применяемых производителем стандартов	26
13	Анализ рисков	27
14	Перечень материалов животного и/или человеческого происхождения	27

15 Информация о содержащихся в медицинском изделии для диагностики in vitro лекарственных препаратах и/или фармацевтических субстанциях.....	27
16 Сведения об электромагнитной совместимости.....	27
17 Гарантии производителя медицинского изделия.....	27
18 Сведения об уполномоченном представителе производителя на территории Российской Федерации.....	28

Настоящая Выписка из технической документации на медицинское изделие «Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))» подготовлена с целью предоставления в органы власти Российской Федерации необходимой технической информации (по применимости) о медицинском изделии для его государственной регистрации в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации.

Выписка из технической документации на медицинское изделие подготовлена в соответствии с требованиями следующих нормативных правовых актов Российской Федерации:

— Правила государственной регистрации медицинских изделий, утвержденные постановлением Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2012 года N 1416.

— Требования к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия, утвержденные приказом Минздрава России от 19 января 2017 года N 11н.

1 Сведения о медицинском изделии для диагностики *in vitro*

1.1 Наименование медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)).

Далее по тексту применяются следующие сокращения: Медицинское изделие, Набор реагентов.

В составе набора реагентов:

Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт.

Одноразовая пипетка – 25 шт.

SD-карта – 1 шт.

Инструкция по применению – 1 шт.

1.2 Сведения о производителе медицинского изделия для диагностики *in vitro*

1.2.1 Производитель и разработчик медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Наименование разработчика: Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай

Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China

Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.

Телефон (China): +86-25-68568508

Факс: +86-25-68568500

Почта: tech@getein.com.cn

overseas@getein.com.cn

Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn

1.2.2 Адрес места производства

No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China

Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.

1.3 Назначение медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения *in vitro* микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен только для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (ПУ №РЗН 2020/12609).

1.4 Область применения медицинского изделия

Область применения – клиническая лабораторная диагностика. Набор предназначен только для профессионального применения *in vitro*.

1.5 Популяционные и демографические аспекты применения медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Медицинское изделие не имеет возрастных ограничений и ограничений по половому признакам.

1.6 Предусмотренные пользователи медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор предназначен для профессионального применения в лечебно-профилактических учреждениях квалифицированным персоналом со средним и высшим медицинским образованием, дополнительно прошедшим специальное обучение на курсах повышения квалификации и строго соблюдающим требования безопасности при работе с образцами пациентов.

1.7 Показания к применению медицинского изделия для диагностики *in vitro*:

Набор предназначен для быстрого количественного определения *in vitro* микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АНАЛИТЕ И ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ПАТОЛОГИИ

Альбумин является одним из основных белков плазмы. В нормальных условиях молекулы альбумина слишком велики, чтобы проникнуть через базальную мембрану клубочков. Таким образом, альбумин обычно присутствует в очень низкой концентрации в моче. Повреждение базальной мембраны клубочков может изменить ее проницаемость. Затем альбумин может попасть в мочу. Устойчивое повышение концентрации альбумина в моче называется микроальбуминурией (mAlb). mAlb возникает из-за повышенной утечки базальной мембраны клубочков. Так, mAlb признан маркером поражения почек. Эпидемиология микроальбуминурии выявляет тесную связь между системной эндотелиальной дисфункцией и сосудистыми заболеваниями, а также гломерулярную эндотелиальную дисфункцию при микроальбуминурии.

В последние годы определение mAlb связывают с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, а не с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности. Это ценный инструмент для выявления сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии. Раннее выявление микроальбуминурии у диабетиков имеет важное значение, поскольку немедленное вмешательство может замедлить прогрессирование заболевания.

1.8 Противопоказания к применению и возможные побочные эффекты медицинского изделия для диагностики *in vitro*

При использовании изделия в рамках, установленных производителем, согласно назначению и в строгом соответствии с эксплуатационной документацией, побочных действий и противопоказаний не имеет.

1.9 Способ применения медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Способ применения указан в инструкции по применению медицинского изделия. Краткая инструкция приведена далее:

Сбор и подготовка образцов

- Набор используется для тестирования мочи человека объемом не менее 100 мкл.
- Образец мочи храните при комнатной температуре в течение 4 часов, до 3 дней при температуре от 2 до 8°C.
- Не используйте замороженный образец мочи.
- Образцы должны быть доведены до комнатной температуры перед тестированием.

Процедура анализа

Соберите образцы в соответствии с руководством пользователя.

Тестовая кассета, образец и реагенты должны быть доведены до комнатной температуры

перед тестированием (от +15 °C до +25 °C).

Перед применением тестовой кассеты необходимо в анализатор Getein 1100 вставить идущую в наборе SD-карту для калибровки прибора.

При нанесении образца, тестовую кассету должна быть расположена на ровной поверхности.

Техническое обслуживание не требуется, т.к. изделие является одноразовым.

Подтвердите номер SD-карты в соответствии с номером партии испытательного комплекта.

При необходимости выполните калибровку «SD-карта».

На главном интерфейсе Getein1100 нажмите кнопку «ENT» для входа в интерфейс тестирования.

Извлеките тестовую кассету из запечатанного пакета непосредственно перед использованием. Пометьте тестовую кассету с помощью идентификационного или контрольного номера пациента.

Положите тестовую кассету на чистый стол, расположенный горизонтально.

В зависимости от типа пробы выбирается на анализаторе режим работы: «моча»

Набирают 100 мкл мочи и опускают вертикально в точку отбора пробы на тестовой кассете и начинают отсчет времени.

Запустите таймер. Время реакции: 3 минуты.

Вставьте тестовую кассету в Getein1100 и нажмите кнопку «ENT» по истечении времени реакции. Результат будет показан на экране и распечатан автоматически.

Регистрация и учет результатов

Интерпретация результатов производится на основании показаний анализатора Getein1100 для количественного обнаружения микроальбуминурии (mAlb) иммунофлуоресцентным методом после введения тестовых кассет.

Getein1100 может автоматически отсканировать тестовую кассету и отобразить результат на экране, результат также будет распечатан на бланке. Для получения дополнительной информации используйте инструкцию по применению Getein1100.

На контрольной линии С мышиные флуоресцентно-меченные антитела IgG связываются с кроличьими антителами против мышиных. Флуоресцентный маркер на линии С не окрашен, но он считается оптическими компонентами прибора. Когда значение напряжения для контрольной линии, считываемое прибором, меньше 250 мВ, этот результат теста считается недействительным, и образец необходимо снова протестировать с помощью другой тестовых кассеты.

Примечания:

Требуется выполнить калибровку при использовании новой партии наборов.

Рекомендуется калибровать Getein1100 для каждой партии наборов.

Убедитесь, что тестовая кассета и образец введены правильно и полностью.

1.10 Специальные требования к применению медицинского изделия для диагностики *in vitro*

- Набор предназначен только для применения совместно с «Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом», регистрационное удостоверение № P3N 2020/12609 от 13.11.2020 (далее - Getein1100), производства Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай.
- Условия применения: клиничко-диагностические лаборатории медицинских учреждений. Предназначено для применения только специалистом.

- Медицинское изделие предназначено для использования медицинским персоналом, необходимо, чтобы работающий специалист внимательно ознакомился с инструкцией по применению.

1.11 Оборудование, необходимое для работы с медицинским изделием для диагностики *in vitro*

Анализатор Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом, производства Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай

Таймер

Средства индивидуальной защиты (халат, маска, перчатки, шапочка, защитные очки)

Рекомендуется использовать автоматический дозатор с универсальными стерильными наконечниками для дозаторов объемом до 200 мкл для более точного отбора пробы

1.12 Комплектность поставки медицинского изделия для диагностики *in vitro*

В состав Набора входят следующие компоненты (Таблица 1):

Таблица 1 - Состав набора mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay):

Компонент	Кол-во, шт.
Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем	25
Одноразовая пипетка	25
SD-карта	1
Инструкция по применению	1

Состав тестовой кассеты:

Пластиковая оболочка и реакционная полоска, состоящая из поглощающей подложки, нитроцеллюлозной хроматографической мембраны (один конец мембраны покрыт флуоресцентным латексом, меченным моноклональным антителом к mAlb (0,25 - 1,0 мг/мл), тестовая линия покрыта другим моноклональным антителом к mAlb – (0,5 – 4,0 мг/мл), а контрольная линия покрыта кроличьим анти-мышинным антителом IgG (2,0-14,0 мг/мл), абсорбирующей бумаги и подкладки.

Примечание. Не смешивайте и не меняйте разные партии наборов.

1.13 Классификация медицинского изделия

Класс потенциального риска применения медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: 2а.

Вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: 234400 (Микроальбумин ИВД, реагент).

Код ОКПД 2: 21.20.23.110 «Реагенты диагностические»

1.14 Вид контакта с организмом человека

Медицинское изделие предназначено для профессионального использования квалифицированным персоналом, работающим в лабораторной одежде, что исключает контакт с организмом пациента.

2 Описание принципов, на которых основана работа медицинского изделия для диагностики *in vitro*

2.1 Сведения об анализе и определяемой патологии

Альбумины – растворимые белки сыворотки крови, которые в больших количествах содержится в плазме. С кровью они попадают в почки, которые при нормальном функционировании задерживают альбумины, поэтому в моче альбумин может выявляться только в следовых количествах. Выведению альбумина с мочой препятствуют большой размер и отрицательный заряд молекул белка, реабсорбция альбумина в почечных канальцах. При начальных стадиях поражения клеточных мембран почечного клубочка с мочой выводятся небольшие белки – микроальбумины, по мере прогрессирования поражения начинают выделяться и более крупные альбумины. Стадию нефропатии, при которой выделяется от 20 до 200 мкг/мл альбумина в сутки, считают микроальбуминурией, при выделении более 300 мкг/мл диагностируют протеинурию и хроническую почечную недостаточность. При этом микроальбуминурия всегда предшествует протеинурии. На первой стадии нефропатии отсутствует клиническая симптоматика, однако происходящие изменения поддаются терапии. На стадии протеинурии возможно только стабилизирующая терапия. Дистрофическая нефропатия и развивающаяся вследствие нее хроническая почечная недостаточность занимают первое место по распространенности среди заболеваний почек. Нефропатии подвержены больные инсулинзависимым сахарным диабетом, больные с некомпенсированной артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточности, пациенты с аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися поражением почек, беременные и др. Выявление микроальбумина в моче в концентрации свыше 20 мкг/мл (микроальбуминурия) является важнейшим предиктором развития

Данный анализ обеспечивает предварительную диагностику, результаты которой не могут быть использованы для постановки окончательного диагноза, но должны интерпретироваться в совокупности с результатами прочих клинических исследований.

Тип анализируемого образца: биологическая жидкость – моча.

В случае, если результат теста очевидным образом не согласуется с предварительным диагнозом и другими клиническими данными, целесообразно проведение многократных подтверждающих тестов.

2.2 Принцип работы медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Принцип работы тестовых кассеты основан на иммунофлуоресцентном методе со специфической реакцией исключительно на mAlb в моче человека. В тесте используется моноклональное антитело мыши против человеческого mAlb, конъюгированное с флуоресцентным латексом, и другое моноклональное антитело мыши против человеческого mAlb, нанесенное на тестовую линию. Контрольная линия покрыта кроличьим анти-мышинным антителом IgG. После того, как образец был нанесен на тест-полоску, меченное флуоресценцией моноклональное антитело mAlb связывается с mAlb образца и образует меченый комплекс антиген-антитело. Этот комплекс перемещается в зону обнаружения тестовой кассеты посредством капиллярного воздействия. Затем меченый комплекс антиген-антитело захватывается на тестовой линии моноклональным антителом mAlb человека.

Интенсивность флуоресценции тестовой линии увеличивается прямо пропорционально количеству mAlb в образце. Затем тестовая кассета вставляется в иммунофлуоресцентный количественный анализатор Getein1100, который измеряет уровень флуоресценции, преобразует оптический сигнал в электрический сигнал и определяет напряжение. Изменение напряжения между испытательной линией и фоном имеет линейную

зависимость от концентрации антигена, и по уравнению рассчитывается измеренная концентрация mAlb в образце, которая отображается на экране.

В конце тестовой кассеты есть еще одна зона, содержащая кроличьи анти-мышинные антитела. После добавления образца флуоресцентно-меченные мышиные IgG перемещаются на другой конец тестовой кассеты, при этом мышиные антитела связываются с кроличьими антителами против мышиных на линии С. Флуоресцентный маркер на линии С не окрашен, но он считывается оптическими компонентами прибора. Когда значение напряжения для контрольной линии, считываемое прибором, меньше 250 мВ, этот результат теста считается недействительным, и образец необходимо снова протестировать с помощью другой тестовой кассеты.

Параметры калибровочного уравнения хранятся на SD-карте и должны быть записаны в анализатор перед проведением анализа образца. Калибровка mAlb производится на материале Международного стандарта референсных значений ERM-DA470K. Для каждой партии реагентов при их производстве проводится измерение этими реагентами калибраторов известной концентрации. Соответственно напряжению для концентрации калибратора устанавливается уравнение отношения между значениями напряжения и концентрациями, именно это уравнение записывается на SD-карту. При калибровке прибора SD-картой анализатор распознает и автоматически импортирует в себя соответствующие параметры уравнения.

Значение будет сохранено в Getein1100 и доступно для скачивания. Результат может быть легко передан в лабораторную или больничную информационную систему.

Действующими веществами являются:

моноклональные антитела мыши к mAlb человека (конъюгат);

моноклональные антитела мыши к mAlb человека (тестовая линия);

поликлональные кроличьи антитела против мышиных антител IgG (контрольная линия).

2.3 Интерпретация результатов, полученных при применении медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Интерпретация результатов производится на основании показаний анализатора Getein1100 для количественного обнаружения микроальбуминурии (mAlb) иммунофлуоресцентным методом после введения тестовых кассеты.

Getein1100 отображает на экране результат в виде измеренного значения, если значение находится в пределах диапазона измерения прибора. Результат также распечатывается на бланке, в распечатанном отчете о тестировании отображается строка mAlb, в которую вносится измеренный результат. (рисунки 2).

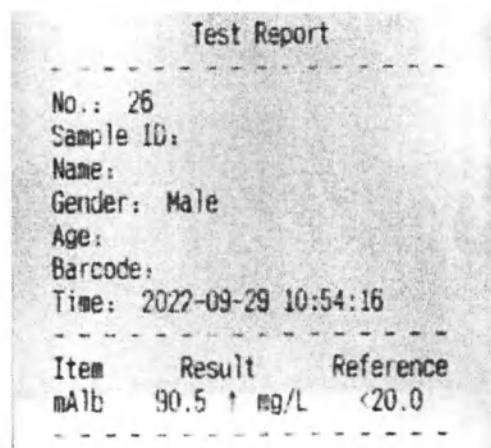


Рисунок 2 - Пример результата теста, распечатанный на бланке

а. Измеренное значение менее 10 мг/л или более 200 мг/л (вне диапазона измерения теста)
Значение на экране и бланке будет отображаться как «mAlb <10 mg/L» или mAlb >200 mg/L

б. Измеренное значение от 10 до 200 мг/л (в пределах диапазона измерения mAlb)
Значение на экране и бланке будет отображаться как конкретная величина концентрации микроальбумина, например «mAlb 65 mg/l».

Схема клинической трактовки концентраций представлена в таблице 2. Окончательное решение о постановке диагноза лежит на лечащем враче.

Схема клинической трактовки представлена в таблице 2. Окончательное решение о постановке диагноза лежит за врачом-специалистом.

Таблица 2 - Трактовка результатов теста mAlb

mAlb (концентрация)	Клиническая значимость
<10 мг/л	Ниже диапазона измерения. Низкий риск заболеваний.
10-20 мг/л	Концентрация микроальбумина в норме. Окончательный диагноз должен быть поставлен в сочетании с другими клиническими симптомами.
20-200 мг/л	Концентрация микроальбумина выше нормы. Это может указывать на развитие нефропатии. Окончательный диагноз должен быть поставлен в сочетании с другими клиническими симптомами.

Специфические клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по лечению воспалительных заболеваний не содержат четких границ для интерпретации показаний количественного определения mAlb, но указывают на необходимость выполнения данного диагностического теста. Вместе с тем указанные в таблице 2 уровни имеют научное обоснование.

Литературные источники (см. Приложение А):

1. Cöl M, Ocaktan E, Ozdemir O, et al. Microalbuminuria: prevalence in hypertensives and diabetics. Acta Med Austriaca. 2004, 31(1):23-29.

2. McTaggart MP, Price CP, Pinnock RG, et al. The diagnostic accuracy of a urine albumin - creatinine ratio point-of-care test for detection of albuminuria in primary care. *Am J Kidney Dis*. 2012, 60(5):787-794.
3. Denis Sviridov, Glen L. Hortin. Urine albumin measurement: Effects of urine matrix constituents. *Clinica Chimica Acta*. 2009, 404(2):140-143.
4. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Microalbuminuria And hypertension. *Minerva Med*. 2005, 96(4):261-75.
5. EN ISO 18113-1:2011 In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 1: Terms, definitions and general requirements.
6. EN ISO 18113-2:2011 In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use.

Результат статистического анализа 500 образцов мочи практически здоровых людей свидетельствует о том, что верхний предел референсного значения mAlb - 20,0 мг/л (95% процентиль). (Вероятность того, что значение mAlb для здорового человека ниже 20 мг/л составляет 95%).

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила свои собственные ожидаемые значения для населения, которое она обслуживает.

Причиной ложноотрицательных результатов анализа могут быть слишком низкие концентрации исследуемого вещества в образце, неизвестные компоненты образца, блокирующие антиген так, что он не может связаться с антителом, кроме того, нерациональный забор, транспортировка и неправильная обработка образцов могут привести к постепенному разложению антигена. В случае, если результат теста очевидным образом не согласуется с предварительным диагнозом и другими клиническими данными, целесообразно проведение многократных подтверждающих тестов.

3 Описание медицинского изделия для диагностики *in vitro*

3.1. Общая характеристика медизделия

Информация	Данные о медицинском изделии для диагностики <i>in vitro</i>
3.1.1. Анализируемый биологический материал	Моча
3.1.2. Обнаруживаемый аналит	Микроальбумин (mAlb)
3.1.3. Заболевания, состояние или факторы риска, которые предполагается обнаружить	Определение микроальбумина используется с целью ранней диагностики нефропатии
3.1.4. Вид анализа	Количественный
3.1.5. Метод тестирования	Иммунофлуоресцентный анализ
3.1.6. Интерпретация результатов	С применением «Анализатора Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом»

3.2 Описание функциональных характеристик медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Аналитические характеристики медицинского изделия для диагностики *in vitro* приведены в Таблице 3.

Информация	Данные о медицинском изделии для диагностики <i>in vitro</i>
3.2.1.Время достижения устойчивых результатов	Результат через 3 минуты
3.2.2.Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения, мг/л)	10
3.2.3.Аналитическая специфичность	При добавлении интерферирующих веществ в анализируемые образцы мочи человека были получены следующие результаты: добавление креатинина (≤ 10 г/л), глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л) не оказывает интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. Добавление ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов.
3.2.4.Аналитический линейный диапазон измерения, мг/л	10 – 200 (диапазон измерений прибора - 10 - 200 мг/л)
3.2.5.Точность	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%.
3.2.5.1.Повторяемость (внутрисерийная сходимость)	$\leq 10 \%$
3.2.5.2.Воспроизводимость (междусерийная)	$\leq 15 \%$
3.2.5. Hook-эффект	Концентрация mAlb до 1600 мг/л не вызывает Hook-эффекта.

3.2. Методы контроля функциональных характеристик медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Подробный отчет об функциональных характеристиках набора находится в Приложении М «Отчет об оценке функциональных характеристик Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))».

3.2.1. Определение аналитической чувствительности (предел обнаружения)

Для оценки использовать контрольную пробу, содержащую MAlb в концентрации 0 мг/л и исследовать её двадцать раз в соответствии с инструкцией по применению МИ «Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))». Зафиксировать значения напряжения на анализаторе Getein1100. Рассчитать среднее значение ($\bar{x}$), среднеквадратическое отклонение (SD) и s для двадцати значений напряжения при помощи уравнений (1) ~ (3). Затем можно будет рассчитать предел чувствительности в соответствии с линейными уравнениями концентрации и значений напряжения.

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{n=20} x_i / 20 \dots \dots \dots (1)$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=20} (x_i - \bar{x})^2}{19}} \dots\dots\dots (2)$$

$$x = \bar{x} + 2SD \dots\dots\dots (3)$$

3.2.2. Контроль аналитической специфичности и времени достижения устойчивых результатов

Для оценки отобрать использовать контрольные пробы, содержащие mAlb в концентрации 11,6 мг/л и 180,3 мг/л, исследовать в соответствии с инструкцией по применению МИ Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay) по 3 раза и записать экспериментальные данные. Вычислить относительную погрешность измерения по формуле (4). Время достижения устойчивых результатов устанавливается как 3 минуты, если относительная погрешность $\Delta \pm 10 \%$.

Разделить образцы с низкой концентрацией mAlb и высокой концентрацией mAlb на две группы. Один образец используется как контрольный, второй как экспериментальный. Добавить интерферирующие вещества с соответствующей концентрацией в экспериментальную группу. Провести повторное испытание контрольной группы и экспериментальной группы соответственно. Рассчитать относительную погрешность измерения по формуле (4). Результат проверки считают положительным, если относительная погрешность $\Delta \pm 10 \%$.

$$\Delta, \% = \frac{C_{сп} - C_{ср}}{C_{сп}} \times 100\% \quad (4),$$

где: $C_{ср}$ – среднее арифметическое значение результатов анализа исследуемого образца в 20 повторях;

$C_{сп}$ – приписанное значение образца.

3.2.3. Определение аналитического линейного диапазона измерения

Для оценки отобрать использовать контрольные пробы, содержащие mAlb в концентрации 10,4 мг/л, 53,7 мг/л, 97,0 мг/л, 140,3 мг/л, 183,6 мг/л, исследовать по 3 раза в соответствии с инструкцией по применению МИ «Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)», получить среднее значение (y_i) каждой концентрации, результат обнаружения пяти концентраций (x_i) в качестве независимой переменной и среднее значение (y_i) каждого результата определения концентрации в качестве зависимой переменной. Рассчитать линейную регрессию уравнение и вычислить коэффициент корреляции r по формуле (5).

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (5)$$

3.2.3. Определение точности

Для оценки использовать контрольные пробы, содержащие 28,6 мг/л и 137,4 мг/л mAlb. Повторить тест 3 раза, зафиксировать результаты теста как (X_i) и рассчитать относительное отклонение (B_i) в соответствии с формулой (6). Если результаты трех тестов соответствуют требованиям, их следует признать удовлетворительными. Если по крайней мере 2 результата не соответствуют требованиям, результат следует признать неудовлетворительным. Если один результата теста не соответствует требованиям, тест следует повторить 20 раз, а затем рассчитать относительное отклонение в соответствии с формулой (6). Если по крайней мере 19 результатов соответствуют требованиям, результат следует признать удовлетворительным.

$$B_i = (X_i - T) / T \times 100\% \dots \dots \dots (6)$$

B_i — Одно значение относительного отклонения;

X_i — Результаты одного теста;

T — Внутренний эталон погрешности.

Если все три результата теста соответствуют требованиям, он будет признан соответствующим требованиям ТД. Если 2 или более результатов не соответствуют требованиям, он будет признан не соответствующим требованиям ТД. Если результат одного теста не соответствует требованиям ТД., испытание должно быть повторено 20 раз и рассчитано относительное отклонение по формуле (6). Если 19 и более соответствующих результатов – тест признаётся соответствующим требованиям ТУ.

3.2.3.1. Определение повторяемости (внутрисерийная сходимость)

Для оценки использовать контрольные пробы mAlb в концентрации 28,6 мг/л и 137,4 мг/л. Взять не менее 10 кассет для анализа из одной серии и, используя вспомогательное оборудование, обнаружить контрольные пробы, рассчитать итоговое среднее значение ($\bar{x}$) в соответствии с формулой (7), внутрисерийное среднеквадратическое отклонение (S Within-run) для измеренных значения в соответствии с формулой (8), а также коэффициент изменчивости (CV) в соответствии с формулой (9).

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{n=10} x_i / 10 \dots \dots \dots (7)$$

$$S \text{ Within-run} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=10} (x_i - \bar{x})^2}{9}} \dots \dots \dots (8)$$

$$CV = S \text{ Within-run} / \bar{x} \times 100\% \dots \dots \dots (9)$$

В данной формуле

x_i означает значение тестирования каждой тестовых кассеты для анализа.

3.2.3.2. Определение воспроизводимости (междусерийной)

Для оценки использовать контрольные пробы mAlb в концентрации 28,6 мг/л и 137,4 мг/л. Выбрать разные серии изделий и взять из каждой из них по 10 кассет для анализа. Используя вспомогательное оборудование, обнаружить контрольные пробы, а затем рассчитать итоговое среднее значение $\bar{X}$, межсерийное среднеквадратическое отклонение (S Between-run) для измеренных значения в соответствии с формулами (10), (11), а также межсерийный коэффициент изменчивости (CV Between-run) в соответствии с формулой (12).

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^{n=30} X_i / 30 \dots \dots \dots (10)$$

$$S \text{ Between-run} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=30} (x_i - \bar{x})^2}{29}} \dots\dots\dots(11)$$

$$CV \text{ Between-run} = s / \bar{x} \times 100\% \dots\dots\dots(12)$$

3.2.4. ОпределениеHook-эффекта

Использовать следующие контрольные пробы: 10.1мг/л, 14.1 мг/л, 17.6 мг/л, 20.1 мг/л, 35.5 мг/л, 73.3 мг/л, 143.9 мг/л, 222.1 мг/л, 353.3 мг/л, 725.3 мг/л, 1338.8 мг/л, 1621.4 мг/л, 1700 мг/л и трижды исследовать каждую из них. Наименьшая концентрация, начиная с которой напряжение уменьшается с увеличением теоретической концентрации, считается уровнем, при котором возникает hook-эффект (Приложение В).

Биологические референтные интервалы:

Ожидаемое нормальное значение mAlb определяли путем тестирования проб, взятых у 500 внешне здоровых лиц. 95-й процентиль концентрации mAlb составляет 20 мг/л. Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила собственные ожидаемые значения для обслуживаемой ею популяции.

Сравнение методов

Тестируемый реагент и анализатор

Название: Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), производитель: «Гетеин Биотех Инк.» (Getein Biotech, Inc.)
Соответствующий прибор: Анализатор Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом с принадлежностями

Контрольный реагент и анализатор

Название: Randox, mAlb
Производитель: Sekisui Medical Co., Ltd.
Соответствующий прибор: Анализатор Olympus AU5400

Анализ результатов клинических исследований

В рамках сопоставления данных клинических испытаний было определено, что коэффициент корреляции для медицинского изделия «Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) и комплекта для анализа mAlb Randox равен 0,985; было получено линейное уравнение $y=0,995x+1,155$. Коэффициент корреляции r и коэффициент регрессии b статистически значимы.

Это доказывает, что между данным Набором mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay), Getein и комплектом Sekisui наблюдается надлежащая корреляция и отсутствует статистически значимое расхождение. Набор mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay), Getein соответствует требованиям относительно применения в медицинской практике.

Подробный отчет приведен в Приложении Г «Отчет о сравнении для медицинского изделия: «Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))»

3.2 Техническое описание медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Медицинское изделие представляет собой набор реагентов, содержащий иммунофлуоресцентную тестовую кассету для количественного обнаружения mAlb в образцах мочи человека. Схема тестовой кассеты приведена ниже (Рисунок 2).

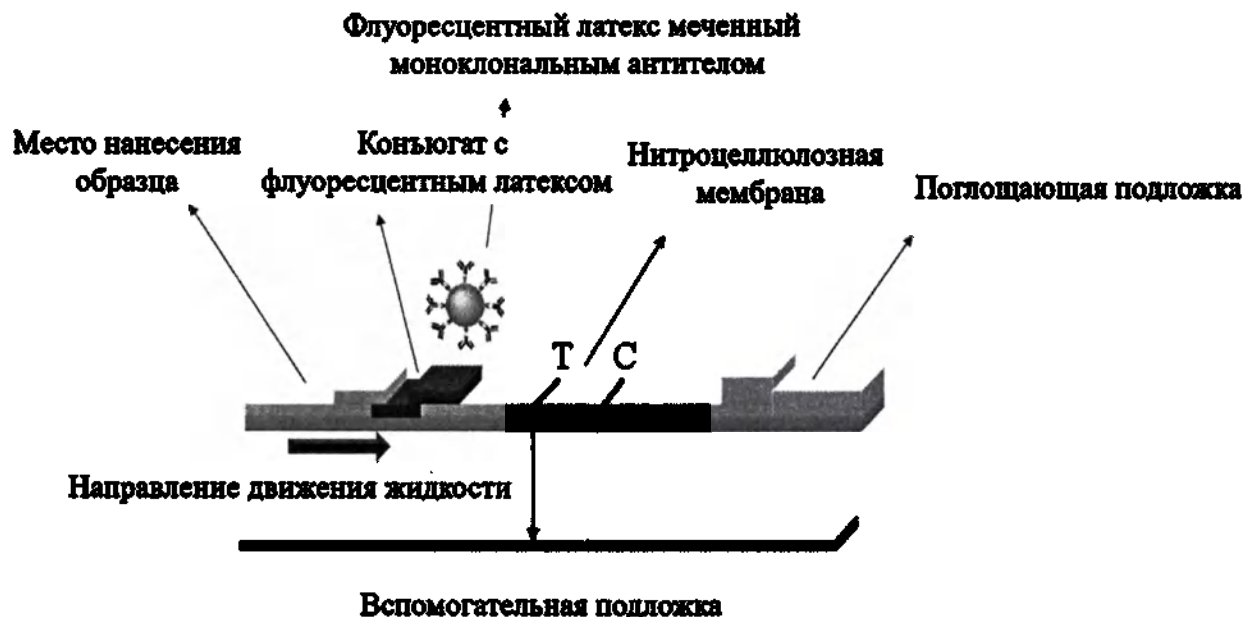


Рисунок 2 – Схема строения тестовой кассеты

T - тестовая линия, C - контрольная линия

Длина возбуждения флуоресцентного латекса: 635 нм.

Длина испускания флуоресцентного латекса: 670 нм.

В составе набора реагентов:

Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт.

Одноразовая пипетка – 25 шт.

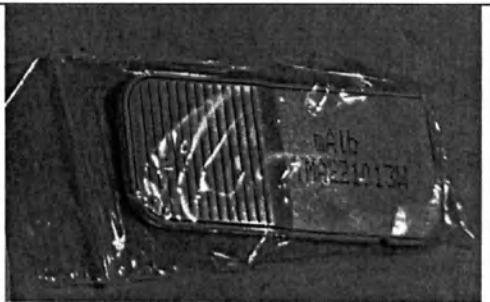
SD-карта – 1 шт.

Инструкция по применению – 1 шт.

Составные компоненты медицинского изделия для диагностики *in vitro* и их описание перечислены в Таблице 4.

Таблица 4 - Составные компоненты медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Наименование	Количество	Описание	Изображение
Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем	25	Основной компонент медицинского изделия. См. описание в разделе 5.2. Нестерильный компонент.	

Одноразовая пипетка	25	Предназначена для забора биологического материала с целью последующего нанесения на тестовых кассету. Нестерильный компонент.	
SD-карта	1	Предназначена для калибровки анализатора Getein1100 для количественного обнаружения биомаркеров иммунофлюоресцентным методом. На SD-карте хранятся параметры калибровочного уравнения, которые должны быть записаны в анализатор перед проведением анализа образца. В процессе анализа прибор определяет напряжение и по уравнению рассчитывает измеренную концентрацию. Нестерильный компонент.	
Инструкция по применению	1		

Технические характеристики компонентов набора mAb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay) указаны в таблице 5:

Таблица 5 - Технические характеристики компонентов.

Масса набора	338 г ($\pm 10\%$)
Размеры набора (в коробке) (ДхШхВ)	20 x 15 x 6,5 см ($\pm 10\%$)
Размеры тестовых кассеты (ДхШхВ)	135 x 65 x 6 мм ($\pm 10\%$)
Размеры одноразовой пипетки	Длина: 10,5 см $\pm$ 0,5 см; Объем головки пипетки: 8,3-11,3 мкл; Объем: 97-127 мкл
Объем капли	97-127 мкл
Размеры SD-карты (ДхШхВ)	49.15мм x 21.9мм x 3.16мм (1.95мм)

3.3 Оценка стабильности медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Заявленный срок годности медицинского изделия при соблюдении условий хранения – 24 месяца. Срок годности 24 месяца в сертификате (Китай) был основан на более раннем исследовании стабильности в отечественных регистрационных данных (исследование длилось всего 24 месяца). Дальнейшие исследования показали, что набор реагентов стабилен в течение 24 месяцев.

Набор и его компоненты сохраняют свои эксплуатационные характеристики вплоть до даты истечения срока годности, указанной на запечатанной упаковке изделия, при условии надлежащего соблюдения условий хранения и транспортировки. Транспортирование набора следует производить всеми видами крытого транспорта при температуре от +4°C до +30°C. Изделие сохраняет заявленные характеристики при транспортировании в течение 2 недель.

Подробные характеристики находятся в отчёте о стабильности, Приложение Б «Протокол исследования стабильности медицинского изделия для диагностики *in vitro*».

3.4 Описание производственного процесса медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Схема производственного процесса приведена на рисунке 3.

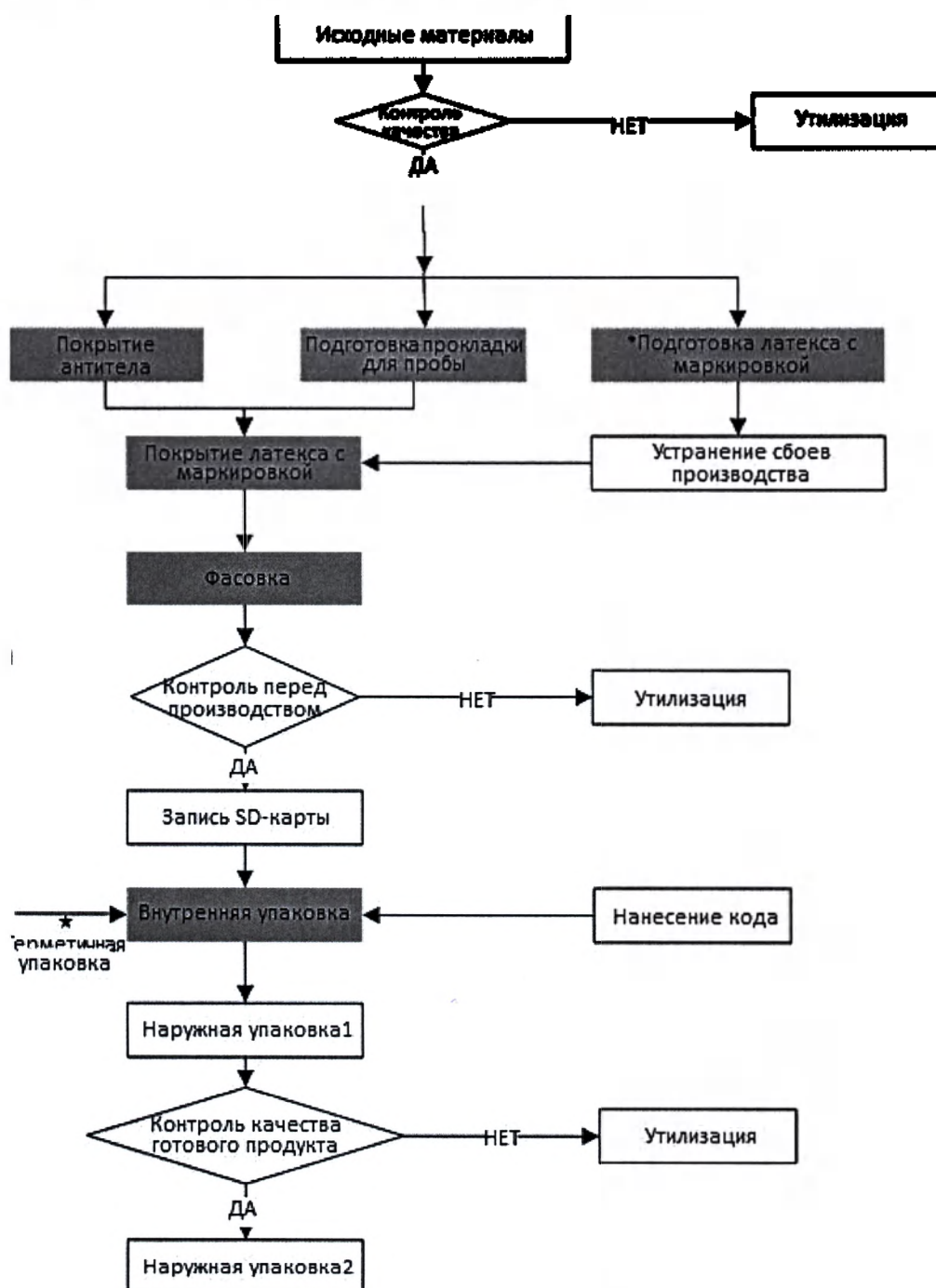


Рисунок 3. Описание производственного процесса.

Примечание: 1. * обозначает ключевой фактор (факторы, которые строго контролируются в производственном процессе и играют решающую роль в качестве продукции)
2. ★ обозначает особый фактор (Влажность оказывает влияние на эффективность работы реагента. Реагент следует запечатать и хранить в пакете из алюминиевой фольги. В процессе производства пакет запаивается запечатывающей машиной.)

3. Теневые области обозначают чистую зону

3.5 Описание измерительных процедур и метрологической прослеживаемости

Параметры калибровочного уравнения хранятся на SD-карте и должны быть записаны в анализатор перед проведением анализа образца. Калибровка микроальбумина производится на материале Международного стандарта референсных значений ERM-DA470K. Для каждой партии реагентов при их производстве проводится измерение этими реагентами калибраторов известной концентрации. Соответственно напряжению для концентрации калибратора устанавливается уравнение отношения между значениями напряжения и концентрациями, именно это уравнение записывается на SD-карту. При калибровке прибора SD-картой анализатор распознает и автоматически импортирует в себя соответствующие параметры уравнения. Описание измерительных процедур и метрологической прослеживаемости SD-карты представлено в Приложении Д.

3.6 Контроль качества

Система внутреннего контроля качества

Производителем предусмотрена система внутреннего контроля качества. Средством внутреннего контроля качества является наличие в конце тестовой кассеты еще одной зоны, содержащей мышиное флуоресцентно-меченное антитело – линия С. На контрольной линии С мышиные флуоресцентно-меченные антитела IgG связываются с кроличьими антителами против мышиных IgG. Флуоресцентный маркер в области контрольной линии (С) не окрашен, но он считывается оптическими компонентами прибора и рассматривается в качестве внутреннего инструмента контроля процедуры проведения теста. Когда значение напряжения для контрольной линии, считываемое прибором, меньше 250 мВ, этот результат теста считается недействительным, и образец необходимо снова протестировать с помощью другой тестовой кассеты. Корректное значение, считываемое прибором, подтверждает корректное выполнение процедуры тестирования.

Система внешнего контроля качества.

Параметры калибровочного уравнения хранятся на SD-карте и должны быть записаны в анализатор перед проведением анализа образца. Для каждой партии реагентов при их производстве проводится измерение этими реагентами калибраторов известной концентрации. Соответственно напряжению для концентрации калибратора устанавливается уравнение отношения между значениями напряжения и концентрациями, именно это уравнение записывается на SD-карту. При калибровке прибора SD-картой анализатор распознает и автоматически импортирует в себя соответствующие параметры уравнения. Значение будет сохранено в Getein1100 и доступно для скачивания. Результат может быть легко передан в лабораторную или больничную информационную систему. Получение прибором положительного или отрицательного результата теста подтверждает работоспособность реагентов, включенных в Набор.

Контрольные материалы в комплект поставки не входят; тем не менее, согласно принципам надлежащей лабораторной практики рекомендуется использовать контроли для подтверждения процедуры проведения теста и проверки надлежащего характера проведения теста. Образцы для внешнего контроля качества должны быть протестированы в соответствии со стандартами контроля качества, установленными в вашей лаборатории.

Требования правил Надлежащей лабораторной практики предусматривают использование контрольных растворов для подтверждения следующего:

работоспособность реагентов, включенных в диагностический набор;
корректное выполнение процедуры тестирования

Система внешнего контроля может использоваться в любых следующих обстоятельствах:
привлечение нового оператора, перед выполнением анализа образцов пациентов;

получение новой партии медицинского изделия;
по времени, в соответствии с периодичностью, установленной местными требованиями и/или процедурами контроля качества, применяемыми пользователем.

4 Меры предосторожности, предупреждения

- Предназначено только для профессионального использования.
- Не используйте набор после истечения срока годности.
- Не используйте тестовую кассету, если упаковка или картридж повреждены.
- Не открывайте пакеты или картридж, пока не будете готовы к выполнению теста.
- Не используйте повторно использованную тестовую кассету.
- Не используйте одноразовую пипетку повторно.
- Обращайтесь со всеми образцами как с потенциально инфицированными. Соблюдайте надлежащие методы использования и утилизации в соответствии с местными правилами. Внимательно прочитайте и следуйте инструкции по эксплуатации, чтобы обеспечить правильное выполнение теста.
- Все компоненты набора в используемых концентрациях являются нетоксичными, вероятность негативного воздействия на организм незначительна.
- При необходимости принять меры первой помощи: при попадании на кожу/в глаза промыть большим количеством воды, при необходимости обратиться за медицинской помощью.
- Работу с набором реагентов и анализируемыми клиническими образцами следует проводить в халатах и одноразовых медицинских перчатках без талька.
- Запрещается прием пищи, использование косметических средств и курение в помещениях, предназначенных для работы с наборами.

5 Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Техническое обслуживание не требуется, т.к. изделие является одноразовым.

6 Условия транспортировки, хранения и применения

6.1 Условия транспортировки медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Транспортирование набора следует производить всеми видами крытого транспорта при температуре от +4°C до +30°C. Изделие сохраняет заявленные характеристики при транспортировании в течение 2 недель.

6.2 Условия хранения медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор хранится при температуре от +4°C до +30°C, срок хранения 24 месяца. Набор и его компоненты сохраняют свои эксплуатационные характеристики вплоть до даты истечения срока годности, указанной на запечатанной упаковке изделия, при условии надлежащего соблюдения условий хранения и транспортировки.

6.3 Условия эксплуатации (применения) медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор хранится при температуре от +4°C до +30°C, срок хранения 24 месяца. Использовать тестовую кассету для Getein1100 в течение 1 часа после вскрытия при температуре от +15°C до +30°C. Рекомендуется неиспользованные реагенты хранить в запечатанном виде в оригинальной упаковке при температуре от +4°C до +30°C не более 7 дней. Для получения надежных результатов необходимо строгое соблюдение инструкции по применению набора.

7 Утилизация медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Обращение с отходами осуществляется в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21.

Материалы, входящие в состав набора, не требуют особых способов утилизации, не являются канцерогенными, мутагенными или токсичными, не приводят к сенсibilизации, аллергической реакции, не влияют отрицательно на репродуктивную функцию, не несут экологической, инфекционной или физической опасности.

Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и способы управления ими представлены отдельным документом (см. Анализ рисков).

Указание на необходимость специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованных медицинских изделий

Набор реагентов, в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий" относится к классу А - отходы, не имеющие контакта с биологическими жидкостями пациентов, инфекционными больными и классу Б (эпидемиологически опасные отходы) – инфицированные и потенциально инфицированные отходы, материалы и инструменты, предметы, загрязненные кровью и/или другими биологическими жидкостями.

8 Срок годности медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Заявленный срок годности медицинского изделия при соблюдении условий хранения – 24 месяца. Срок годности 24 месяца в сертификате (Китай) был основан на более раннем исследовании стабильности в отечественных регистрационных данных (исследование длилось всего 24 месяца). Дальнейшие исследования показали, что набор реагентов стабилен в течение 24 месяцев. (см. Приложение Б)

9 Методы и средства дезинфекции и очистки, методы стерилизации медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Компоненты набора не стерильны и не требуют регулярной дезинфекции. Набор является изделием однократного применения.

10 Сведения об упаковке медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Тестовую кассету упаковывается в фольгированный светонепроницаемый пакет, на который нанесена маркировка. Информация о содержании маркировки приведена в главе 11 «Сведения о маркировке». Внешний вид индивидуальной упаковки тестовых кассеты представлен на рисунке 4 (а,б).

а) лицевая сторона:



б) оборотная сторона:

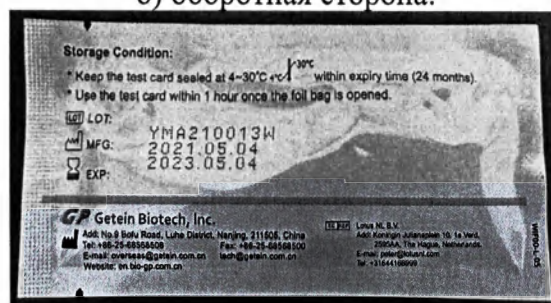


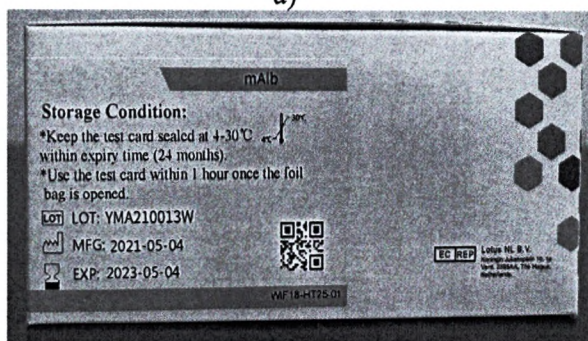
Рисунок 4 - Индивидуальная упаковка тестовых кассеты

Вторичная упаковка (рисунок 5) медицинского изделия для диагностики *in vitro* представляет собой коробку из картона, в которую вкладываются:

- Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем
- Одноразовая пипетка
- SD-карта
- Инструкция по применению



a)



б)



Рисунок 5 (а,б, в) - Фотография набора и вторичной упаковки

Макет вторичной упаковки медицинского изделия, в том числе информация о маркировке, представлен в Приложении Ж.

11 Сведения о маркировке медицинского изделия для диагностики *in vitro*

11.1 Символы, используемые при маркировке медицинского изделия

Для маркировки набора могут быть использованы следующие символы (таблица 6). Более подробно они рассмотрены в стандартах EN-ISO 15223-1:2016 и ISO 780:2015.

Таблица 6 – Описание символов, используемых при маркировке медицинского изделия

Графическое обозначение	Приведенная информация
	Информация о производителе медицинского изделия
	Не подлежит повторному использованию
	Содержимое достаточно для проведения <количества> тестов
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Температура хранения
	См. инструкцию по применению
	Номер по каталогу
	Номер серии (LOT)

	Дата истечения срока годности
	Не используйте, если упаковка повреждена
	Соответствует основным требованиям Директивы Европейского Союза
«GP Getein Biotech, Inc»	ЛОГОТИП

11.2 Пример маркировки изделия на русском языке

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным мето-дом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Регистрационное удостоверение №.от

Состав набора и комплектация:

Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт.

Одноразовая пипетка – 25 шт.

SD-карта – 1 шт.

Инструкция по применению – 1 шт.

Назначение:

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения in vitro микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен только для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (РУ №РЗН 2020/12609).

Тип анализа: иммунофлуоресцентный анализ.

Для одноразового использования.

Только для диагностики in vitro.

Для профессионального применения.

Сведения о производителе:

Название: Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China

Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китайская народная республика

Телефон (Китай): +86-25-68568508

Факс: +86-25-68568500

Почта: tech@getein.com.cn

overseas@getein.com.cn

Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn

Уполномоченный представитель производителя в России

Общество с Ограниченной Ответственностью «РОТАНА» (ООО «РОТАНА»)

117342, г. Москва, ул. Генерала Антонова, 3 А

Телефон/факс:

+7(495) 646-2861

+7(495)646-2862

+7(495)646-2863

+7(495)646-2864

+7(495)646-2865

Электронная почта: med@rotana-ru

Дата изготовления:

Срок годности:

Масса нетто и масса брутто на групповой упаковке изделий:

Масса нетто потребительской упаковки:

Условия хранения

Набор хранится при температуре от +4°C до +30°C, срок хранения 24 месяца. Использовать тестовую кассету для Getein1100 в течение 1 часа после вскрытия при температуре от +15°C до +30°C.

Меры предосторожности

См. инструкцию по применению

Утилизация

Утилизация в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21. Подробности см. инструкцию по применению

12 Перечень применяемых производителем стандартов

Перечень применяемых производителем стандартов:

EN 13485:2016 / ISO 13485:2016. Изделия медицинского назначения – Система управления качеством – Требования нормативного характера.

EN 14971:2012 Изделия медицинского назначения – Применение управления рисками к изделиям медицинского назначения.

EN-ISO 23640:2015 / ISO 23640:2011. Изделия медицинского назначения *in vitro* – Испытание на стабильность диагностических реагентов *in vitro*.

EN 13612:2002. Оценка показателей диагностических медицинских устройств *in vitro*.

EN 18113-1: 2011 / ISO 18113-1:2009. Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования.

EN 18113-2: 2011 / ISO 18113-2:2009. Медицинские приборы для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 2. Диагностические реагенты для профессионального использования *in vitro*.

EN-ISO 15223-1:2016. Изделия медицинского назначения. Символы, которые должны использоваться на этикетках медицинских изделий, маркировка и необходимая информация. Часть 1. Общие требования.

ISO 780:2015. Упаковка – Организация сбыта – Графические символы для обращения и хранения упаковки.

Таблица соответствия общим принципам и перечень стандартов приведены в Приложении И.

13 Анализ рисков

Производителем был внедрен и поддерживается процесс управления рисками в соответствии с требованиями стандарта EN 14971:2012 / ISO 14971:2007.

Тест количественного определения *in vitro* микроальбинурии (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) иммунофлуоресцентным методом обладает очень низким потенциалом в отношении рисков и после оценки рисков должен рассматриваться как продукт, безопасный для пользователя. Все меры по управлению рисками внедрены и проверены, общий остаточный риск, связанный с набором, приемлем с помощью мер снижения риска. Неприемлемый риск отсутствует.

14 Перечень материалов животного и/или человеческого происхождения

В состав набора не входят лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, а также материалы человеческого происхождения.

В состав набора входят моноклональные анти-mAlb -антитела мыши и кроличьи анти-мышинные антитела IgG. Данные продукты не являются опасными (см. Приложение Л).

15 Информация о содержащихся в медицинском изделии для диагностики in vitro лекарственных препаратах и/или фармацевтических субстанциях

В состав набора не входят лекарственные препараты и фармацевтические субстанции.

16 Сведения об электромагнитной совместимости

Не применимо.

17 Гарантии производителя медицинского изделия

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))» разработан, произведен, проверен и упакован с максимальной осторожностью. Компания «Getein Biotech Inc.» гарантирует стабильность медицинского изделия до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

В случае любых вопросов, связанных с гарантиями со стороны Производителя, просьба направлять их в ООО «РОТАНА», Уполномоченному представителю Производителя в России.

18 Сведения об уполномоченном представителе производителя на территории Российской Федерации

Наименование Уполномоченного представителя производителя: Общество с Ограниченной Ответственностью «РОТАНА» (ООО «РОТАНА»)

Адрес Уполномоченного представителя производителя: 117342, г. Москва, ул. Генерала Антонова, 3 А

Телефон/факс:

+7(495)646-2861

+7(495)646-2862

+7(495)646-2863

+7(495)646-2864

+7(495)646-2865

Электронная почта: med@rotana-rr.ru

Литературные источники

Диагностическая точность анализа соотношения альбумин-креатинин в моче для выявления альбуминурии в учреждениях первичной медико-санитарной помощи

Максимум П. МакТигарт, доктор философии; Кристофер П. Прайс, доктор философии; Реджер Г. Пиннок, MBSB; Пол В. Стивенс, FRCP; Рональд Дж. Ньюсон, доктор философии; Эдмунд Дж. Ланг, доктор философии

Фосфальбуминурия является важным признаком хронической болезни почек и обычно выявляется путем измерения соотношения альбумин-креатинин в моче (ACR). Доступен тест Siemens CLINITEK, предназначенный для использования в местах оказания медицинской помощи, который позволяет полуколичественно измерить ACR.

Цели исследования: Исследование диагностической точности, оценивающей тест мочи ACR на месте оказания медицинской помощи.

Место действия и участники: Полуколичественный тест ACR оценивался на месте оказания медицинской помощи в репрезентативной группе парной медико-санитарной помощи (лиц с хронической болезнью почек или с повышенным риском развития хронической болезни почек) из 642 пациентов в стандартных операционных условиях и сравнивался с эталонным стандартом измерения ACR в клинической лаборатории.

Исходный тест: Полуколичественный тест ACR CLINITEK на месте оказания медицинской помощи. В этом тесте используются анализы сыворотки крови и каталитические анализы альбумина и креатинина соответственно на полосках микроальбумина 9, которая считывается анализатором системы CLINITEK, и ACR рассчитывается автоматически.

Справочный тест: Лабораторное измерение альбумина и креатинина на анализаторе Abbott Architect с помощью иммунотурбидиметрического и ферментативного анализов соответственно и расчет ACR.

Полученные результаты: Распространенность альбуминурии (лабораторный ACR ≥ 30 мг/л) в исследуемой популяции составила 20,2%. Чувствительность и специфичность амбулаторного теста на выявление альбуминурии составила 83,2% и 80,0% соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая ценность составила 51,2% и 95,0% соответственно; положительные и отрицательные отношения правдоподобия составили 4,16 и 0,21 соответственно. Двадцать три (3,6%) пробы, отобранные на месте оказания медицинской помощи, не были проанализированы в центральной лаборатории по ряду причин, включая ошибки ввода данных в приеме в лабораторию.

Ограничения: Наш расчет чувствительности имеет точность примерно 8% ДИ.

Выводы: Тест-полоска с реагентами, считываемая прибором, была простым методом выявления альбуминурии на месте оказания медицинской помощи, в чем свидетельствовала низкая прогностическая ценность положительного результата, но это был разумный тест для исключения. Наблюдаемая чувствительность была ниже, чем сообщалось в более ранних лабораторных исследованиях. Эту сниженную точность диагностики необходимо сопоставить с потенциальными преимуществами подхода к тестированию на месте оказания медицинской помощи.

Am J Kidney Dis 55(5):787-794. Авторские права © 2012 г. Опубликовано компанией Elsevier Inc. от имени National Kidney Foundation, Inc. Все права защищены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соотношение альбумин-креатинин (ACR); тест на месте оказания медицинской помощи; хроническая болезнь почек; альбуминурия; протеинурия.

Протеинурия – кардинальный признак заболевания почек, связанные с неблагоприятными исходами. Альбуминурия является основным признаком хронической болезни почек (ХБП) 1 и 2 стадий.¹ Рекомендации рекомендуют измерение соотношения альбумин-креатинин (ACR) для выявления протеинурии у пациентов с ХБП или с риском ХБП, поскольку было показано, что оно является более чувствительным индикатором ранней ХБП, чем соотношение белок-креатинин.^{1,12} Кроме того, анализы на альбумин в моче демонстрируют превосходные аналитические характеристики по сравнению с анализами на общий белок.¹³

Тестирование на месте оказания медицинской помощи потенциально способствует более быстрой диагностике и лечению, чем централизованное лабораторное тестирование, поскольку образцы пациентов не нужно транспортировать, обрабатывать и анализировать в клинической лаборатории, что позволяет врачам принимать немедленные решения.¹⁴ Система тестирования на месте оказания медицинской помощи для выявления альбуминурии будет полезна при условии, что она покажет удовлетворительную диагностическую точность.¹⁵

Для выявления протеинурии использовались различные типы реагентных полосок (белковых тест-полосок).¹⁶ Настольный

Недавно были разработаны устройства, которые могут измерять альбумин и креатинин мочи и выражать результат в виде ACR. Анализатор системы Siemens CLINITEK, используемый в сочетании с реагентными полосками Микроальбумина 9, дает полуколичественные результаты ACR.

От Клинической больницы, Фонд NHS Foundation Hospital Восточного Кента, Кантерберн, Кент; Департамент наук о первичной медико-санитарной помощи, Оксфордский университет, Оксфордшир; Хирургия Норт-Стрит, Эшфорд; Кентский центр по уходу за почками, Фонд NHS Foundation Hospital Восточного Кента, Кантерберн, Кент; из Хайвер-Парк, Америкен, Бакс, Великобритания.

Получено 13 января 2012 г. Принято в доработанном виде 14 мая 2012 г. Первоначально опубликовано в Интернете 21 июня 2012 г.

Адресная корреспонденция: Максимум П. МакТигарту, доктору философии, Клиническая больница, факультет лабораторной медицины, Фонд NHS Foundation Hospital Восточного Кента, Больница Уильяма Харви, Каннингтон Роуд, Эшфорд, Кент, TN24 0LZ, Соединенное Королевство. Электронная почта: m.taggart@nhs.uk

Авторские права © 2012 г. Опубликовано компанией Elsevier Inc. от имени National Kidney Foundation, Inc. Все права защищены.

0272-6386/\$36,00

<http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2012.05.009>

Предыдущие исследования показали превосходство 1-миллиметровый 15-14 чувствительность системы выявления альбуминурии. В совокупности эти исследования показывают, что этот метод реангентных полосок, считываемых прибором, может быть хорошим тестом на альбуминурию в месте оказания медицинской помощи.

Целью настоящего исследования было оценить диагностическую точность этой реангентной полоски, считываемой прибором, при выявлении альбуминурии в учреждениях первичной медико-санитарной помощи.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Пациенты с ИБТ или с риском развития ИБТ в соответствии с рекомендациями Великобритании, например, право на участие имели пациенты с сахарным диабетом или гипертонией. Лица моложе 18 лет или неспособные дать информированное согласие были исключены. Набор участников осуществлялся на трех сотрудничающих центрах первичной медико-санитарной помощи, которые согласились участвовать в исследовании. Один центр представлял собой практику одного врача, а два других представляли собой более крупные практики, состоявшие из нескольких врачей; общая численность постоянного населения, обслуживаемого этими медицинскими центрами, составила около 45 000 человек. Исследование проводилось в период с сентября 2009 года по октябрь 2011 года в Восточном Кенте, полусельском районе на юге Англии, где преобладают белые люди.

Пациенты представляли собой удобную выборку, набранную в то время, когда были доступны практикующие медсестры или другой клинический персонал. Пациентам, согласившимся участвовать в исследовании, было предложено заполнить форму согласия и предоставить образец мочи. Исследование получило этическое одобрение Национальной службы этики исследований (Ref 09/H1103/37).

ACR в моче измеряли в случайных образцах мочи с использованием реангентных полосок CLINITEK Microalbumin 9 и анализатора статуса CLINITEK (Siemens Medical Solutions Diagnostics, www.Siemens.com) при приеме пациента в поликлинику клиническим персоналом, преимущественно медицинскими сестрами и фельдшерами. Затем образец был отправлен в центральную лабораторию больницы Восточного Кента при температуре окружающей среды с использованием стандартных процедур транспортировки, где ACR был измерен эталонным методом в течение 24 часов после получения образца. После анализа образцы парами в холодильнике и хранили при температуре 4°C в течение 1 недели. Семь образцов, давших ложноотрицательный результат на месте оказания медицинской помощи, были вывезены из холодильника и повторно проанализированы с помощью системы CLINITEK в лаборатории. Никаких специальных мер в отношении обработки исследуемых образцов не предпринималось, например, условия хранения образцов и скорость анализа соответствовали обычной лабораторной практике.

Измерение ACR в месте оказания медицинской помощи

Реангентные полоски используют колориметрические анализы для измерения альбумина и креатинина, при этом изменения цвета обнаруживаются с помощью отражательной спектрометрии в полосковом анализаторе (более подробно описано в разделе Пункт S1). Прибор выдает полуколичественный результат ACR на основе измерений альбумина и креатинина. Результаты представлены как 1 из определенного набора значений концентрации альбумина и креатинина и 1 из 3 диапазонов для ACR. Анализатор можно настроить на отображение результатов в традиционных единицах или в единицах Международной системы единиц (СИ). Концентрация альбумина составляет 10, 30, 80 или 150 мг/л. Концентрация креатинина указывается в условных единицах как 10, 50, 100, 200 или 300 мг/дл (или 0,9, 4,4, 8,8, 17,7 или 26,5 ммоль/л в единицах СИ). ACR сообщается как <30, 30-300 или >300 мг/г (норма, микроальбуминурия или макроальбуминурия соответственно; <3,4, 3,4-33,9 или >33,9 мг/ммоль). Если концентрация креатинина не определяется, анализатор сообщает ACR как «нормальное разведение».

Сотрудники первичной медико-санитарной помощи прошли начальное обучение у одного из сотрудников лаборатории и получили письменный протокол по использованию устройства для считывания реангентных полосок. Лаборатория предоставила материалы для контроля качества (Пункт S1) и выступал в качестве первого контакта для устранения неполадок. Взаисвязь зависела от возраста, пола, этнической принадлежности каждого пациента и клинических показаний для анализа мочи.

Измерение ACR в Центральной лаборатории

Альбумин и креатинин в образцах мочи измеряли на приборе Abbott Architect (Abbott Laboratories, www.abbott.com) анализатора в рамках рутинного клинического ведения пациента и рассчитывали ACR (см. Пункт S1 для подробной информации о лабораторных методах альбумина и креатинина).

Аналитические характеристики теста с реангентными полосками, считываемого прибором

Чтобы определить номинальный ACR, при котором устройство для считывания реангентных полосок могло воспроизводить обнаруживать альбуминурию, было проведено исследование аналитических характеристик с использованием растворов, имитирующих мочу (Таблица S1 и S2). Кроме того, некоторые образцы, давшие ложноположительные результаты с помощью считывателя реангентных полосок, были доступны для повторного анализа сотрудниками лаборатории (Таблица S3).

Анализ данных

Лабораторное измерение ACR использовалось в качестве эталонного метода, с которым сравнивались результаты анализа тестирования на месте оказания медицинской помощи. Если лабораторный ACR составлял <30 мг/г, это считалось положительным; образцы с лабораторным ACR <30 мг/г считались отрицательными.

Образцы, которые считыватель реангентных полосок классифицировал как 30-300 или >300 мг/г, считались «положительными по методу тестирования на месте», а образцы, классифицированные как <30 мг/г или нормальное разведение, как отрицательные.

Распространенность альбуминурии, чувствительность, специфичность, предиктивная ценность положительных и отрицательных результатов, а также коэффициенты корреляции системы тестирования на месте оказания медицинской помощи рассчитывались с использованием стандартных подходов. Метод эффективной оценки использовался для расчета 95% доверительных интервалов (ДИ) вокруг оценок.²² Предполагалось, что распространенность альбуминурии (ACR >30 мг/г) в исследуемой популяции составит ~15%, в результате чего оценка популяции составит 250 или 1000 человек, необходимых для расчета чувствительности к ДИ 10% или 5% соответственно.²³

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследованные население

Было набрано 642 участника, наиболее распространенными показаниями для тестирования которых были сахарный диабет и гипертония. Базовые демографические данные перечислены в Таблица 1.

Клиническая эффективность индексного теста

У всех пациентов ACR в моче измерялся с помощью считывателя реангентных полосок в месте оказания медицинской помощи. ACR 23 образцов не были измерены в центральной лаборатории по следующим причинам: отбраковка образцов из-за неправильных идентификаторов пациента на этикетке образца или в форме запроса (п 4), неправильный контейнер для образца (п 2), утечка образца при транспортировке (п 1), образец не дошел до лаборатории (п 7) и измерение альбумина

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой популяции, стратифицированной в соответствии с ACR мочи

	Измеренный ACR (мг/г)			Нет лабораторного ACR
	<30	30-300	> 300	
Количество пациентов	495 (77,1)	112 (17,4)	12 (1,9)	23 (3,6)
Средний возраст (лет)	67,2	66,3	66,0	65,7
Секс				
Женский	249 (50,3)	51 (45,5)	3 (25,0)	14 (60,9)
Мужской	246 (49,7)	61 (54,5)	9 (75,0)	9 (39,1)
Этническая принадлежность				
Белый	458 (92,5)	99 (88,4)	12 (100)	20 (87,0)
Афроамериканский/латинский/азиатский	2 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Азиатский	8 (1,6)	4 (3,6)	0 (0)	0 (0)
Не указано	27 (5,5)	8 (7,1)	0 (0)	3 (13,0)
Показания к тестированию				
только диабетический	187 (37,8)	54 (48,2)	9 (75,0)	4 (17,4)
ДМ и ЦБП	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ДМ и ХПН	16 (3,2)	6 (5,4)	0 (0)	0 (0)
только ХПН	213 (43,0)	19 (17,0)	1 (8,3)	16 (69,6)
АГ и ХБП	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
АГ и ССЗ	1 (0,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
АГ и структурные заболевания почек,	3 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
только ХБП	15 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
только структурные заболевания почек	17 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
только структурные заболевания почек,	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
наследственное заболевание почек	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Не указано	40 (8,1)	27 (24,1)	2 (16,7)	3 (13,0)

Примечание: Если не указано иное, показанные значения являются числовыми (проценты столбца). ACR определен референсным методом. Значения ACR в моче указаны в условиях единиц (мг/г); коэффициент перевода в единицы СИ (мг/ммоль) составляет 0,113.

Сокращения: ACR — соотношение альбумин-креатинин; ХБП, хроническая болезнь почек; ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; АГ, гипертония.

Значения в скобках представляют собой проценты строк.

не выполнено из-за неправильного внесения необходимых испытаний при приеме образцов (n 9).

Распространенность альбуминурии в исследуемой популяции составила 20,2%. Считыватель реagenтных полосок неверно классифицировал 120 (19,4%) образцов, при этом 21 ложноотрицательный и 99 ложноположительных результатов (Таблица 2). Самый высокий ACR ложноотрицательных результатов составил 86 мг/г (Рисунок 1). Мочевой альбумин не был обнаружен лабораторным методом в 15 ложноположительных случаях. Таблица 2 показывает статистические характеристики считывателя реagenтных полосок при проведении теста на месте оказания медицинской помощи.

Аналитическая эффективность индексного теста

В лабораторных условиях, когда концентрация альбумина поддерживалась постоянной (18,9 мг/л), считыватель реagenтных полосок надежно обнаруживал альбуминурию; 25 из 27 таких образцов были правильно классифицированы как альбуминурические (Таблица 2). Прибор также правильно классифицировал образец с ACR 26 мг/г как отрицательный на альбуминурию по всем трем измерениям. Однако устройство для считывания реagenтных полосок не позволяло надежно исключить или исключить альбуминурию (ACR <30 мг/г), когда концентрация креатинина оставалась постоянной (-66 мг/дл) и ACR составлял 29-53.

мг/г (концентрация альбумина 18,9-35,5 мг/л). Некоторые из образцов, которые дали ложноотрицательный результат при использовании устройства для считывания реagenтных полосок в пункте оказания медицинской помощи, впоследствии дали положительный результат, когда анализ был повторен сотрудниками лаборатории (Таблица 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представляем крупнейшую на сегодняшний день оценку устройства для тестирования альбуминурии на месте оказания медицинской помощи, проведенную в стандартных условиях эксплуатации, точно повторяющих условия предполагаемого использования устройства. Хотя наши данные позволяют предположить, что устройство может быть полезно для исключения наличия альбуминурии, мы обнаружили низкую специфичность и некоторые доказательства зависимости от оператора.

В пяти предыдущих исследованиях оценивали используемый здесь считыватель реagenтных полосок или аналогичные модели в различных условиях (Таблица 3).¹⁷⁻²¹ В самом крупном из них, при использовании проб мочи ранним утром, было обнаружено, что одна и та же модель считывателя реagenтных полосок имела как чувствительность, так и специфичность ~90% для выявления альбуминурии (определенной здесь как ACR >30 мг/г) как в общей популяции (n 201) и больных сахарным диабетом 2 типа (n

Таблица 2. Классификация образцов мочи как положительных или отрицательных на альбуминурию по шкале в сравнении с эталонными тестами

Все пациенты (n=619)		
	Положительный по шкале тест (n 203)	Отрицательный по шкале тест (n 416)
Положительный по эталонному тесту (N 125)	104	21
Отрицательный результат по эталонному тесту (n 494)	99	395
Больные диабетом (n=274)		
	Положительный по шкале тест (n 93)	Отрицательный по шкале тест (n 181)
Положительный по эталонному тесту (N 65)	51	14
Отрицательный результат по эталонному тесту (n 209)	42	167
Больные гипертензивной болезнью (n=352)		
	Положительный по шкале тест (n 88)	Отрицательный по шкале тест (n 174)
Положительный по эталонному тесту (N 47)	43	4
Отрицательный результат по эталонному тесту (n 215)	45	170

Примечание: Индексный тест представляет собой тест с реакгентной полоской, считываемый прибором, на месте оказания медицинской помощи; эталонный тест включает микрофлуориметрический и ферментативный анализы на альбумин и креатинин соответственно в центральной лаборатории. Было 22 пациента, у которых были указаны как гипертензия, так и сахарный диабет, поэтому они были исключены во все три анализа.

259).¹⁷ В относительно небольшом (n=86) исследовании пациентов с ХБП, посещавших нефрологическую клинику, та же модель считывателя реакгентных полосок имела чувствительность 90%, но специфичность только 48% для выявления альбуминурии (определяемой как потеря альбумина >30 мг/24 ч).¹⁸ Чувствительность определения повышенной потери альбумина была выше (98%) во втором образце мочи за день, но специфичность не изменилась.¹⁹ В обоих этих исследованиях считыватель реакгентных полосок оценивался в лаборатории, а не на месте оказания медицинской помощи.

Мы наблюдали несколько меньшую чувствительность (83,2%). Основное различие между нашим исследованием и двумя обсуждаемыми заключается в том, что оно проводилось прагматичным образом: другими словами, тестирование с использованием считывателя реакгентных полосок проводилось нелaborаторным персоналом, как если бы оно использовалось в клинической практике в качестве точечного метода. тест на уклад.

Исследование среди молодых людей с диабетом 1 типа (n 156) обнаружили чувствительность 63% и специфичность 17%.²⁰ Насколько, проводилось ли тестирование считывателя реакгентных полосок в этом исследовании в лаборатории или на месте оказания медицинской помощи, а также поколения используемого анализатора CLINITEK.

в публикации не указано. В двух исследованиях оценивалось старое поколение анализаторов CLINITEK (анализаторы 50 и 100, но с тем же типом реакгентных полосок, что и в настоящем исследовании) на месте оказания медицинской помощи, причем в обоих исследованиях использовались образцы из популяций диабетиков.^{21,22}

Эти исследования показали разумную, но более низкую чувствительность (79% и 75%; Таблица 3). Более низкая чувствительность, обнаруженная в этих исследованиях, могла быть связана с тем, что тестирование проводилось на месте оказания медицинской помощи, поскольку использовалось устройство считывания реакгентных полосок старого поколения, или с комбинацией обеих причин. Эти два исследования согласуются с нашим наблюдением о том, что этот считыватель реакгентных полосок имеет пониженную чувствительность в месте оказания медицинской помощи.

Ошибка оператора, возможно, способствовала наблюдаемой нами более низкой чувствительности: некоторые из ложноотрицательных образцов были классифицированы как положительные при повторном анализе в лаборатории (Таблица S3). Кроме того, у 5 из 21 ложноотрицательного результата ACR превышал порог, при котором наше лабораторное исследование чувствительности предполагает, что считыватель реакгентных полосок может надежно обнаруживать альбуминурию (т. е. ACR >63 мг/г; Рисунок 1; Таблица S2). Это важная демонстрация, поскольку в повседневной клинической практике тестирование на месте оказания медицинской помощи обычно проводится клиническим персоналом, а не учеными-лаборантами.

Мы обнаружили некоторые свидетельства технических ограничений, влияющих на чувствительность системы. Наше лабораторное аналитическое исследование производительности, хотя и не ясное, предполагает, что при определенных условиях системе может быть сложно классифицировать пограничные положительные образцы как альбуминурические. Считыватель реакгентных полосок не мог надежно классифицировать образцы-имитаторы мочи с концентрацией креатинина <66 мг/дл и ACR 29-53 мг/г, если их концентрация альбумина составляла <36 мг/л (Таблица S2). В нашем исследовании у 14 из 21 ложноотрицательного результата концентрация альбумина находилась в этом диапазоне. Однако значения ACR 26-54 мг/г были классифицированы правильно, когда концентрация альбумина поддерживалась постоянной (18,9 мг/л), а концентрация креатинина варьировалась. Грациани и др.¹⁷ также не смогли продемонстрировать четкую связь между концентрацией и вероятностью ложного результата при дальнейшем исследовании наблюдаемых ими ложноотрицательных и ложноположительных образцов.

Диагностическую точность тестов можно рассматривать с точки зрения их положительной и отрицательной прогностической ценности, а также отношений правдоподобия положительных и отрицательных результатов. Наше исследование выявило хорошую прогностическую ценность отрицательного результата (95,6%) для считывателя реакгентных полосок и отношение правдоподобия отрицательного результата 0,21. Хотя мы обнаружили более высокий отрицательный коэффициент правдоподобия, чем тот, который наблюдался Грациани и др.,¹⁷ наши данные по-прежнему дают некоторые доказательства того, что устройство для считывания реакгентных полосок может служить полезным тестом для исключения альбуминурии. В целом, отрицательное отношение правдоподобия <0,2 обеспечивает хорошую диагностическое свидетельство того, что у тестируемого человека нет проверяемого состояния.²³ В соответствии с большинством исследований

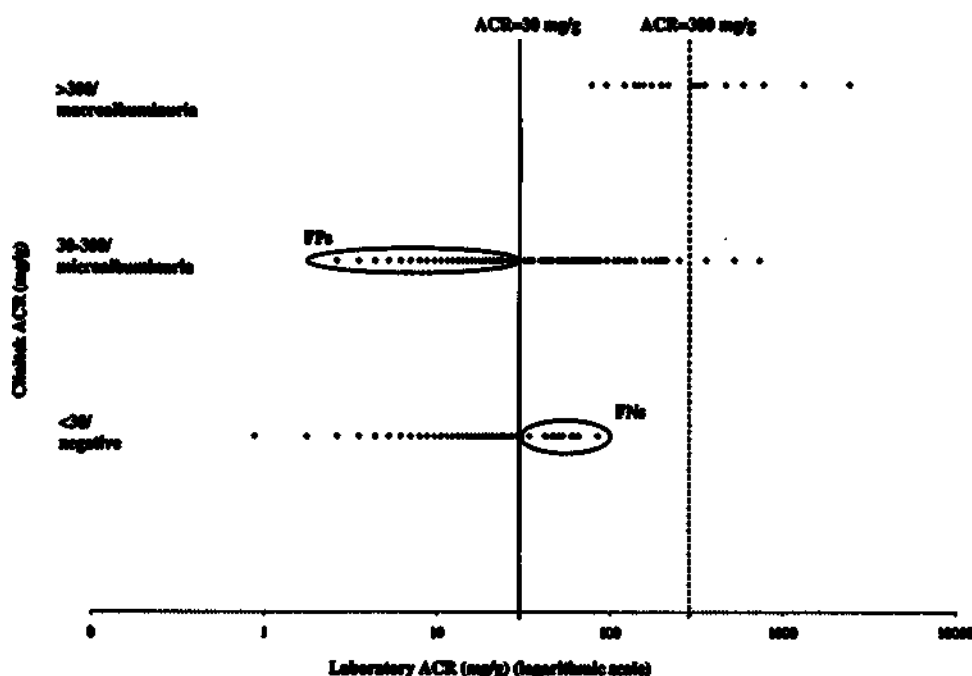


Рисунок 1. Этапный тест по сравнению с индексным тестом на соотношение альбумин-креатинин (АСР). Сплошная вертикальная линия указывает на референтный (лабораторный) АСР 30 мг/г (порог альбуминурии по системе CLINTEK (индексный тест)). Образцы, которые считывателем реантентных полосок были ошибочно классифицированы как отрицательные и положительные, объединены кружком и помечены как ложноотрицательные (FN) и ложноположительные (FP) соответственно. Пунктирная вертикальная линия указывает на лабораторный АСР 300 мг/г (порог макроальбуминурии на считывателе реантентных полосок); FN и FP на этом этапе не выделены. Значения АСР в моче указаны в условных единицах (мг/г); коэффициент перевода в единицы СИ (мг/ммоль) составляет 0,113.

ложноположительные результаты, прогностическая ценность положительного результата была низкой (51,2%), а отношение правдоподобия положительного результата составляло всего 4,15, что позволяет предположить, что устройство для считывания реантентных полосок не является особенно хорошим стандартным тестом на альбуминурию. Это согласуется с данными других исследований Граванни и др., наблюдав положительными отношениями правдоподобия выше 10 как в диабетической, так и в общей популяции, что считается убедительным диагностическим свидетельством способности теста определять состояние.

Наши данные позволяют предположить, что положительные результаты потребуют подтверждения в центральной лаборатории.

Очевидно, что на оценку точности диагностических тестов влияют размер и характер изучаемой популяции, а также условия, в которых проводилось исследование. В исследовании Гал и др. распространенность альбуминурии составила 68%, и меньшая доля образцов имела АСР, близкий к пороговому значению альбуминурии, чем в нашем исследовании (Рисунок 1), что может частично объяснить обнаруженную нами более высокую чувствительность. Исследования диабетиков и населения в целом, более непосредственно сопоставимы с нашим исследованием, и различия в результатах между этими и нашими данными могут быть объяснены ограниченной мощностью других исследований, учитывая их меньший размер, а также то, проводилось ли тестирование реантентных полосок с помощью приборов в месте оказания помощи или в лаборатории (Таблица 3).

Недавняя совместная статья Американской ассоциации клинической химии и Американского диабетического общества.

Ассоциация заявила, что качественные или полуколичественные тесты на альбуминурию на месте лечения приемлемы для выявления альбуминурии у пациентов с диабетом при условии, что они демонстрируют адекватную чувствительность, которую они определяли как ≥95%. Согласно этому критерию, ни настоящие, ни предыдущие исследования популяций диабетиков не подтверждают использование этой системы считывания реантентных полосок для этой цели. Мы обнаружили более низкую чувствительность считывателя реантентных полосок у пациентов с диабетом (78,5%), чем у пациентов с гипертонией (91,5%), хотя следует отметить, что оценки 95% ДИ для двух групп населения перекрывались (Таблица 3).

Как наши данные свидетельствуют о том, что этот считыватель реантентных полосок можно использовать в клинической практике? Отрицательный результат дает достаточную уверенность в том, что у пациента нет альбуминурии. Ложноотрицательные результаты наблюдались, но в типичной системе здравоохранения (например, ежегодные обзоры диабетиков) клинические последствия пропуска пограничной альбуминурии за один прием могут быть минимальными: пациенты с прогрессирующей альбуминурией, вероятно, будут выявлены при последующих посещениях. Однако положительные результаты требуют лабораторного подтверждения. Таким образом, примерно две трети образцов не нужно будет отправлять в лабораторию, а для другой трети потребуется подтверждающий лабораторный анализ. Хотя это предполагает общее увеличение количества тестов на альбуминурию (т.е. тестирование на месте оказания медицинской помощи и лабораторные тесты), тестирование на месте оказания медицинской помощи

Таблица 3. Диагностическая точность индексного теста на альбуминурию по сравнению с предыдущими отчётами

Параметр	Иммунотурбидиметрия			Гравиметрия и др.		Гей и др. и ХБП	Мейнстрат и др. и СД1	Ла Флекс и др. и ДМ	Креол и др. и ДМ
	Все	ДМ	ХТН	Гипертония	СД2				
Нет.	619	274	262	201	259	86	156	302	252
Распространённость альбуминурии (%)	20	24	18	10	18	68	6	17	•
Чувствительность (%)	83 (75-89)	78 (66-87)	91 (79-97)	90 (67-98) _ж	91 (79-97) _ж	90 (78-96) _ж	63 (29-89)	79	75
Специфичность (%)	90 (76-93)	80 (74-85)	79 (73-84)	91 (86-95) _ж	92 (87-95) _ж	48 (28-68) _ж	17 (7-36)	81	94
ЛПВ (%)	51 (44-58)	55 (44-65)	49 (38-60)	53 (35-70) _ж	71 (57-81) _ж	78 (66-88) _ж	•	46	76
ЧПС (%)	95 (92-97)	92 (87-96)	98 (94-99)	90 (77-98) _ж	98 (95-99) _ж	71 (44-89) _ж	•	95	94
ЛР	4,2 (3,4-5,0)	3,9 (2,9-5,3)	4,4 (3,3-5,7)	10 (6,2-17) _ж	11 (6,9-17) _ж	1,7 (1,2-2,6) _ж	•	4,2	•
ЛР	0,21 (0,14-0,31)	0,27 (0,17-0,43)	0,11 (0,04-0,28)	0,11 (0,03-0,41) _ж	0,09 (0,04-0,24) _ж	0,2 (0,08-0,50) _ж	•	•	•
Уровень	Статус КЛИНИТЕК			Статус КЛИНИТЕК		Статус КЛИНИТЕК	Не указано	КЛИНИТЕК 50/100	КЛИНИТЕК 50
Оператор	Медсестра или помощник врача			Лаборант		Лабораторный техник	Не указано	Медсестра	Медсестра
Положительный порог по эталонный тест	ACR -30 мг/г			ACR -30 мг/г		Альбумин -30 мг/24 час в 34-часовой выборке	ACR -30 мг/г	ACR -30 мг/г	ACR -30 мг/г
Эталонный альбумин метод	Иммунотурбидиметрия (Abbott Architect)			Иммунонефелометрия (по Беринг) (нефелометрия)		Иммунотурбидиметрия (Тина-Квант, Рош)	Иммунотурбидиметрия (Кобас-Мира, Рош)	Иммунонефелометрия (Беринг) или радиоиммуноанализ (Аптека)	Иммунонефелометрия (Дайд Беринг)
Образец	Случайная моча			Ранняя утренняя моча		Ранняя утренняя моча	Случайная моча	Случайная моча	Ранняя утренняя моча

Примечание: Проценты и отношения правдоподобия указаны до двух значащих цифр. 95% доверительные интервалы указаны в скобках, если они доступны. Сокращения и определения: ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; Ben Pop, население в целом; АГ, гипертония; Прогностическая ценность ЛР; PPV, положительная прогностическая ценность; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2, сахарный диабет 2 типа.

• Не указано и неопределено; расчеты на основе опубликованных данных.

• Пределы доверительного интервала 95% рассчитаны на основе опубликованных данных.

• Отношения правдоподобия и пределы доверительного интервала 95% рассчитаны на основе опубликованных данных.

• Информация получена от соответствующего автора.

• Были взяты и другие образцы, но показаны данные для утренней мочи.

• Исключительно отклонение предыдущих ЛР

• Исключительно отклонение предыдущих ЛР; отклонения

Этот подход позволил бы избежать некоторой административной и логистической работы для двух третей пациентов, включая отправку образцов в лабораторию, получение результатов и общение с пациентами для сообщения о результатах теста. И наоборот, у трети пациентов может наблюдаться повышенная тревожность в ожидании лабораторного подтверждения или опровержения положительного результата в месте оказания помощи. Потенциальные экономические преимущества или недостатки такого подхода для здравоохранения потребуют анализа, выходящего за рамки настоящего исследования.

Возможно, будет приемлемо покартировать некоторыми аналитическими характеристиками ради практических преимуществ тестирования на месте оказания медицинской помощи. Например, в нашем исследовании было дополнительно 3,6% образцов, проверенных при тестировании на месте оказания медицинской помощи, по сравнению с лабораторным тестированием из-за различных проблем связи между клиникой и лабораторией (например, потеря образцов и ошибки при вводе заказа). Подобные проблемы являются обычным явлением в клинической практике, и их можно уменьшить с помощью подходов к тестированию на месте оказания медицинской помощи. Несмотря на это, требования клинического руководства остаются неизменными независимо от того, проводится ли тесты на месте оказания медицинской помощи или в лаборатории: немаркированные образцы и образцы с неправильным консервантом остаются неприемлемыми, где бы ни проводился тест. Кроме того, пациент и врач получают более быстрый результат при тестировании на месте оказания медицинской помощи, что потенциально способствует более своевременному принятию клинических решений. В случае тестирования на альбуминурию решения, скорее всего, будут приниматься при получении положительных результатов, которые, как мы видели, еще потребуют лабораторного подтверждения. Доступность теста на месте оказания медицинской помощи может повысить уровень его использования, преодолевая некоторые предполагаемые барьеры лабораторного тестирования и, следовательно, повышая выявляемость альбуминурии.

Мы протестировали устройство для считывания реagenтных полосок CLINTEK на большой популяции, типичной для той, для которой применяются действующие клинические рекомендации. Мы являемся целевыми. Наше исследование представляет особую ценность, поскольку оно проводилось в реальных условиях. Тем не менее, имелись некоторые ограничения. В идеальном исследовании, оценивающем диагностическую точность теста, должны сообщать о CI в пределах 5%.²⁵ Хотя наша оценка специфичности верна до этого уровня, наша чувствительность точна только до уровня ~8%.²⁶ Однако размер нашей выборки значительно больше, чем в предыдущих исследованиях, о чем свидетельствуют более узкие рассчитанные нами ДИ (Таблица 3), и это самое обширное исследование этого устройства для чтения реagenтных полосок, о котором сообщалось на сегодняшний день. Устройство для считывания реagenтных полосок CLINTEK также предназначено для того, чтобы отличать ACR >300 мг/г от значений ниже этого порога. Мы наблюдали несколько ложноотрицательных результатов и высокую долю ложноположительных результатов на этом этапе отсчета, но наше исследование было недостаточно для дальнейших комментариев по этому поводу (Рисунок 1).

Ограничением самого устройства является то, что оно является только полуквантитетным. Все больше признается, что ACR

является постоянным фактором риска смертности: порог 30 мг/г является произвольным. Учитывая все более сложные подходы к ведению пациентов, клиницисты могут предпочесть полностью количественные результаты ACR. Кроме того, пороговые значения анализатора рассчитаны на основе пороговых значений альбуминурии в Северной Америке, которые не совсем совпадают с пороговыми значениями, используемыми в других странах, например, с теми, которые используются в Соединенном Королевстве.^{14,12}

Таким образом, наши данные в целом согласуются с предположением лабораторным исследованием, показывающим, что этот считыватель реagenтных полосок является разумным тестом для исключения альбуминурии, но имеет недостаточную чувствительность, чтобы быть рекомендованным для рутинного использования в медицинских центрах первичной медико-санитарной помощи. Наши данные также показывают, что этот считыватель реagenтных полосок не работал так же хорошо при использовании клиническим персоналом в местах оказания медицинской помощи, как это было в более ранних исследованиях персоналом, прошедшим лабораторное обучение. Отдельные системы здравоохранения, возможно, должны будут сделать оценочные суждения о том, могут ли преимущества подхода к тестированию на месте оказания медицинской помощи с точки зрения увеличения числа пациентов, охватываемых для тестирования, и потенциального улучшения качества обслуживания пациентов, перевесить последствия снижения диагностической точности тестирования в пункте оказания медицинской помощи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим г-жу Катрин Сперджен (Siemens Medical Solutions Diagnostics) за организацию предоставления реагентов для исследования; Г-жу Филипу Блейку (Медицинский центр Уилсборо, Эшфорд, Кент, Соединенное Королевство), г-же Шейле Кулени (Хирургия Норт-Стрит, Эшфорд, Кент, Великобритания) и г-же Поле Джонс (Медицинский центр Уитстабл, Уитстабл, Кент, Соединенное Королевство) за помощь координировать исследование; врачей и практикующих медсестры, которые набирали и тестировали пациентов в местах оказания медицинской помощи; и ученых-медиков из больницы Уильяма Харви за проведение лабораторных анализов.

Поддержать. Реагенты, анализаторы и материалы для контроля качества, использованные в исследовании, были предоставлены компанией Siemens Medical Solutions Diagnostics в рамках неограниченного образовательного гранта, предоставленного доктору Ламбу. Докторам Прайсу и Ньюоллу в качестве консультантов платили компания Siemens.

Финансовая открытость. Авторы заявляют, что у них нет других соответствующих финансовых интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ

Таблица S1: Образцы микетиков мочи, использованные в исследовании аналитических характеристик.

Таблица S2: Аналитические характеристики устройства для считывания реagenтных полосок для обнаружения альбуминурии в образцах, имитирующих мочу.

Таблица S3: Вторичный анализ семи ложноотрицательных образцов пациентов с использованием устройства для считывания реagenтных полосок в лаборатории.

Пункт S1: Подробные методы.

Примечание. Дополнительные материалы, сопровождающие эту статью (<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.05.009>) доступны по адресу www.ajkd.org.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Руттенберг П., Перне А., Московиц А., Пизони Р., Рамелли Г. Скорость прогресса белка с мочой является лучшим независимым предиктором ESRF при недиабетических протемурических хронических нефропатиях. «Группа

Итальянское исследование эпидемиологии в нефрологии (GISEN). *Почки Инт.* 1998;53(5):1209-1216.

2. Исеки К., Икемми Ю., Исеки С., Такасита С. Протеинурия и риск развития терминальной стадии почечной недостаточности. *Почки Инт.* 2003;63(4):1468-1474.

3. Исеки К., Киндзё К., Исеки С., Такасита С. Взаимосвязь между прогнозируемым клиренсом креатинина и протеинурией и риском развития ТХПН на Окинаве, Япония. *Арт / Почеч Дис.* 2004;44(5):806-814.

4. Исеки К., Токашики К., Исеки С., Кокагура К., Киндзё К., Такасита С. Протеинурия и снижение индекса массы тела как значимый фактор риска развития терминальной стадии заболевания почек. *Клин Эксп Нефрол.* 2008;12(3):363-369.

5. Мацусита К., ван дер Вельде М., Астор ВС и др. Связь расчетной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью в обширных когортах населения: совместный метаанализ. *Ланцет.* 2010;375(9731):2073-2081.

6. Астор ВС, Мацусита К, Гансвоорт РТ и др. Более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации и более высокая альбуминурия связаны со смертностью и терминальной стадией почечной недостаточности. Совместный метаанализ групп населения с заболеваниями почек. *Почки Инт.* 2011;79(12):1331-1340.

7. ван дер Вельде М., Мацусита К., Кореш Дж. и др. Более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации и более высокая альбуминурия связаны со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью. Совместный метаанализ групп населения высокого риска. *Почки Инт.* 2011;79(12):1331-1340.

8. Гансвоорт Р.Т., Мацусита К., ван дер Вельде М. и др. Более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации и более высокая альбуминурия неблагоприятны для почек. Совместный метаанализ групп населения общего и высокого риска. *Почки Инт.* 2011;80(1):93-104.

9. Национальный фонд почек. Рекомендации по клинической практике хронической болезни почек: оценка, классификация и стратификация. *Арт / Почеч Дис.* 2002;39(2)(приложение 1):S1-S266.

10. Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства. Хроническая болезнь почек: раннее выявление и лечение хронической болезни почек у взрослых в учреждениях первичной и вторичной медико-санитарной помощи. Клиническое руководство 73, 2008 г. www.nice.org.uk. По состоянию на 5 июня 2012 г.

11. Леон А.С., Экардт К.Ю., Цукамото Ю. и др. Определение и классификация хронической болезни почек: заявление о позиции журнала «Болезни почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO). *Почки Инт.* 2005;67(6):2089-2100.

12. Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства. Диабет 2 типа: лечение диабета 2 типа. Обновление клинического руководства NICE № 66, 2009 г. www.nice.org.uk. По состоянию на 5 июня 2012 г.

13. Лэмб Э.Дж., Маккензи Ф., Стивенс П.Е. Как следует вылить и измерить протеинурию? *Энн Клин Биохим.* 2009;46(3):205-217.

14. Калларик СХ. Качество тестирования в мочках окислительной модификации: материалы патентованы, но и некоторые отрицательные стороны. *Клин Чим* 2011;57(6):1219-1220.

15. Сакс Д.Б., Арнольд М., Бакрис Г.Л. и др. Разногласия: руководящие принципы и рекомендации по лабораторному анализу при диагностике и лечении сахарного диабета. *Клин Чим.* 2011 г.; 57(6):793-798.

16. Вуландер С., Фалк Р.Дж., Бор А.Х., Химмельштейн Д.У., Лоуренс Р.С. Скрининг мочи с помощью тест-полосок у бессимптомных взрослых на заболевание мочевыводящих путей. I. Гематурия и протеинурия. *ДЖМА.* 1989 год; 262(9):1214-1219.

17. Грациани М.С., Гамбаро Г., Мантовани Л. и др. Диагностическая точность реактивной полоски для оценки экскреции альбумина с мочой среди населения в целом. *Трансплантация нефрола.* 2009;24(5):1490-1494.

18. Гей М., Ньюелл Р., Борзомато Дж., Капра П.А., Прайс С. Диагностическая точность соотношения альбумин мочи: креатинин, определенного с помощью CLINTEK Microalbumin и DCA 2000 для исключения альбуминурии при хронической болезни почек. *Клин Чим Акта.* 2009;399(1-2):54-58.

19. Мейнхардт У., Амманн Р.А., Флак С., Дием П., Муллис П.Е. Микроальбуминурия при сахарном диабете: эффективность нового метода скрининга в сравнении со сбором мочи в ночное время. *Осложнения диабета.* 2003;17(5):254-257.

20. Ле Флаох Ж.П., Марре М., Родье М., Пасса П. Интерес Clinitek Microalbumin к скринингу микроальбуминурии: результаты многоцентрового исследования у 302 пациентов с диабетом. *Диабет Метаб.* 2001;27(1):36-39.

21. Кроал Б.Л., Матч В.Дж., Кларк Б.М. и др. Клиническое применение устройства для определения соотношения альбумин:креатинин в моче. *Клин Чим Акта.* 2001;307(1-2):15-21.

22. Ньюкомб Р.Г. Двусторонние доверительные интервалы для одной пропорции: сравнение семи методов. *Стат Мед.* 1998 год; 17(8):857-872.

23. Карли С., Досман С., Джонс С.Р., Харрисон М. Простые номограммы для расчета размера выборки в диагностических исследованиях. *Эмерг Мед Дж.* 2005;22(3):180-181.

24. Бойд Дж.С. Статистический анализ и представление данных. В: Прайс К.П., Кристенсон Р.Х., ред. Доказательная лабораторная медицина. 2-е изд. Вашингтон, округ Колумбия: AACSPress; 2007: 113-140.

25. Бахманн Л.М., Пузан М.А., Гербен тер Ригт Г., Боссайт П.М. Размеры выборки исследований точности диагностики: обзор литературы. *БМЖ.* 2006;332(7550):1127-1129.



Измерение альбумина в моче: влияние компонентов матрикса мочи

Денис Свиридов, Глен Л. Хортин*

Департамент лабораторной медицины, Клинический центр, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд 20892, США

информация о статье

История статьи:

Поступила 26.11.2008 г. Поступила в

доработанном виде 13.03.2009 г.

Принята 16.03.2009 г.

Доступно онлайн с 28 марта 2009 г.

Ключевые слова:

Альбумин мочи
Микроальбуминурия
Матричные эффекты
Состав мочи

абстрактный

Фон: Растет клинический интерес к точному измерению альбумина в моче как раннему индикатору заболевания почек. Однако моча представляет собой весьма изменчивую матрицу проб, которая может оказывать матричное влияние на анализы на альбумин в моче.

Методы: Изменение состава мочи оценивалось по компонентам, которые регулярно измерялись в клинической лаборатории в течение 1 года. Готовили растворы, представляющие различные концентрации компонентов мочи, и добавляли постоянное количество альбумина. Четырнадцать образцов мочи различного состава были ультрафильтрованы и дополнены постоянным количеством альбумина. Концентрацию альбумина в растворах определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Beckman LX20 и конкурентным иммуноанализом на анализаторе Siemens Immulite.

Полученные результаты: Изменение концентраций большинства компонентов изменяло измеренную мочу на 10%. Высокая концентрация NaCl увеличивала результаты анализа на 10% и более. Добавление 0,5% Triton X-100 увеличило значения анализа LX20 примерно на 20%. Большинство ультрафильтрованных образцов мочи имели эффект 10% на измеренный альбумин при концентрации около 20 мг/л, но в одном образце было отмечено снижение измеренного альбумина примерно на 20% в анализе LX20.

Выводы: Компоненты матрицы мочи оказывают небольшое, но потенциально значимое влияние на анализ альбумина мочи. Эффекты матрицы мочи следует учитывать при разработке и оценке анализов на альбумин.

Опубликовано Elsevier BV

1. Введение

Повышенная экскреция альбумина с мочой является ранним индикатором повреждения клубочков при диабете.[1,2]. Последние клинические рекомендации рекомендуют периодически проводить тестирование диабетиков для раннего выявления повреждения почек у диабетиков. Однако для того, чтобы иметь возможность применять последовательные клинические решения, требуется стандартизация и обеспечение точности многих различных анализов альбумина мочи.[3,4]. Многие из многих других тестов показали, что изменение состава пробы, т. е. матричные эффекты, представляет собой одну из основных проблем в стандартизации анализа.[5–10]. По описанию Международной организации по стандартизации[9] и цитируя Миллера, Майерса и Рэджа[10] Матричные эффекты определяются как «влияние свойства образца, независимого от присутствия аналита, на измерение и, следовательно, на значение измеряемой величины». Таким образом, в случае альбумина мочи матрица будет состоять из всех других компонентов мочи, кроме альбумина.

Моча представляет собой особенно сложный образец с точки зрения матричных эффектов, поскольку ее состав гораздо более изменчив, чем сыворотка или плазма. pH может варьироваться примерно от 4,5–8, осмоляльность – от 50–1300 мОсм/кг, а удельный вес – примерно от

1,005–1,030[11–14]. Концентрация многих компонентов в случайных образцах варьируется в 20-кратном или более диапазоне в зависимости от потребления жидкости и других факторов.[11–14]. Моча содержит сложную смесь белков и большое количество некоторых компонентов, таких как гиппуровая кислота, фенилацетилглутамин и мочевая кислота, по сравнению с плазмой.[15–18]. Диета может оказывать большое влияние на выведение некоторых компонентов, таких как гиппуровая кислота, аскорбиновая кислота, натрий, калий, магний и кальций.[18–21]. Ввиду большого разнообразия состава мочи в настоящем исследовании изучалась чувствительность двух иммуноанализов на альбумин мочи к изменению концентрации некоторых основных компонентов мочи.

2. Материалы и методы

Исследование диапазонов концентраций нескольких компонентов мочи было проведено для образцов мочи пациентов, протестированных в течение 1 года (2007 г.) в отделении лабораторной медицины Клинического центра НИЗ. Результаты были получены без идентификаторов пациентов в соответствии с утвержденным протоколом. Более 80% результатов по кальцию, хлориду, креатинину, глюкозе, магнию, мочевины, фосфату и калию были получены за 24 часа. Более 80% результатов по натрию и мочевой кислоте были получены случайным образом. Все количественные химические тесты образцов мочи проводились с помощью анализатора Beckman Coulter LX20. Аналитические диапазоны в ммоль/л составляли: глюкоза – 0,17–33; хлорид – 15–300; креатинин – 0,9–35; кальций – 0,5–7,5; фосфор – 1,6–44; калий – 2–300; натрий – 10–300; мочевина, 4–535. Образцы со значениями выше пределов измерения определяли после разведения. Соляная кислота была добавкой к образцам для анализа кальция, магния и фосфора для поддержания pH.63. Натрий, калий и хлорид анализировали на образцах, хранившихся в холодильнике. Образцы на глюкозу, креатинин и мочевину хранили при охлаждении или добавлении уксусной или соляной кислоты.

Сокращения: PBS, фосфатно-солевой буфер.

*Соответствующий автор. Текущий адрес: Департамент патологии, лабораторной медицины и иммунологии, Университет Флориды, Гейнсвилл, Флорида, США.

Адрес электронной почты: ghortin@pathology.ufl.edu (Г. Л. Хортин).

0009-8981/\$ – см. вступительную часть. Опубликовано Elsevier
BV doi:10.1016/j.cca.2009.03.034

Очищенный человеческий сывороточный альбумин (чистота 99%) и не содержащие жирных кислот (чистота 99%), гиппуровая кислота, пальмитиновая кислота и другие реагенты были получены от Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури). Нежирный альбумин использовался в экспериментах по изучению влияния добавления пальмитиновой кислоты на измерение альбумина; в других экспериментах использовался альбумин, не объединенный жирными кислотами. Для изучения эффектов матрицы искусственных образцов фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) содержал 150 ммоль/л NaCl и 6 ммоль/л NaH_2PO_4 . pH был доведен до 7,4, за исключением тех случаев, когда исследовали влияние других катионов и ионную силу. В экспериментах по изучению влияния pH растворы с pH 5 и 6 готовили с использованием 10 ммоль/л ацетатного буфера с 150 ммоль/л NaCl, а растворы с pH 7 и 8 содержали 10 ммоль/л фосфатного буфера с 150 ммоль/л NaCl. Центробежные концентраты Amicon Ultra-15 Ultracel 5k с мембранами из регенерированной целлюлозы с отсечкой 5000 Да были от Millipore Corp (Биллерика, Массачусетс).

Анализ альбумина проводили иммунотурбидиметрическим методом с поликлональной антисывороткой на анализаторе BeckmanCoulter LX20 и конкурентным иммуноанализом на основе моноклонального антитела на анализаторе Siemens Immulite, как и в предыдущих отчетах.[22]. Остаточные образцы пациентов, отправленные на анализ мочи, были получены в соответствии с протоколом, одобренным наблюдательным советом учреждения. Образцы мочи не содержали добавок и хранились в холодильнике. Микроскопический анализ мочи и шпана проводился на анализаторе IRIS IQ. Удельный вес измеряли рефрактометрически. Остальные тесты проводились с помощью шпана на анализаторе Aulton Max AX-4280. Микроскопический анализ проводился на каждом образце. Образцы были отобраны примерно из 1000 образцов по экстремальным значениям удельного веса или pH, высокому содержанию глюкозы, кетонов или другим характеристикам, таким как необычный цвет. Цель состояла в том, чтобы выбрать образцы, которые бы представляли собой крайности состава. Однако образцы с очень высокими концентрациями белка были исключены, поскольку анализы, предназначенные для анализа альбумина в микроальбуминурическом диапазоне, обычно не применяются к таким образцам. Ультрафильтраты готовили из отобранных образцов мочи центрифугированием в установках ультрацентрифугирования Ультра-15 в бакет-роторе. Альбумин в ультрафильтратах иммуноанализом не обнаружен. Альбумин добавляли до постоянной концентрации около 30 мг/л, используя очищенный альбумин.

3. Результаты

Изменение состава мочи оценивалось по ряду компонентов, измеренных в образцах, полученных в нашу клиническую лабораторию в течение одного года (Таблица 1). Диапазон концентраций компонентов, определенный из этих образцов пациентов, должен отражать степень патологических, а также нормальных физиологических изменений. Ряд компонентов достиг концентраций ниже предела обнаружения используемых методов, поэтому точный нижний предел определить невозможно. Однако было очевидно, что диапазон концентраций основных исследованных компонентов мочи расширился более чем в 20 раз. Распределение значений для большинства компонентов было очень неравномерным, с небольшим количеством высоких значений. По этой причине верхние и нижние крайние значения, медиана, а также значения 10-го и 90-го перцентилей перечислены в таблице. Таблица 1. Значения среднего и стандартного отклонения не будут точно отражать распределения. Верхние границы концентрации мочевины и глюкозы превышали 800 и 400 ммоль/л соответственно. Уровень основных ионов в несколько раз превышает уровни в плазме, а общая ионная сила, вероятно, более чем в 2 раза выше, чем в плазме, о чем свидетельствует верхний предел для

Таблица 1
Изменение состава мочи.

Компонент	Нижний экстремальный, ммоль/л	10% ммоль/л	медиана, ммоль/л	90% ммоль/л	Высокий экстремальный, ммоль/л	Количество образцы
Глюкоза	60,2	0,2	0,4	6,5	428,4	656
Мочевая кислота	0,4	0,8	1,8	3,6	8,6	91
Магний	60,4	1,1	2,6	5,1	10,2	887
Кальций	60,5	0,5	4,4	7,5	24,6	1572 г.
Креатинин	60,9	2,5	6,7	14,9	41,9	2453
Фосфат	61,6	5,6	14,2	30,0	75,2	1305
Калий	5	16	33	68	208	754
Хлористый	615	34	77	157	350	319
Натрий	610	23	83	145	221	144
Мочевина	646	71	190	382	852	479

Был оценен диапазон концентраций различных компонентов в образцах мочи, поступивших в клиническую лабораторию.

Образцы включали временные и случайные экземпляры. Значения показаны для нижних и верхних крайностей, 10-го и 90-го перцентилей (10% и 90%) распределения и медиан.

Таблица 2

Влияние состава матрицы на измерения альбумина.

Буфер и добавка	Альбумин, мг/л (SD)	
	Иммулит	LX20
1× ПБС	35,7 (1,9)	32,5 (0,8)
1× PBS+пальмитиновая кислота	38,4 (1,6)*	35,0 (1,5)***
1× PBS+0,5 г/л гиппуровой кислоты	36,1 (1,5)	32,9 (0,7)*
1× PBS+0,5 моль/л мочевины 10× PBS	35,9 (2,2)	32,6 (1,5)
	31,0 (1,8)**	28,2 (2,5)**
1× PBS+0,5% Тритон X-100	34,1 (1,8)	37,5 (0,6)***
Ультрафильтрат мочи	36,1 (1,9)	32,0 (2,3)

В растворы различного состава добавляли постоянное количество альбумина, не содержащего жирных кислот. Растворы находились в фосфатно-солевом буфере (PBS), за исключением ультрафильтрата мочи, который готовили из случайной мочи здорового субъекта. Каждый анализ повторяли 8 раз. Статистически значимые различия по сравнению с одним только PBS обозначены как p0,05, p0,01**, и p0,001***.

хлорид около 350 ммоль/л. Отобранная популяция и количество образцов, особенно для натрия и мочевины, могут оказаться недостаточными для охвата всего спектра физиологических и патологических изменений. Таким образом, наблюдаемый диапазон значений может представлять собой консервативные оценки экстремальных значений концентрации. Некоторые основные компоненты, такие как аммоний и сульфат, концентрации которых достигают 50 и 20 ммоль/л.[14]соответственно, не измеряются регулярно в нашей лаборатории.

На основании различий в составе мочи был проведен предварительный скрининг факторов, которые могли повлиять на анализ альбумина, и проводился с использованием определенных растворов с добавлением равных количеств альбумина. Первоначальный скрининг влияния состава образца на трехкратный анализ с двумя анализами на альбумин мочи выявил незначительное влияние pH образца в диапазоне 5–8. Незначительный эффект наблюдался при замене KCl или NH_4Cl для NaCl, для добавления гиппуровой кислоты до 0,5 г/л и для добавления мочевины до 1 моль/л. Результаты анализа оказались изменены при добавлении пальмитиновой кислоты, 10-кратном увеличении ионной силы и добавлении 0,5% Тритона X-100. Данные предварительного анализа (данные не показаны) использовались для выбора компонентов для более обширного анализа.

Анализ факторов, влияющих на измерение альбумина и влияние ультрафильтрата мочи, представлен в Таблица 2 с большим количеством повторов, что обеспечивает возможность обнаружения матричных эффектов изменения величины примерно 5% с достоверностью 95%. По сравнению с матрицей физиологического раствора в качестве контроля ни на один анализ не влияли более чем 5% ультрафильтрат мочи, 0,5 г/л гиппуровой кислоты или 0,5 моль/л мочевины. Значения анализа были изменены на 10% или более в обоих анализах за счет добавления пальмитиновой кислоты и 10-кратного увеличения ионной силы. Результаты анализа LX20 были увеличены примерно на 15% за счет добавления 0,5% Тритона X-100, но существенно не изменились в анализе Immulite.

Влияние ионной силы было исследовано далее. Результаты для образцов с различными концентрациями PBS представлены в таблице. Таблица 3. Трехкратное разведение PBS оказало небольшой эффект, но 3- и 10-кратное концентрированное PBS повлияло на результаты анализа в обоих иммуноанализах. Анализ LX20 пострадал более серьезно: снижение на 25%.

Таблица 3

Влияние изменения концентрации соли на измерения альбумина.

Буфер	Альбумин мг/л (SD)	
	Иммулит	LX20
0,3 × ФБС	25,3 (0,7)	22,9 (1,0)
1× ПБС	24,5 (1,3)	22,1 (0,8)
3 × ПБС	23,5 (1,3)	20,8 (0,9)
10 × ПБС	22,1 (0,4)	16,4 (0,9)

*В растворы с различной концентрацией соли добавляли постоянное количество альбумина. Концентрацию соли варьировали с помощью различных разведений фосфатно-солевого буфера (PBS). Каждый анализ проводился в четырех повторах.

Таблица 4

Ультрафильтраты мочи как матрица для измерения альбумина.

Характеристики образца				Альбумин мг/л (SD)	
#	СГ	pH	Другой	Иммулит	LX20
ПБС	1,010	7,4		21,1 (0,5)	18,6 (0,7)
№ 1	1,006	5,5	2+ Прот, 1+ Глюкоза	21,8 (1,3)	18,1 (0,7)
№ 2	1,008	5,0	4+ Глюкоза	22,5 (1,7)	18,1 (1,1)
№ 3	1,012	8,0		23,0 (1,0)	20,1 (1,6)
№ 4	1,014	8,0	4-6 Уробилиноген	23,8 (1,6)	19,5 (0,7)
№ 5	1,014	6,5	+ Аскорбат	23,2 (1,6)	19,6 (1,3)
№ 6	1,019	7,0	2-3 Уробилиноген	24,6 (2,0)	20,0 (0,4)
№ 7	1,021	6,5		23,4 (1,2)	18,6 (1,0)
№ 8	1,029	6,5	1+ Прот, +Били, +Кетоны	23,0 (1,1)	14,7 (1,5)

Постоянное количество альбумина добавляли в ультрафильтраты мочи или в фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), используемый в качестве контроля. Характеристики образцов исследовали с помощью тест-полоски и микроскопического анализа, который включал оценку удельного веса (SG), pH, белка (Prot), глюкозы, билирубина (Bil), уробилиногена, лейкоцитарной эстеразы, аскорбата и количества клеток. Показаны только аномальные результаты. Анализы альбумина проводили в четырех повторностях с использованием двух иммуноанализов на альбумин мочи на анализаторах Immulite и LX20.

измеряли альбумин для 10× PBS по сравнению с PBS, тогда как анализ Immulite показал снижение примерно на 10%.

Матричные эффекты реальных образцов мочи оценивались для образцов, полученных по переменным характеристикам, таким как высокий и низкий удельный вес. Образцы подвергали ультрафильтрации для удаления эндогенного альбумина, а в ультрафильтраты добавляли постоянное количество альбумина. Результаты для 8 ультрафильтратов мочи и PBS в качестве матрицы сравниваются в Таблица 4.

Для анализа Immulite все ультрафильтраты мочи показали значения альбумина в пределах 10% от среднего значения 23 мг/л. Для анализа LX20 только 1 из 8 образцов, образец № 8, отличался более чем на 10% от образца в PBS и других ультрафильтратах. Образец № 8 имел высокий удельный вес и коричневый цвет, что связано с билирубинурией. В отдельном эксперименте в шесть дополнительных ультрафильтратов мочи добавляли альбумин и сравнивали с контрольным образцом путем трехкратного анализа (данные не показаны). В этот набор вошли 3 образца с высоким удельным весом (от 1,027 до 1,037), и ни один из этих образцов не показал изменения более чем на 10% ни на анализаторах Immulite, ни на LX20. Один образец, характеризующийся удельным весом 1,010, pH 7,0 и повышенным содержанием лейкоцитов, показал увеличение значений примерно на 20% для анализаторов Immulite и LX20.

4. Дискуссия

Мы обнаружили, что некоторые изменения матрицы образца, такие как добавление пальмитиновой кислоты, детергента или высокой концентрации соли, значительно изменили измерения альбумина в двух иммуноанализах. Изменение других компонентов мочи, таких как мочевина или глюкоза, которые оценивались в предыдущем исследовании.[22], мало влиял на измеренный альбумин. При тестировании ультрафильтратов из 14 образцов мочи, отобранных для представления различного состава, большинство образцов мало влияли на измерение альбумина. Однако 2 образца дали значения, которые отличались примерно на 20% при анализе LX20, а 1 образец тех же образцов отличался примерно на 20% при анализе Immulite. Это говорит о том, что некоторые образцы мочи необычного состава могут влиять на анализ мочи на альбумин, но эти эффекты могут различаться в зависимости от анализа. Следовательно, каждый отдельный анализ на альбумин мочи необходимо оценивать на предмет влияния матрицы. Также,[3]. Мы оценивали матричные эффекты при концентрации альбумина 20–30 мг/л, что было бы близко к концентрации, отражающей границу между нормоальбуминурией и микроальбуминурией (скорость экскреции 30 мг/24 ч) при типичном суточном объеме мочи около 1 л. Матричные эффекты наблюдаемой величины

может повлиять на клиническую классификацию некоторых пациентов с выходом альбумина вблизи диагностического порога. Наши результаты отличаются от предыдущего исследования, в котором не было обнаружено существенного влияния состава раствора и ультрафильтратов мочи на измерения с помощью анализа альбумина, но в этом исследовании использовались другие анализы и диапазоны компонентов.[23].

Альбумин действует как молекулярная губка, которая связывает широкий спектр неорганических ионов (включая хлорид и кальций), физиологические компоненты, такие как жирные кислоты и производные бензойной кислоты, а также фармакологические агенты.[24,25]. Наблюдение значительного матричного эффекта от добавления пальмитата представляет интерес, поскольку альбумин является носителем с емкостью примерно до 6 жирных кислот на молекулу, и на его конформацию влияет связывание жирных кислот.[24,25]. Влияние жирных кислот на измерение альбумина предполагает возможность матричного воздействия различных лекарств и других лигандов альбумина через конформационные эффекты на альбумин.

Добавление неионогенных детергентов к образцам мочи было предложено как средство уменьшения адсорбции альбумина на контейнерах.[23]. Наше наблюдение о том, что 0,5% Triton X-100 приводит к увеличению измеренного альбумина в одном анализе, но не в другом, предполагает матричный эффект в одном анализе, а не предотвращение адсорбционных потерь альбумина в наших экспериментах. Этот пример иллюстрирует необходимость оценки влияния на матрицу любой добавки к образцу, а также то, что эффекты матрицы могут различаться для разных анализов.

В идеале оценка эффектов матрицы основывается на эталонных методах для установления истинных значений в образцах пациентов. Однако не существовало эталонного метода анализа альбумина мочи. Недавняя разработка масс-спектрометрического метода определения альбумина мочи может удовлетворить эту потребность, а высокая корреляция методов иммуноанализа с масс-спектрометрическим методом предполагает, что влияние матрицы на иммуноанализы, используемые в этих исследованиях, нечасто и не имеет большой величины.[26]. Были некоторые разногласия относительно того, обнаруживают ли иммуноанализы все формы альбумина в моче.[3,27–29], а моча содержит множество модифицированных и фрагментированных форм альбумина.[3,30–32]. Это представляет собой еще один усложняющий фактор при измерении альбумина, но его можно рассматривать как модифицированные формы аналита, а не как матричные эффекты. Это различие от эффектов матрицы становится несколько размытым в случае компонентов матрицы, таких как аскорбат, которые влияют на измерение альбумина, вызывая фрагментацию альбумина, а не оказывая прямое воздействие на анализы.[22].

Моча представляет собой очень изменчивый и сложный образец для анализа альбумина. Компоненты, обладающие наибольшим потенциалом матричных эффектов, представляют собой компоненты с высоким содержанием или компоненты, которые взаимодействуют с измеряемой величиной или другими компонентами анализа, такими как антитела. Эффекты матрицы следует свести к минимуму в анализах с использованием высоких разведений образца в реакционных смесях, добавлением основных компонентов мочи в реакционные смеси и использованием антител, реагирующих с широким спектром эпителий альбумина. Наибольшее беспокойство по поводу эффектов матрицы вызывают такие анализы, как тест-полоски с ограниченным разбавлением образца, а также анализы, в которых используются моноклональные антитела или поликлональные антитела, реагирующие преимущественно с конформационно чувствительными эпитопами.[3]. Следовательно, при тестировании на влияние матрицы следует изучать крайние концентрации мочи, а не исследовать эффекты средней или типичной матрицы мочи. Целью должно быть достижение достоверного измерения альбумина во всех образцах пациентов. Настоящее исследование идентифицирует некоторые потенциальные факторы, представляющие интерес, и общие подходы к оценке влияния матрицы на измерение альбумина в моче.

Благодарности

Работа авторов поддерживается программой очных исследований Клинического центра Национальных институтов здравоохранения Департамента здравоохранения и социальных служб.

Рекомендации

- [1] Вибери Г.Х., Холл Р.Д., Джарретт Р.Дж., Аргиротулос А., Махмуд У., Хан Х. Микроальбуминурия как предиктор клинической нефропатии при инсулинозависимом сахарном диабете. *Ланцет* 1982;1:1436–2.
- [2] Motson SE. Микроальбуминурия предсказывает клиническую прогрессию и раннюю смертность при диабете с началом зрелого возраста. *N Engl J Med* 1984; 310: 384–88.
- [3] Миллер В.Г., Марва А., Брунс Д.Е., Хортин Г.Л., Санцберг С., Аваре К.М. и др. Точные проблемы измерения и отчетности по выделению альбумина с мочой. *Клин Чем* 2009;55:24–38.
- [4] Мэттис Х.Дж., Сой С., Шейхен С., Курин Г. Использование соотношения альбумин/креатинин для выявления микроальбуминурии: последствия пола и расы. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1834–9.
- [5] Миллер В.Г., Кауфман Х.В. ЮСН Конференция Коллежия американских патологов по матричным эффектам и оценке точности в клинической химии: введение. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:343–4.
- [6] Рей Р. Точные измерения активности ферментов: два десятилетия развития возможности замены материалов для контроля качества ферментов. *Arch Pathol Lab Med* 1999;117:352–44.
- [7] Пеннер А. Проблемы разработки материалов для проверки квалификации, нецелесообразных к методу. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:422–4.
- [8] Хованец Дж.Х. Обзор влияния формы полипептидных гормонов на результаты иммуноанализа. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:369–72.
- [9] Международная организация по стандартизации (ISO). Системы диагностики in vitro. Измерение количества образцов биологического происхождения — описание эталонных материалов. Женева, Швейцария: ISO; 2002. ISO 15194:2002.
- [10] Миллер В.Г., Майерс Г.Л., Рей Р. Почечная коммутационность имеет значение. *Клин Чем* 2004;52:553–4; Миллер В.Г., Майерс Г.Л., Зилуд Э.Р., Куллин А.А., Ван Э., Элерс Г.В. и др. Современный уровень точности и межлабораторной гармонизации для 10 аналитов в общей клинической химии. *Arch Pathol Lab Med* 2006;132:838–46.
- 1) Европейская конфедерация лабораторной медицины. Европейские рекомендации по анализу мочи. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;291:1–85.
- 2) Смирнов В.А., Махстад Б.Х., Пеннер Дж.Дж. Анализ мочи: всесторонний обзор. *Am Fam Physician* 2003;71:1153–62.
- [13] Майла Б.Е., Патон А., де Уорденар Х.Э. Максимальная концентрация мочи. *Br Med J* 1954; 2:561–5.
- [14] Каршбаум Б., Сика Д., Андерсон Ф.Л. Электролиты мочи, аммоний и осмолальная осмоляльность мочи. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 587–604.
- [15] Хортин Г.Л., Свиридов Д. Диагностический потенциал протеомики мочи. *Фармакоэкономика* 2007;3:237–55.
- [16] Хортин Г.Л., Мейлингер Б. Перекрестная реактивность аминокислот и других соединений в реакциях биурета: помехи измерениям пептидов в моче. *Клин Чем* 2005;51:1411–9.
- [17] Циммерман Л., Йорнелл Х., Бергстром Дж. Фенилаланин, глутамин и гистидиновая кислоты у уремики и здоровых людей. *Нефрон* 1980;58:268–71.
- [18] Клиффорд М.Н., Коупленд Э.Л., Блэкстоун Дж.П., Мичелли Л.А. Гиппуриновая кислота как основной продукт выведения, связанный с употреблением черного чая. *Коенобиотика* 2000;30:317–25.
- [19] Кристиана, округ Калумбия, Чанг Ш., Чун В.С., Ли В.Дж. Выведение гиппуриновой кислоты с мочой после употребления безалкогольных напитков. *Int J Occup Environ Health* 2000;6:238–42.
- [20] Левин М., Конри-Кантилена С., Ван Ю., Уэлч Р.В., Вачко П.В., Диариел К.Р. и др. Фармакокинетика витамина С у здоровых добровольцев: данные о рекомендуемой диетической норме. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3784–8.
- [21] Костелло Х., Лосонс Р.В. Взаимосвязь между потреблением с пищей и выведением матрицы, кальция и магния с мочой: Бельгийское мединверситетское исследование питания и здоровья. *Дж. Хил Гипертонс* 1980; 4: 527–33.
- [22] Свиридов Д., Дрейк С.К., Хортин Г.Л. Реактивность антител альбумина (микроальбумина) мочи с фрагментированными модифицированными альбуминами. *Клин Чем* 2008;54:61–8.
- [23] Баскар А.Дж. Иммуноэлектрофорез альбумина мочи: предотвращение адсорбции альбумина; влияние других компонентов мочи. *Клин Чем* 1988;34:82–6.
- [24] Питерс Т. Все об альбумине. Сан-Диего, Калифорния: Академический пресс; 1996.
- [25] Карри С., Мандельман Х., Брик П., Франк Н. Кристаллическая структура человеческого секреторного альбумина в комплексе с молочной кислотой обнаруживает асимметричное распределение сайтов связывания. *Mol Cryst Liq Cryst* 1996;287–95.
- [26] Шейх А., Сигмеллер Дж., Борланд Т., Бернс Б., Ледберг П., Сингх Р. и др. Сравнение иммуноэлектрофореза, электрофореза на тонкой бумаге и ИО-МС для количественного определения альбумина в моче. *Клин Чем* 2008;54:1904–10.
- [27] Осунда Т.М., Соммерг В.Д. Характеристики иммунохимически неактивного мочевого альбумина. *Клин Чем* 2004;50:2286–91.
- [28] Миллер В.Д., Дюринг Г., Осунда Т.М. Различия в уровне альбумина в моче обнаруживаются с помощью ионных обменных и высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Клин Биохим* 2004;37:105–11.
- [29] Свиридов Д., Мейлингер Б., Дрейк С.К., Хан Г.Т., Хортин Г.Л. Комбинация других биомаркеров с альбумином во время высокоэффективной ВЭЖХ: значение для анализа альбумина в моче. *Клин Чем* 2004;52:389–97.
- [30] Конциенс, Мускетте Л., Врун М., Пиретте А., Сентуччи Л., Вачко П.Д. и др. Продукты полимеризации фрагментации альбумина и от-агглютинации при гломерулярных заболеваниях, ассоциированных с нефритическим синдромом. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2139–48.
- [31] Ягаш М., Султан Д., Динкур К., Яно Н., Нозо Р., Аби Ю. и др. Фрагменты мочевого альбумина как новый биохимический параметр для раннего выявления диабетической нефропатии. *Внутренняя медицина* 1985;34:463–6.
- [32] Хортин Г.Л., Свиридов Д. Анализ молекулярных форм альбумина в моче. *Протеомика* — Clin Appl 2008;2:550–5.

См. обзоры, статистику и профили авторов этой публикации по адресу <https://www.researchgate.net/publication/307689464>

Протениурия и альбуминурия в месте оказания медицинской помощи

Статья нефрологический пункт • Февраль 2016 г.

DOI: 10.3201/rus13020104

цитировано

10

читают

11 169

9 авторов, включая:



Федерико Эмануэле Поцци
Фонд IMCS Сан-Херардо

Ученый центр Цитирование

Получить ссылку



Дорин Даниель
Министерство здравоохранения

Ученый центр Цитирование

Получить ссылку



Массимо Черчи
Университет дель Студио ди Милано-Винченца

Ученый центр Цитирование

Получить ссылку



Пайам Табан Дамаванди
Университет дель Студио ди Милано-Винченца

Ученый центр Цитирование

Получить ссылку

Некоторые из авторов этой публикации также работают над этими связанными проектами:



Питание для здоровья костей и сосудов: путь от патофизиологии к лечениюПосмотреть проект



Свободный доступПосмотреть проект

Протеинурия и альбуминурия в месте оказания медицинской помощи

Маттиас А. Кассини^{1,2}, Федерико Э. Поцци¹, Сара Васскапе¹, Лоренцо Садризанте¹, Джулия Даминелли¹, Камилла Чирелли¹,
Пайам Табиб Дамаванди¹, Марко Элли¹, Маурицио Галлиени^{1,2}

¹Отделение нефрологии и диализа, больница Сан-Карло-Борromeо, Милан, Италия

²Кафедра биомедицинских и клинических наук 'Л. Салко, Миланский университет, Милан – Италия

АБСТРАКТНЫЙ

Описан случай протеинурии и альбуминурии у ранее здорового 55-летнего мужчины, обсуждение которого вращается вокруг ключевых вопросов:

1. В чем ценность оценки протеинурии?
2. Как определяют протеинурию?
3. Полезны ли тест-полоски для анализа мочи при оценке протеинурии?
4. Каково соотношение альбумина и креатинина в моче?
5. А как насчет соотношения белка и креатинина в моче?
6. Как сравнить uACR и uPCR?
7. Полезна ли оценка протеинурии для прогнозирования и мониторинга ХБП при диабете и гипертонии?
8. Как мы проверяем канальцевую протеинурию и протеинурию переполнения?
9. Полезны ли физические упражнения нашему больному сахарным диабетом, несмотря на наличие протеинурии?

Ключевые слова: Альбуминурия, Диагноз, Почка, Нефротический синдром, Протеинурия, Моча

Тематическое исследование

Больной мужского пола, 55 лет, страдающий гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа в течение последних 10 лет, с семейным анамнезом сахарного диабета и хронической болезни почек (ХБП), был направлен в нефрологический диспансер после выявления «следовой» протеинурии при плановом осмотре. анализ мочи, что привело к подозрению на начальную диабетическую нефропатию. Дополнительными данными теста с шупом были следы крови, удельный вес 1,025 и pH 5,5. Предыдущие периодические анализы мочи с помощью тест-полосок были ничем не примечательны. Поскольку его отец страдал ХБП и умер от инфаркта миокарда через 3 года после начала гемодиализа, пациент был очень обеспокоен результатами анализов. Его масса тела составляла 85 кг, а ИМТ - 27,4 кг/м². Он сообщил, что потерял 5 кг за предыдущие 3 месяца после начала программы диетических ограничений и увеличения физической активности. Его кровяное давление составляло 130/75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 70/мин, он проходил лечение рамиприлом 5 мг/день. Контроль глюкозы был

хороший, гликированный гемоглобин 6,5% на фоне лечения метформином по 0,5 г два раза в день. Физическое обследование не выявило каких-либо существенных результатов.

Нефролог назначил оценку отношения альбумина к креатинину в моче (uACR) и функциональные тесты почек после того, как пациент увеличил потребление жидкости (начиная за 24 часа до исследований) и избегал напряженных физических упражнений. В этот момент пациент сообщил, что за день до положительного результата теста на шуп он участвовал в любительском соревновании по бегу по шоссе на 10 км, которое преодолел примерно за 75 минут. Недели спустя результаты новых тестов подтверждают, что у него была протеинурия, вызванная физической нагрузкой, усиленная относительным обезвоживанием: измерительный шуп мочи теперь был в норме с удельным весом 1,010; uACR составил 20 мг/г (нормальное значение > 30 мг/г), а расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) составила 94 мл/мин.

Какова ценность оценки протеинурии?

Определение протеинурии является важным скрининговым тестом для выявления поражения почек при различных заболеваниях, а также решающим прогностическим фактором развития и прогрессирования ХБП. Кроме того, протеинурия и альбуминурия являются независимыми факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальной стадии почечной недостаточности и смерти (1-7). Таким образом, протеинурия является признаком уже установленного поражения почек и играет прямую патогенетическую роль в прогрессировании почечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Существует много различных возможных способов определения протеинурии (8), и ее измерение в условиях учреждения здравоохранения может

Принят: 4 января 2016 г. Опубликован: 6

Интернета: 25 февраля 2016 г.

Соответствующий автор:

Маурицио Галлиени

Отделение нефрологии и диализа

больницы Сан-Карло-Борromeо Виа

Пау II, 3

20153 Милан, Италия

maurizio.gallieni@unimil.it



© 2016 Авторы. Эта статья опубликована Wiley International и лицензирована Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Любое коммерческое использование запрещено и осуществляется с разрешения Издателя. Полная информация доступна на сайте www.wiley.com.

играют важную роль в выявлении пациентов с риском развития ХБП и в наблюдении пациентов с протеинурическими нефропатиями.

Как определяют протеинурию?

Средняя экскреция белка с мочой у взрослых составляет 80 мг/день. Экскреция белка >150 мг/день считается нормальной. У здоровых людей альбумин с мочой составляет около 15% суточной экскреции белка, тогда как остальные 85% составляют другие белки сыворотки и мочи, такие как бета-2-микроглобулин и уромулин (белок Тамма-Хорсфолла).

Альбуминурия термин, который описывает все уровни альбумина в моче. Это маркер поражения почек, указывающий на повышенную проницаемость клубочков. В таблице I суммированы референсные значения альбуминурии и протеинурии в норме и при патологии.

Термин **микроальбуминурия** может вводить в заблуждение, и от него было предложено отказаться (10). Термин **микроальбуминурия** был введен для выявления лиц с повышенным риском почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако взаимосвязь между альбуминурией и риском не ограничивается микроальбуминурическим диапазоном, а может рассматриваться как часть континуума, простирающегося до нормального диапазона, а также до хорошо известного протеинурического диапазона. Соответственно, в самых последних рекомендациях по улучшению глобальных результатов заболеваний почек (KDIGO) (9) термин **микроальбуминурия** установлен 3 категории альбуминурии (A1 = $\text{uACR} > 30 \text{ мг/г}$, A2 = uACR от 30 до 300 мг/г, A3 = $\text{uACR} < 300 \text{ мг/г}$), которые затем использовались при определении риска прогрессирования ХБП, а также Уровни рСКФ, определяющие степень ХБП. Категории альбуминурии A2 и A3 связаны со значительно повышенным риском развития ХБП даже у пациентов с СКФ >90 мл/мин на 1,73 м². Протеинурия нефротического диапазона может сопровождаться характерными признаками и симптомами, такими как низкий уровень сывороточного альбумина, отеки и гиперлипидемия.

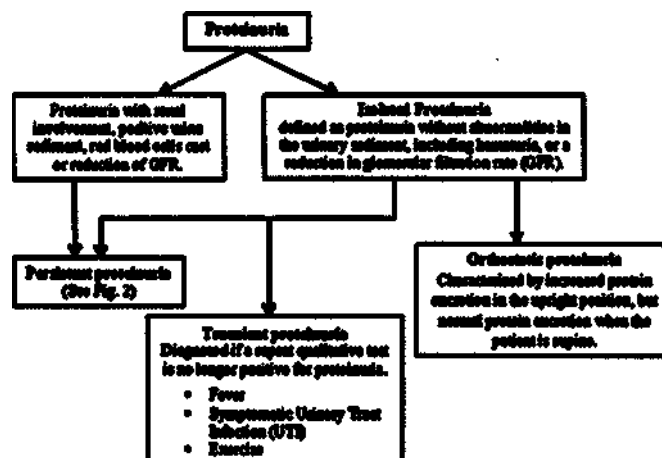


Рисунок 1 -Классификация протеинурии. СКФ = скорость клубочковой фильтрации.

Находка протеинурии может быть физиологической или патологической: физиологическая протеинурия всегда проходящая и изолированная, тогда как патологическая протеинурия обычно персистирующая и связана с поражением почек. Как показано на рисунке 1, протеинурию классифицируют в зависимости от ее этиологии и сопутствующего поражения почек: Изолированная протеинурия определяется как протеинурия без поражения почек (без гематурии или других нарушений мочевого осадка) или других сопутствующих состояний. Патологическую протеинурию (рис. 2) классифицируют следующим образом: гломерулярную, если она вызвана изменением проницаемости базальной мембраны клубочка (ГБМ); канальцевые, если имеется нарушение реабсорбции низкомолекулярных белков канальцами; переполнение, если концентрация определенного белка в крови превышает реабсорбционную способность почки. Примерами переполняющей протеинурии являются множественная миелома, болезнь легких цепей, гемоглобинурия и миоглобинурия. Постраналый

ТАБЛИЦА I -Альбуминурия и протеинурия: референтные значения в норме и патологии

Старая терминология	Нормальный	Микроальбуминурия	Альбуминурия/клиническая протеинурия	Нефротический диапазон протеинурии
Терминология KDIGO (9)	Альбуминурия от нормальной до умеренно повышенной (категория A1)	Умеренно увеличена альбуминурия (категория A2)	Сильно повышенная альбуминурия (категория A3)	Нефротический диапазон протеинурии
Диагностический тест				
Дипстиковый тест на почечную патологию	Отрицательно к 1+	НЕТ	от 1+ до 3+	от 3+ до 4+
Лабораторный анализ мочевой кислоты	<30 мг/дл	НЕТ	> 30 мг/дл	НЕТ
uACR*	<30 мг/г	30-300 мг/г	> 300 мг/г	> 2,2 г/г
	<3,0 мг/ммоль	3,0-30 мг/ммоль	> 30 мг/ммоль	> 220 мг/ммоль
УПЦР	<200 мг/г (>0,2 г/г)	НЕТ	> 200 мг/г (<0,2 г/г)	> 45 мг/ммоль
	<15 мг/ммоль		> 45 мг/ммоль	
Суточный сбор мочи, альбуминурия	<30 мг/день	30-300 мг/день	> 300 мг/день	> 3 г/день
Суточный сбор мочи, протеинурия	<150 мг/день	НЕТ	> 500 мг/день	> 3,5 г/день

KDIGO = Заболевания почек, улучшающие глобальные результаты; н.д. = неприменимо; uACR = соотношение альбумина и креатинина в моче; uPCR = соотношение белка и креатинина в моче.

* Нормальный уровень uACR у здоровых людей составляет <10 мг/г (<1 мг/ммоль).

На основе клинического руководства NICE 182 (28).

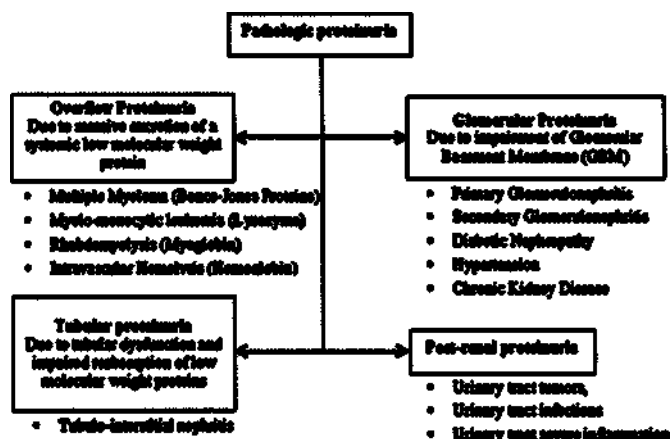


Рис. 3-Классификация патологической протеинурии, основанная на различных патофизиологических механизмах, с некоторыми типичными этиологиями.

протеинурия является признаком неопределенной патофизиологии, связанной с повреждением мочевыводящих путей с изменением проницаемости уротелия. При клубочковой протеинурии важно добавить, что не только количественная оценка количества протеинурии, но и определение того, какие белки экскретируются, может иметь диагностическое или прогностическое значение. При селективной протеинурии через стенку капилляра просачиваются только белки среднего размера (>100 кДа, такие как альбумин). Селективная протеинурия указывает на специфические заболевания клубочков, такие как болезнь минимальных изменений (БМК), или ограниченное поражение почек. При более тяжелом поражении клубочков ГЭМ теряет селективность в отношении альбумина, и могут обнаруживаться другие белки, в том числе более крупные иммуноглобулины (нелективная протеинурия).

Рекомендации рекомендуют оценку соотношения белка к креатинину в моче (μPCR) или uACR в качестве заместителя 24-часовой общей протеинурии (9, 11). Для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией uACR представляется более подходящим из-за патофизиологических механизмов протеинурии при этих состояниях. Если подозревается определенный вид протеинурии, например, при миеломе, следует рассмотреть возможность проведения более специфичных анализов. Независимо от типа протеинурии, ее обычно определяют с помощью тест-полосок в месте оказания медицинской помощи (визуально или с помощью автоматического инструментального считывания) или с помощью анализа мочи, выполняемого в клинической лаборатории (12). Хотя последний вариант, безусловно, более точен, использование щупов может быть более экономичным и, следовательно, более полезным в контексте скрининга. Чтобы установить современные представления по этой теме,

Полезны ли тест-полоски для анализа мочи для оценки протеинурии?

Тест-полоска для мочи – диагностический инструмент, используемый для определения патологических изменений мочи в базовом анализе мочи. В последние десятилетия в средствах быстрой диагностики доминировали щупы из-за их низкой стоимости и простоты управления. Анализ мочи с помощью тест-полосок следует проводить в перчатках и с защитой глаз. Измерительный щуп следует полностью погрузить в образец свежей мочи и сразу же извлечь. Развитие некоторых реакций мультитестового щупа для измерения мочи может занять до 2 минут, поэтому важно знать правильное время считывания, чтобы не пропустить аномальные результаты.

Содержание белка можно определить качественно или полуколичественно с помощью методологии тест-полосок, в которой используется буферный индикатор, меняющий цвет в присутствии белка. Этот метод наиболее чувствителен к альбумину, поскольку альбумин, по сравнению с другими белками, содержит больше аминокислот, которые могут принимать ионы водорода (13). Анализ мочи на белок может выявить концентрацию альбумина в моче $10\text{--}20$ мг/дл (14). На результаты влияет концентрация мочи, а пороговое значение примерно соответствует следовым значениям полоски реагентов мочи или $1+$.

Измерительные щупы используются часто из-за их низкой стоимости, но с их использованием связано несколько проблем. Теоретически тест должен позволять различать нормальные и аномальные концентрации белка в моче. По-видимому, концентрации белка в моче >20 мг/дл можно отличить от концентраций >300 мг/дл с помощью тест-полосок. Если требуется большая аналитическая разборчивость, мы должны обратиться к количественному анализу белка в моче (15).

Ложноположительные результаты можно наблюдать в концентрированной моче, основной моче ($\text{pH} < 8$), а также при наличии гематурии, сильно пигментированной мочи и загрязнения контейнера соединениями четвертичного аммония, детергентами и антисептиками (16). Щелочная моча с сильным буфером подавляет кислотную буферную систему, вызывая повышение pH и изменение цвета, не связанное с концентрацией белка. Ложноотрицательные результаты тестов часто наблюдаются в разбавленной моче (удельный вес $>1,005$) и при наличии в моче белков, отличных от альбумина (14). Кроме того, техническая ошибка, заключающаяся в том, что подушка для реагентов остается в контакте с мочой в течение длительного периода времени, может привести к удалению буфера.

Большинство устройств с визуальными экранами измеряют общий белок, а не альбумин. Многие исследования и исследования «чувствительности» для измерения альбумина и уротерина протеинурии. Наконец, они также не учитывают концентрацию мочи. Помимо проблем, связанных с интерпретацией результатов теста с щупом, также важно определить, насколько ли и в какой степени информация, полученная тестом, является ошибкой, для чего нам необходимо оценить вариацию между измерениями. Было высказано предположение, что такая вариация не является важным источником ошибок (17), но более поздние исследования утверждают, что вариация или неточность могут возникнуть, если результат оценивается вручную, а не с помощью автоматического анализатора мочи (14). Визуально чтение под влиянием опыта technicians, связанных с аномальными результатами с помощью автоматической системы, не требующей особого опыта оператора, что позволяет предположить, что визуальное чтение полоски с автоматическим считыванием устройств может проводить менее точную оценку альбумина (18). Погрешности измерения измерения определенной способности щупа для анализа мочи показали более высокую точность, чем визуальное чтение в случае использования проточных устройств для анализа мочи, содержащих гемоглобин, мочевину и белок. Коэффициенты вариации для прибора были лучше или эквивалентны визуальным измерениям белков. Погрешности измерения образцов мочи были оценены по определенной способности так же хорошо или лучше, чем визуально (14). Погрешности измерения измерения определенной способности щупа для анализа мочи показали более высокую точность, чем визуальное чтение в случае использования проточных устройств для анализа мочи, содержащих гемоглобин, мочевину и белок. Коэффициенты вариации для прибора были лучше или эквивалентны визуальным измерениям белков. Погрешности измерения образцов мочи были оценены по определенной способности так же хорошо или лучше, чем визуально (14).

Диагностическая точность тест-полосок для мочи была проверена на общей популяции (19) и на пациентах с волчаночным нефритом (20), показав, что чувствительность тест-полосок для определения альбумина колеблется от 83% до 96%, а специфичность составляет от 59% до 86%. Чувствительность и специфичность явно зависят от концентрации альбумина, таким образом, тестирование больших объемов,

разбавленная моча недооценил степень альбуминурии, а анализ высоконцентрированной мочи может переоценить степень альбуминурии.

Даквиле и др. (21) проверили данные об отражательной способности щупов Combur-Test®; измеренные на автоматическом считывателе полосок для получения количественных и чувствительных результатов по альбумину для 389 непатологических и 328 патологических образцов мочи. Результаты сравнивали с данными альбуминурии по нефелометру и с концентрацией белка по методу пирогаллолового красного. Был сделан вывод, что данные об отражательной способности, полученные с помощью устройства для считывания тест-полосок, являются удовлетворительными для целей скрининга, хотя нижний предел диапазона микроальбумина (30 мг/л) не может быть точно измерен методом связывания красителя.

Более точные тест-полоски для определения микроальбуминурии и креатинурии были апробированы и внедрены в клиническую практику (22-24). Тест можно пройти в месте оказания медицинской помощи, результаты предоставляются портативным биохимическим анализатором мочи и сообщаются в виде концентрации альбумина 10, 30, 80 или 150 мг/л; концентрации креатинина 10, 50, 100 или 200 мг/дл; и $\text{uACR} >30$, 30-300 или <300 мг/г. Сравнение этого теста с эталонными лабораторными методами показало: в образцах мочи людей с диабетом и/или заболеванием почек чувствительность составляет 95,4%, а специфичность 78,9% (22); в другой группе пациентов с диабетом чувствительность составила 79% и специфичность 81% (25); в образцах мочи детей, подростков и молодых людей с диабетом 1 типа чувствительность 89% и специфичность 73% (23).

Руководство Национального института здравоохранения и передового медицинского обслуживания Великобритании (NICE) (26), Британской ассоциации почек (27) и Шотландской медицинской сети рекомендаций (SIGN) (28) выступают против изолированного использования методологии измерения уровня, поскольку

ТАБЛИЦА III – Основные преимущества и недостатки использования окулирования мочи, палочка для оценки протеинурии

Цели для измерения мочи	
Преимущества	Недостатки
Экономичный	Чувствительность • Сильно варьируется в зависимости от разных производителей. • Низкий уровень выявления незначительной протеинурии (0,03-0,1 г/л) • Для альбумина выше, чем для других белков Простая процедура Прецизионность • За счет оператора → Чтобы преодолеть эту предвзятость и повысить чувствительность, были разработаны оптические автоматизированные считыватели карт. Хорошо в плане учреждения • Из-за концентрации мочи → Чтобы преодолеть эту предвзятость и повысить чувствительность, были разработаны щупы ACR. • Из-за pH и ионов

ACR = соотношение альбумина и креатинина.

Результаты теста с реактивными полосками зависят от концентрации мочи и неадекватны для выявления низких уровней протеинурии или количественной оценки протеинурии с низкой положительной и отрицательной прогностической ценностью. Количественное определение протеинурии с помощью тест-полосок без автоматического считывателя не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью и поэтому не рекомендуется.

Какое соотношение альбумина и креатинина в моче?

Тест на uACR обычно проводится на образце мочи в больничных лабораториях, поскольку было показано, что количественное измерение случайного uACR хорошо коррелирует с 24-часовым сбором белка в моче (29). Тем не менее, тесты на uACR на месте оказания медицинской помощи могут проводиться на случайных образцах мочи. Полуколичественное измерение uACR на месте оказания медицинской помощи может использоваться для исключения значительной альбуминурии и, следовательно, уменьшения количества образцов, отправляемых в лабораторию для измерения.

McTaggart и соавт. (30) изучали диагностическую точность анализатора состояния Siemens CLINITEK при определении наличия альбуминурии (считающийся положительной при $\text{uACR} = 30$ мг/г) и обнаружили чувствительность 78,5% в когорте диабетиков и 91,5% в когорте с гипертонией (83,2% во всей когорте) с отрицательной прогностической ценностью 95,0%, что позволяет предположить, что это может быть полезным исключительным тестом. Специфичность не была достаточной, чтобы рекомендовать использование данного теста с показаниями прибора в качестве стандартного теста, что указывает на необходимость лабораторного подтверждения положительных результатов полосок. Гай и др. (29) получили аналогичные результаты при тестировании микроальбумина CLINITEK (полуколичественное) и DCA 2000+ (количественное) в отношении способности исключить альбуминурию >30 мг/г в условиях стационара для пациентов с ХБП. Были оценены другие тесты на месте оказания медицинской помощи.

Это согласуется с предыдущими лабораторными исследованиями и показаниями KDIGO, которые также предполагают подтверждение положительного результата uACR в точечных образцах мочи с последующим анализом утренней мочи из-за плохих характеристик тестов на месте оказания помощи (9).

uACR можно использовать у пациентов с заболеванием почек, чтобы исключить или исключить аномальные 24-часовые потери альбумина путем анализа случайных образцов. Этот диагностический подход, по-видимому, является хорошим заменителем суточного сбора мочи с чувствительностью и специфичностью более 93% для прогнозирования суточного диуреза в дозе 30 мг, что важно для целей скрининга (32). Однако при использовании uACR для определения изменений в статусе ХБП клиницисты должны учитывать значительные потенциальные ежедневные вариации (33). Распространенность альбуминурии при эссенциальной гипертензии колебалась от 6-8% (34) до 26% в исследовании Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), вероятно, из-за прерывания лечения (35). Распространенность среди диабетической популяции варьировала от примерно 26% (30) до почти 50% в большом, глобальном исследовании, в которое вошли пациенты из 33 стран (36). Использование теста на месте при скрининге альбуминурии у этих подгрупп пациентов может избежать необходимости отправлять все образцы в лабораторию для оценки в более чем половине случаев без значительного риска ложноотрицательных результатов, хотя в дальнейшем экономически эффективный анализ и более



точное определение эпидемиологии альбуминурии следует проводить в положительных случаях.

А как насчет соотношения белка и креатинина в моче?

Подобно uACR, uPCR был разработан для минимизации систематической ошибки, создаваемой разбавлением мочи, при измерении количества креатинина в точечном анализе одной мочи. В качестве сурrogата некоторые исследования предлагали использовать удельный вес мочи, определяемый с помощью шпета, хотя все еще зависящего от концентрированного буфера, или с помощью рефрактометра, для более точных и объективных оценок уровня креатинина в моче с хорошей надежностью ($r = 0,83$, $p < 0,001$) (37).

Недавнее исследование uPCR рассматривало влияние выраженного разведения или концентрации мочи на образец, оцениваемый по уровню креатинина в моче, и показало, что при крайних значениях концентрации креатинина в моче (ниже 38,8 мг/дл или выше 61,5 мг/дл) наблюдался переоценка и недооценка uPCR соответственно (38).

По данным проспективного исследования, проведенного в региональных клиниках Гонконга (39), существует хорошая корреляция между точечной uPCR и 24-часовой протеинурией в широком диапазоне протеинурии: от $> 0,06$ г/сут до $9,21$ г/сут ($r = 0,95$, $p < 0,0001$). Сильная корреляция была также подтверждена другими исследованиями (40, 41): uPCR $0,117$ надежно предсказывала 24-часовую экскрецию общего белка с мочой > 150 мг/день (чувствительность 100%, специфичность 98,1%), тогда как uPCR $3,2$ может надежно прогнозировать 24-часовую протеинурию $> 3,5$ г/день (чувствительность 80%, специфичность 100%) (40). В другом исследовании рандомизированная uPCR была отличной альтернативой 24-часовой uPCR для оценки наличия клинически значимой протеинурии при волчаночном нефрите (41). Средний 24-часовой результат uPCR составил $3,2 \pm 4,9$. В целом, случайная точечная uPCR сильно коррелировала с 24-часовой uPCR ($r = 0,944$, $p < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что корреляция остается высокой при волчаночном нефрите II, III, IV и V классов ($r = 0,868$, $p < 0,001$; $r = 0,649$, $p = 0,007$; $r = 0,945$, $p < 0,001$; $r = 0,900$, $p = 0,001$ соответственно). Корреляция между 24-часовой и точечной uPCR в диапазоне от 0,5 до 3 была удовлетворительной ($r = 0,720$, $p < 0,001$). Эти результаты позволяют предположить, что точечная uPCR является надежным и простым тестом, что способствует его внедрению в рутинную практику для мониторинга протеинурии.

Систематический обзор литературы (42) собрал данные из 16 исследований, показавшие чувствительность и специфичность в пределах от 69% до 96% и от 41% до 97% соответственно.

с положительной и отрицательной прогностической ценностью от 46% до 95% и от 45% до 98% соответственно. Согласно этому исследованию, uPCR на случайном образце мочи может исключить наличие значительной протеинурии, определяемой по результатам 24-часового сбора мочи.

Ретроспективное исследование 759 пациентов с трансплантатом почки (43) продемонстрировало значительную корреляцию между uPCR и 24-часовой протеинурией ($r = 0,921$, $p < 0,000$). uPCR более 3,0 надежно предсказывала нефротическую протеинурию, тогда как uPCR менее 0,15 предсказывала незначительную экскрецию белка. Кроме того, положительная корреляция ($r = 0,7459$, $p < 0,0001$) между uPCR и суточной экскрецией белка с мочой была подтверждена еще одним исследованием у пациентов с трансплантатом почки (44). Пороговый уровень 0,433 имел чувствительность 100% и специфичность 90%.

Эффективность uPCR в первых утренних образцах мочи лучше, чем в случайных образцах, особенно для амбулаторных пациентов с клиренсом креатинина > 10 мл/мин (45). Напротив, у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин (тяжелая почечная дисфункция) корреляция между 24-часовой протеинурией и uPCR не была значимой (45).

Как сравнить uACR и uPCR?

Сравнивая два измерения, uPCR демонстрирует превосходство по сравнению с uACR в прогнозировании 24-часовой протеинурии (46). Было обнаружено, что способность прогнозировать смертность от всех причин, начало заместительной почечной терапии и удвоение уровня креатинина в сыворотке крови аналогична. Хотя uACR считается лучшим при низких концентрациях белка (где меньше шума от физиологических белков мочи), было показано, что uPCR хорошо работает также при уровнях, эквивалентных $> 0,5$ г/день, в качестве предсказателя результатов. Эти данные не подтверждают превосходство uACR. Кроме того, uPCR, в отличие от uACR, обладает способностью обнаруживать неальбуминовые белки, что позволяет выявлять пациентов с высокой неальбуминовой протеинурией, которых в противном случае нельзя было бы диагностировать с помощью uACR. В Таблице III суммировано сравнение uACR и uPCR. В ретроспективной когорте вторичной медицинской помощи существовала группа высокого риска, которую можно было идентифицировать только с помощью uPCR, а не с помощью uACR, в которой не удалось выявить 16% пациентов с протеинурией > 1 г/день. Также предполагается, что uACR измеряется с помощью иммуноанализа, который может быть технически лучше, но не лишен недостатков (таких как избыток антигена), и он в 2-10 раз дороже, чем uPCR (46).

ТАБЛИЦА III - Характеристики uACR и uPCR

	uACR	uPCR
Признанный белок мочи	Альбумин	Альбумин, а также другие низко- и высокомолекулярные белки.
Диагностическое применение	Скрининг на наличие клинически подозреваемой клубочковой протеинурии. Наблюдение за хроническими заболеваниями, влияющими на проницаемость клубочков: ХБП, гипертония, диабет.	Диагностическое применение при всех причинах протеинурии, с высокой чувствительностью к клубочковой, протуберантной и канальцовой протеинурии.
Чувствительность прогнозирования протеинурии 1 г/день (по сравнению с 24-часовой протеинурией) См. ИСК (38)	79%	93,9%

ХБП - хроническая болезнь почек; uACR - соотношение альбумина и креатинина в моче; uPCR - соотношение белка и креатинина в моче.



В том же духе приведены результаты другого исследования (47), которые обнаружили, что μPCR лучше коррелирует с белком 24-часовой мочи, чем uACR , и что связь между uACR и μPCR оказалась нелинейной. μPCR превосходит uACR при прогнозировании протеинурии в дозе 0,5 г/день (площадь под кривой [AUC] 0,967 против 0,951, $p < 0,001$) и 1 г/день (AUC 0,968 против 0,947, $p = 0,004$). Точками отсечения, предложенными в руководствах, являются μPCR 100 мг/моль (1000 мг/л) и uACR 70 мг/моль (700 мг/л) для прогнозирования протеинурии >1 г/день и μPCR 50 мг/моль (500 мг/л) и uACR 30 мг/моль (300 мг/л) для прогнозирования $>0,5$ г/день. μPCR прогнозирует протеинурию с высокой чувствительностью и разумной специфичностью. uACR менее чувствителен, и для повышения чувствительности uACR требуется низкий порог: 17,5 мг/моль (175 мг/л) для прогнозирования 1 г/день и 14,5 мг/моль (145 мг/л) для 0,5 г/сут. день, вызывая падение специфичности ниже μPCR (69,9% и 80,5%). Учитывая, что мы рассматриваем возможность проведения скрининговых тестов, чувствительность имеет основополагающее значение.

Поперечное лонгитудинальное исследование (48) показало, что μPCR не только хорошо коррелирует с 24-часовой экскрецией белка с мочой ($p = 0,0001$), но также может надежно прогнозировать снижение СКФ и терминальную стадию почечной недостаточности у пациентов без диабета с протеинурией и ХБП. Причем более высокий коэффициент коррелирует с более быстрым снижением СКФ и прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности. $\mu\text{PCR} >1,7$ (самый низкий терпимый) коррелировал с самой низкой скоростью снижения СКФ и 3% почечной недостаточностью, тогда как $\mu\text{PCR} >2,7$ (самый высокий терпимый) коррелировал с потерей СКФ более 10 мл/мин на 1,73 м² в год и 21% почечной недостаточностью. Результаты этого исследования показывают, что μPCR является простым и недорогим тестом для установления тяжести заболевания почек и прогноза.

В другой группе пациентов с диабетом 1 типа и нефропатией μPCR оказалась эффективной для оценки суточной экскреции белка с мочой (49). Хотя увеличение экскреции белка при ортостазе способствовало получению случайного образца утром, в этом исследовании время сбора не влияло на способность μPCR прогнозировать 24-часовую протеинурию.

Следует отметить, что недавний систематический обзор выявления и стадирования острого заболевания почек и ХБП (50) показал, что uACR следует измерять при несвоевременном точечном сборе мочи. В особых случаях, например, при состояниях, влияющих на экскрецию креатинина, включая аномальную мышечную массу или диету, альбуминурия/протеинурия можно определить путем своевременного сбора мочи.

Полезна ли оценка протеинурии для прогнозирования и мониторинга ХБП при диабете и гипертензии?

С момента своего развития медицина на месте оказания медицинской помощи стала полезным инструментом для предотвращения, диагностики или определения прогрессирования хронических заболеваний, как в случае оценки гликемии при диабете. Учитывая свою доступность и низкую стоимость, медицина на месте может сыграть положительную роль в области нефрологии как при остром заболевании почек, так и при ХБП, которые являются причиной соответствующей заболеваемости и смертности, особенно среди пожилых людей. При ХБП ранняя диагностика имеет основополагающее значение для замедления прогрессирования поражения почек до терминальной стадии заболевания почек, поскольку симптомы появляются только на последних стадиях заболевания. Поскольку альбуминурия и протеинурия предшествуют снижению СКФ, хорошее устройство для скрининга здорового населения на месте для выявления низких количеств альбумина должно быть чрезвычайно полезным. Однако,

из-за недостаточной чувствительности и специфичности диагностических инструментов (51). Например, среди здорового работающего населения у 5% испытуемых была микроальбуминурия, у 0,5% — микроальбуминурия и только $>0,1\%$ имели $\text{pCKD} >60$ мл/мин на 1,73 м². Кроме того, выявление микроальбуминурии в случайном образце мочи можно объяснить постуральной доброкачественной протеинурией или временным воздействием физиологических элементов (52). Более того, Рабочая группа по профилактическим услугам США заявила, что доказательства недостаточно для оценки баланса пользы и вреда рутинного скрининга на ХБП у бессимптомных взрослых — т.е. нет рекомендаций по скринингу, а отсутствие специфичности может привести к выявлению ложноположительных результатов, подвержены побочным эффектам терапевтических программ (53). Следует подчеркнуть, что тестирование и мониторинг ХБП с целью ведения хронических заболеваний (включая тестирование и наблюдение за пациентами с диабетом или гипертензией) не охватываются этой рекомендацией (53). Скорее всего, Рекомендации Американского колледжа врачей не рекомендуют проводить скрининг у здоровых людей (54). С другой стороны, поскольку на 2 основные этиологии приходится более 70% ХБП, пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом рекомендуется проводить ежегодный мониторинг альбуминурии и протеинурии (5, 55). В этих группах пациентов, как и у здоровых, имеют ли измерительные щупы на месте оказания медицинской помощи значительные преимущества, поскольку существует большая вариабельность чувствительности и специфичности между разными производителями и типами измерительных щупов (т.е. щупы uACR , визуальные или автоматические считывание), и данные по каждому из них отсутствуют (56). Они сохраняют преимущество низких затрат и доказали свою полезность в качестве исключительных тестов с хорошей прогностической ценностью отрицательного результата (19, 30). Nagredetsky и совет. (57) сравнили 2 наиболее распространенных тест-полоски у пациентов с диабетом 2 типа, используя лабораторные измерения uACR в качестве эталонного теста: Micral-Test (полуколичественный тест для определения альбумина) и Microalbumix (полуколичественный тест для определения альбумина) и Microalbumix (полуколичественный тест для определения альбумина) альбумин и креатинин). Первый имел чувствительность 91%, но отсутствие специфичности (44%), тогда как второй был противоположным: чувствительность 33,3% и специфичность 92%.

Метаанализ 10 исследований у пациентов с диабетом сравнивал случайное измерение uACR со скоростью экскреции альбумина из ночных или 24-часовых образцов (58). В 7 исследованиях uACR сравнивали с 24-часовой экскрецией альбумина. Результаты uACR были признаны удовлетворительными, поскольку при скрининге 100 пациентов с диабетом пропустили бы только 2 из ожидаемых 20 пациентов с микроальбуминурией, а то время как было бы 13 ложноположительных результатов. Для уточнения диагноза 31 пациенту потребовался взятие образца в определенное время. Авторы пришли к выводу, что предельная польза от использования сбора мочи по времени по сравнению с точечным uACR для выявления микроальбуминурии при скрининге пациентов с диабетом невелика и не оправдывает затрат и неудобств, связанных со сбором образца по времени (58).

Недавно Wu и коллеги (59) в ходе систематического обзора показали, что простое измерение концентрации альбумина в случайных образцах мочи имеет ту же чувствительность и специфичность, что и uACR , что указывает на возможность снижения затрат.

Как мы превращаем канальцевую протеинурию в протеинурию перемешивания?

Канальцевая протеинурия характеризуется наличием низкомолекулярных белков, таких как β_2 -микроглобулин, легкие цепи иммуноглобулинов и ретинол-связывающий белок, которые в норме фильтруются клубочками и почти не

полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Тубулоинтерстициальный нефрит и другие заболевания, вызывающие дисфункцию проксимальных канальцев, определяют тубулярную протеинурию. Повреждение канальцев может быть связано с нормогликемической глюкозурией, ацидозом и повышенной экскрецией электролитов, аминокислот и фосфатов. Экскреция белка обычно составляет менее 1,5–2 г/день. Протеинурия переполнения возникает, когда большое количество низкомолекулярных белков фильтруется клубочками, но преодолевает способность проксимальных канальцев реабсорбировать их. Переполняющая протеинурия типична для перепроизводства легких цепей иммуноглобулина при множественной миеломе или моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS).

Тестирование канальцевой протеинурии с использованием uACR или uPCR имеет очень низкую чувствительность для выявления канальцевого заболевания. Канальцевую протеинурию также определяют как неальбуминовую протеинурию, рассчитываемую как разницу между uPCR и uACR (60). Изолированную неальбуминовую протеинурию определяли как uPCR ≥ 17 мг/ммоль при отсутствии альбуминурии (uACR > 3 мг/ммоль). У пациентов с ХБП 3 стадии распространенность неальбуминовой протеинурии составила 6% по сравнению с 16% альбуминурией.

... альбуминовая протеинурия была независимо связана с женским полом (отношение шансов [ОШ] = 6,79), пожилым возрастом (ОШ = 1,62, 280 лет против 70–79 лет) и высокочувствительным С-реактивным белком (ОШ=1,74). Альбуминурия и неальбуминовая протеинурия могут отражать различные патологии почек: гломерулярную и тубулоинтерстициальную соответственно.

Таким образом, хотя определение альбуминурии, наиболее важного белка, утрачиваемого при заболевании клубочков, оказалось полезным у пациентов с диабетом и гипертонической болезнью, при подозрении на значительную неальбуминовую протеинурию следует использовать специальные анализы (3). Кроме того, электрофорез мочи является важным инструментом для определения того, какой тип протеинурии присутствует. На рисунке 3 показаны общие электрофоретические закономерности протеинурии.

У пациентов с подозрением на миелому и протеинурию переполнения необходимо измерить моноклональные тяжелые или легкие цепи (или протеинурию Бенс-Джонса) и охарактеризовать любую идентифицированную белковую полосу с помощью электрофореза с иммунофиксацией (61). Альбуминурию также можно обнаружить при развитии амилоида легких цепей иммуноглобулина AL или болезни отложения легких цепей (62).

Полезны ли физические упражнения пациенту больному сахарным диабетом, несмотря на наличие протеинурии?

Пациентам говорят, что протеинурия является негативным прогностическим признаком прогрессирования ХБП. Пациент в нашем тематическом исследовании имел семейный анамнез диализа, и поэтому он спросил, нужно ли ему прекратить бег из-за возникновения протеинурии после бега на 10 км.

Постнагрузочная протеинурия является распространенным и, как правило, доброкачественным заболеванием, возникающим в зависимости от интенсивности физических упражнений (63, 64). Это проходящее явление, продолжающееся от 24 до 48 часов (65). С другой стороны, хорошо известно, что более высокая физическая активность защищает от альбуминурии (66). В когорте из 30 пациентов с диабетом 2 типа интервенционное исследование показало, что экскреция альбумина с мочой значительно снизилась после 6-месячной программы упражнений по сравнению с базальными значениями (67). Таким образом, аэробные упражнения могут даже вызвать регресс альбуминурии у диабетиков.

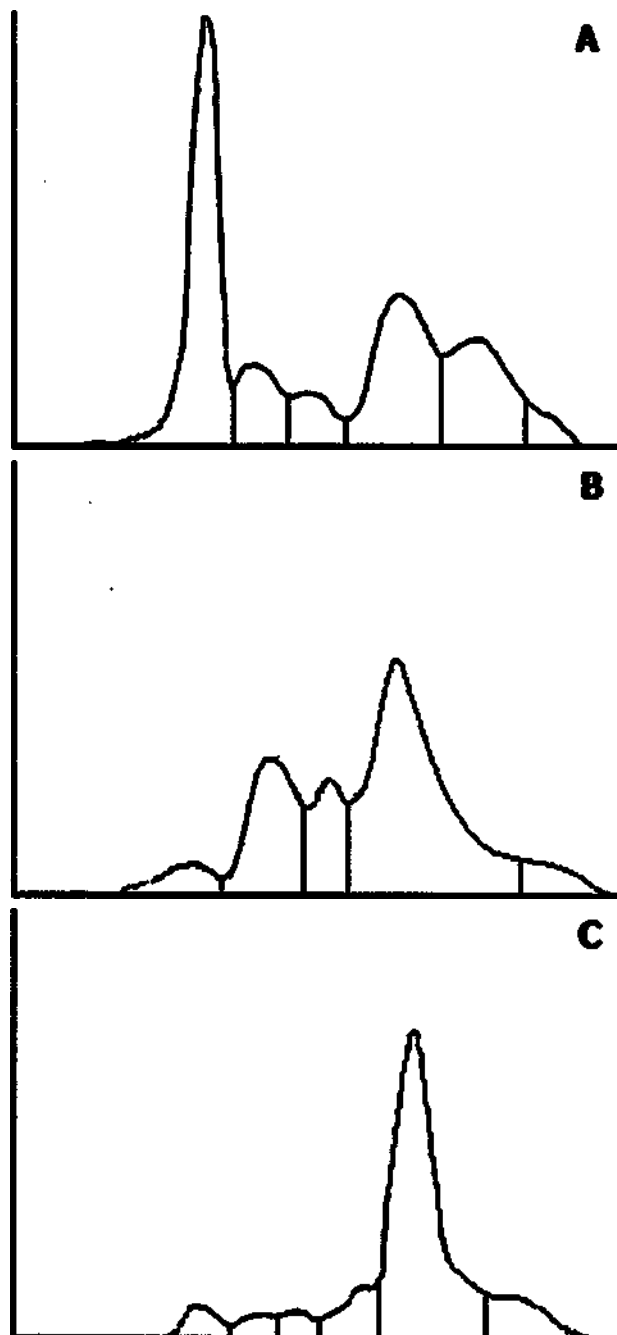


Рис. 3-Типичные электрофоретические закономерности различных типов протеинурии: (А) Неселективная клубочковая протеинурия, при которой альбумин (ближ слева) является основным обнаруживаемым белком, но имеется положительная реакция и на другие белки. При селективной протеинурии присутствует только альбуминовая полоса. (В) Канальцевая протеинурия со слабой или нулевой полосой альбумина и сильными полосами $\alpha 1$ и β . (С) Протеинурия переполнения, обусловленная здесь моноклональными белками свободной легкой цепи (Бенс-Джонса), которые вызывают лик в β -области. Важно подчеркнуть, что электрофоретическая картина протеинурии переполнения сильно варьируется в зависимости от размера сверхэкскретируемого белка.

Пациента успокоили и отправили обратно к лечащему врачу, предложив ежегодно проверять протеинурию с помощью uACR или uPCR, хорошего инструмента для мониторинга диабета и почечных нарушений, опосредованных гипертонией.



Выводы

Разработка новых устройств для выявления альбуминурии/протеинурии с улучшением их характеристик, безусловно, желательна. В настоящее время анализы на альбуминурию/протеинурию, если они положительны, все равно требуют подтверждающего лабораторного анализа для получения надежного клинического ответа. Из доступных методов uACR и uPCR в настоящее время представляют собой хорошую альтернативу бывшему золотому стандарту анализа образцов суточного сбора мочи, с меньшими затратами и отсутствием систематических ошибок при отборе проб. Достижения в области анализа мочи на месте оказания медицинской помощи могут позволить сократить количество ошибочных или недостаточных диагнозов, а его более широкое использование может повысить эффективность скрининга почечной недостаточности при многих важных и распространенных заболеваниях, таких как диабет и гипертония. Тестирование на месте оказания медицинской помощи также снижает затраты. Однако, нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать тестирование на месте оказания медицинской помощи для оценки протеинурии (68). Дальнейшие исследования должны быть направлены не только на сравнение тестов на местах оказания медицинской помощи с основными лабораторными методами, но и оценить влияние тестов на местах оказания медицинской помощи на конкретные результаты лечения пациентов.

Раскрытие информации

Финансовая поддержка для данного исследования не была получена ни грантов, ни финансирования.

Конфликт интересов: Ни один из авторов не имеет финансовой заинтересованности в данном исследовании, которую необходимо раскрыть.

Рекомендации

- Астор Б.С., Маццонга К., Гансвоорт Р.Т. и др. Более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации и более высокая альбуминурия связаны со смертностью и терминальной стадией почечной недостаточности: совместный метаанализ групп населения с заболеваниями почек. *Почки Int.* 2011;79(12):1331-1340.
- Абдельмаула А.Х., Ахмед С., Эль Наси М. Микроальбуминурия: маркер или причина сердечно-сосудистых заболеваний. *Нефрон Эксп Нефрол.* 2011;119(Приложение 1):e6-e10.
- Перкович В., Вердон С., Ниномия Т. и др. Связь между протеинурией и коронарным риском: систематический обзор и метаанализ. *PLoS Med.* 2006;5(10):e207.
- Вейр М.Р. Микроальбуминурия и сердечно-сосудистые заболевания. *Клин Дж Ам Soc Нефрол.* 2007;2(3):581-590.
- Гансвоорт Р.Т., Корреа-Роттер Р., Хеммельгарн Б.Р. и др. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск: эпидемиология, механизмы и профилактика. *Ланцет.* 2013;382(9899):339-352.
- Тулин Т.С., Джеймс М., Равани П. и др. Протеинурия и скорость изменения функции почек в популяции. *J Am Soc Нефрол.* 2013;24(10):1661-1667.
- Карри Дж., Деллес К. Протеинурия и ее связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Int J Нефрол Реноваск Дис.* 2014;7:13-24.
- Вишванатан Г., Упадхьяй А. Оценка протеинурии. *Adv Хроническая дисфункция почек.* 2011;18(4):243-248.
- Рабочая группа по борьбе с заболеваниями почек, улучшающая глобальные результаты (KDIGO). Клиническое практическое руководство KDIGO 2012 г. по оценке и лечению хронической болезни почек. *Почки Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- Руттенант П., Ремуцци Г. Время отказаться от микроальбуминурии? *Почки Int.* 2006;70(7):1214-1222.
- Левин А.С., Кореш Дж., Балк Э. и др. Практические рекомендации Национального фонда почек по хронической болезни почек: оценка, классификация и стратификация. *Энн, интерн, мед.* 2003 г.; 139(2):137-147.

- Путта М.Дж., Лотт Дж.А., Люк К.Э. и др. Сравнение показаний приборов на уровне альбумина и креатинина в моче с визуальными результатами и количественными методами. *Анал J Слп в лаборатории.* 1998;12(5): 280-284.
- Уоллер К.В., Уорд К.М., Махан Дж.Д., Висматт Дж. Современные представления о протеинурии. *Клин Чем.* 1989;35(5):755-765.
- Браун ОТ, Бхандари С. Интерпретация и исследование протеинурии. *БМК.* 2012;34(4):e2339.
- Джеймс Г.П., Би Дэ, Фуллер Дж.Б. Протеинурия: достоверность и точность лабораторной диагностики с помощью тест-полосок. *Клин Чем.* 1978;24(11):1934-1939.
- Кинг Штрауснер С., Шейб Ди Лоренцо М., ред. Анализ мочи и жидкостей организма. Бред. Филадельфия, Пенсильвания: Ф.А. Дэвис; 2014.
- Ренин И., Кин Х. Оценка клинических методов выявления протеинурии. *Ланцет.* 1967;1(7514):489-492.
- Пиа Дж.А.Дж., Гаддэн Р.Х., Крис Р. Полуавтоматическое и визуальное считывание тест-полосок для анализа мочи. *Clin Chem.* 1977;23(12):2242-2246.
- Уайт С.Л., Ю.Р., Крейг Дж.К., Полкингхорн К.Р., Аткинс Р.К., Чадбан С.Дж. Диагностическая точность тест-полосок для выявления альбуминурии в обществе. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1): 19-28.
- Зарнер М.Дж., Гельбер А.С., Ровин Б.Х. и др. Исследование диагностической точности тест-полосок для мочи в отношении 24-часового измерения в качестве инструмента скрининга протеинурии при почечноочном нефрите. *Дж Реноваск.* 2008;36:84-90.
- Desaville AS, Peters T, Penders J, DeLanghe Jr. Чувствительный количественный тест-полосок для скрининга альбуминурии в моче оказания медицинской помощи. *Клин Химическая Лаборатория Мед.* 2012;50(4):673-678.
- Парсонс М., Ньюман Дж., Путта М. и др. Работа устройства с реангентной полоской для количественного определения соотношения альбумин/креатинин в моче в условиях стационара. *Клин Нефрол.* 1999 год; 51:220-227.
- Мейнхардт У., Амманн Р.А., Флюк С. и др. Микроальбуминурия при сахарном диабете: эффективность нового метода скрининга в сравнении со сбором мочи в ночное время. *J Осложнения диабета.* 2003;17:254-257.
- Басби Д.Э., Бакрис Г.Л. Сравнение обычно используемых тестов для выявления микроальбуминурии. *Дж. Клин Гипертенс (Гринвич).* 2004;6(11 Приложение 3):8-12.
- Ле Флюк Ж.П., Марре М., Родье М. и др. Заинтересованность Клиник Микроальбумин в скрининге микроальбуминурии: результаты многоцентрового исследования у 302 больных сахарным диабетом. *Метаб. диабет.* 2001;27:36-39.
- Национальный институт здравоохранения и передового опыта. Хроническая болезнь почек: раннее выявление и лечение хронической болезни почек у взрослых в учреждениях первичной и вторичной медицинской помощи. Рекомендации NICE CG182. Июль 2014 г. Лондон: Национальный институт здравоохранения и передового опыта; 2014. <http://www.nice.org.uk/guides/cg182>. По состоянию на 28 января 2016 г.
- МакГрегор М.С., Таал М.В. Клиническое практическое руководство Ассоциации почек по выявлению, мониторингу и ведению пациентов с ХБП. Практика Нефрона Клима. 2011;118(Приложение 1): c71-c100.
- Шотландская межвузовская сеть по составлению руководящих принципов. Диагностика и лечение хронической болезни почек: национальное клиническое руководство 2008 г., №103. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>. По состоянию на 22 августа 2015 г.
- Гай М., Ньюман Р., Боромато Дж., Калра П., Прайс С. Диагностическая точность соотношения альбумин/креатинин в моче, определенного с помощью микроальбумина CLINTEK и DCA 2000+, для исключения альбуминурии при хронической болезни почек. *Клиника Химика Акта.* 2009;399:54-58.
- МакГратт М.П., Прайс К.Л., Пиннок Р.Г., Стивенс П.Е., Ньюман Р.Г., Ламб В.Дж. Диагностическая точность определения соотношения альбумин/креатинин в моче для выявления альбуминурии в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):787-794.
- Омори Ф.О., Мустафа Г.М., Охоруду А.О., Петерсен Дж.Р. Оценка показателей мочи на альбумин, креатинин и



- анализ соотношения альбумин-креатинин на двух анализаторах ROC по сравнению с методом центральной лаборатории. *Клин Чим Акта*. 2012;413: 625-629.
32. Гай М., Боромато Дж.К., Ньюолл Р.Г., Кларк П.А., Прайс К.П. Отношения белка и альбумина к креатинину в случайно выбранной моче точно предсказывают 24-часовую потерю белка и альбумина у пациентов с заболеванием почек. *Энн Клин Биохим*. 2009;46:468-476.
 33. Нареш К.Н., Хайен А., Вининг А., Крайг Дж.К., Чадбан С.Дж. Суточная изменчивость соотношения альбумин-креатинин в моче. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1095-1101.
 34. Баси С., Феллер П., Мимран А., Льюис Дж.Б. Микроальбуминурия при диабете 2 типа и гипертонии: маркер, мишень лечения или невинный свидетель? *Лечение диабета* 2008;31:S194-S201.
 35. Вахтелл К., Ибсен Х., Олсен М.Х. и др. Альбуминурия и сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка: исследование LIFE. *Энн, интерн, мед*. 2003; 139(11): 901-906.
 36. Паренин Х.Х., Льюис Б.Дж., Равид М., Рамудин Дж., Хансикер Л.Г. Распространенность и факторы риска альбуминурии в направленной когорте пациентов с диабетом 2 типа: глобальная перспектива. *Почки Int*. 2006;69:2057-2063.
 37. Ян С.И., Чен Ф.А., Чен К.Ф. и др. На точность диагностики соотношения белок/креатинин в моче влияет концентрация мочи. *ПЛОС Один*. 2015;10(9):e0137460.
 38. Метвен С., МакГрегор М.С., Трейнор Дж.Л., О'Рейли Д.С., Дейган С.Дж. Оценка протеинурии при хронической болезни почек: соотношение белок-креатинин по сравнению с соотношением альбумин-креатинин. *Трансплантация почки*. 2010;25:2991-2995.
 39. Сму В.К., Мак СМ, Ли ХК и др. Исследование корреляции между соотношением белка и креатинина в моче и суточным измерением белка в моче у 174 пациентов для оценки протеинурии. *Гонконг Дж. Нефрол*. 2011;13(2):51-54.
 40. Патил П., Шах В., Шах Б. Сравнение соотношения креатинина белка в разовой моче с белком 24-часовой мочи для оценки протеинурии. *J Доцент врачей Индии*. 2014;62(5):406-410.
 41. Чиве М.А., Пак Дж.К., Ли Ю.Ю., Сонг Ю.В., Ли Э.Б. Случайное соотношение белка и креатинина в моче является надежным показателем протеинурии при волчаночном нефрите у корейцев. *Клин Эксп Ревматол*. 2013;31(4):584-588.
 42. Прайс К.П., Ньюолл Р.Г., Бойд Дж.К. Использование измерений соотношения белок/креатинин в случайных образцах мочи для прогнозирования значительной протеинурии: систематический обзор. *Клин Чим*. 2005;51(9):1577-1586.
 43. Родриго Э., Пиньяра С., Рунс Х.К. и др. Качественная оценка суточной экскреции белка с мочой у пациентов с трансплантатом почки с использованием соотношения белка и креатинина. *Процедура трансплантации*. 2003;35(2):702.
 44. Вахте А.М. Соотношение белка и креатинина в точечной моче по сравнению с белком в 24-часовой моче у пациентов с трансплантатом почки. *Exp Clin Transplantation*. 2014;12(4):300-303.
 45. Силь Г., Ван М, Цзяо ЛЛ, Сюй ГБ, Ван ХЮ. Отношение белка к креатинину в точечных образцах мочи как предиктор количественного определения протеинурии. *Клин Чим Акта*. 2004;350(1-2):35-39.
 46. Метвен С., МакГрегор М.С. Эмпиризм или рационализм: как измерить протеинурию? *Энн Клин Биохим*. 2013;50:296-300.
 47. Метвен С., МакГрегор М.С., Трейнор Дж.Л., О'Рейли Д.С., Дейган С.Дж. Оценка протеинурии при хронической болезни почек: соотношение белок-креатинин по сравнению с соотношением альбумин-креатинин. *Трансплантация почки*. 2010;25(9):2991-2995.
 48. Руттенберг П., Гаспари Ф., Парис А., Рамудин Г. Поперечное продольное исследование соотношения белка и креатинина в утренней моче, скорости экскреции белка за 24 часа, скорости клубочковой фильтрации и терминальной стадии почечной недостаточности при хронической болезни почек у пациентов без диабет. *BMJ*. 1998;316(7130):504-509.
 49. Родри Р.А., Роде Р.Д., Шарон З., Пол М.А., Байн Р.П., Льюис Э.Дж. Отношение белка к креатинину в моче как показатель суточной мочи
 - Экскреция белка у больных диабетом 1 типа с нефропатией. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(6):904-909.
 50. Левин А.С., Беккер С., Инкер Л.А. Скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия для выявления и определения стадии острой и хронической болезни почек у взрослых: систематический обзор. *ДЖАМА*. 2015;313(8): 837-846.
 51. Коменда П., Фергюсон Т.В., Макдональд К. и др. Экономическая эффективность первичного скрининга ХБП: систематический обзор. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):789-797.
 52. Ван дер Тол А., Ван Бизен В., Де Гроот Г. и др. Следует ли рекомендовать скрининг почечных маркеров работающему населению? *Инт Урол Нефрол*. 2014;46(8):1601-1608.
 53. Мобер В.А.; от имени Целевой группы профилактических служб США. Скрининг хронической болезни почек: рекомендация Целевой группы профилактической службы США. *Энн, интерн, мед*. 2012;157:567-570.
 54. Касим А., Хопкинс Р.Х.Дж., Свит Д.Э., Старки М., Шекеде П.; Комитет по клиническим рекомендациям Американского колледжа врачей. Скрининг, мониторинг и лечение хронической болезни почек 1-3 стадии: руководство по клинической практике Американского колледжа врачей. *Энн, интерн, мед*. 2013; 159(12):835-847.
 55. Харрис С.Б., Ланк К.Н. Рекомендации Канадской диабетической ассоциации. Рекомендации 2003 года по профилактике и лечению диабета и связанных с ним сердечно-сосудистых факторов риска. *Знаменитый врач Кан*. 2004;30:425-433.
 56. Национальный сотруднический центр хронических состояний. *Диабет 2 типа: национальное клиническое руководство по ведению пациентов в учреждениях первичной и вторичной помощи (обновление)*. Лондон: Королевский колледж врачей; 2008.
 57. Нагдебайн А., Дин Дж., Стивенс Р. и др. Диагностическая точность тест-полосок для мочи при скрининге микроальбуминурии при диабете 2 типа: когортное исследование в сфере первичной медико-санитарной помощи. *Фам Практика*. 2013; 30(2):142-152.
 58. Эвалд Б., Аттис Дж. Какой тест позволяет выявить микроальбуминурию у пациентов с диабетом? Систематический обзор. *Ауст Фам Врач* 2004;33(7):565-567.
 59. Ву Х.М., Пэн Ю.С., Чан К.К. и др. Диагностическая эффективность случайных образцов мочи с использованием концентрации альбумина в сравнении с соотношением альбумина и креатинина для скрининга микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом: систематический обзор и метаанализ. *JAMA Стажер Мед*. 2014;174(7):1106-1115.
 60. Фрейзер С.Д., Родригес П.Дж., Макинтайр, Н.Дж., и др. Оценка протеинурии у больных хронической болезнью почек 3 стадии: альбуминурия и неальбуминовая протеинурия. *ПЛОС Один*. 2014;9(5):e008261.
 61. Бёрд Дж.М., Оуэн Р.Г., Д'Са С. и др. Рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы, 2011. *Br J Haematol*. 2011;154:32-75.
 62. Санчоравала В. Амилондоз легких цепей (AL): диагностика и лечение. *Клин Дж Ам Сок Нефрол*. 2006;1(6):1331-1341.
 63. Санд Ф., Нага Пиван Кулар Девек П., Масандракар Л., Халил Дж.А. Протеинурия, вызванная физической нагрузкой? *Дней Фам Практика*. 2012;51:23-26.
 64. Беллаччери Г., Савица В., Сантаре Д. Изменения в почках во время физических упражнений. *Дж Рен Нутр* 2008; 18: 188-194.
 65. Портманс Дж.Р., Рампавер Л., Вольфс Дж.К. Экскреция белка почками после физической нагрузки у человека. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989;58(5):476-480.
 66. Робинсон Э.С., Фишер Н.Д., Форман Дж.П., Курхан Г.К. Физическая активность и альбуминурия. *Am J Epidemiol*. 2010;171:515-521.
 67. Лазаревич Г., Аппи С., Влахович П. и др. Влияние аэробных упражнений на микроальбуминурию и ферментурию у пациентов с диабетом 2 типа. *Рен Фейл*. 2007;29:199-205.
 68. Кларк Б., Фрогг С.Дж., Краус Э. и др. Исследование функций почек. В: *Николс Дж. Х., изд. Руководство по практической лабораторной медицине. Доказательная практика тестирования на месте оказания медицинской помощи*. Вашингтон, округ Колумбия: Американская ассоциация прессы по клинической медицине; 2005: 126-134.



См. обзоры, статистику и профили авторов этой публикации по адресу: <https://www.researchgate.net/publication/271956327>

Оценка тестов на месте оказания медицинской помощи для выявления микроальбуминурии у пациентов с диабетом

Статья: Официальный журнал Южно-Африканский журнал семейной практической медицинской помощи - Август 2014 г.
DOI: 10.1080/25765284.2014.10874189

цитировано
7

читают
885

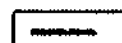
3 автора, включая:



Мервин Ллойд
Университет Свободного государства
ОПЫТ ПУБЛИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ



Alexander M. Kuyin
Университет Свободного государства
ОПЫТ ПУБЛИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ



Авторы на авторе этой публикации также работают над этими связанными проектами:



По данному контенту нет возможности проверить проект

Оценка тестов на месте оказания медицинской помощи для выявления микроальбуминурии у больных сахарным диабетом

Ллойд ММ, МБЧБ, FCFP, MMed (Химический путь), FCPATH

Химический патолог, кафедра химической патологии, Университет Свободного штата

Куил Дж, МБЧБ, бакалавр с отличием, FCPATH

Химический патолог, кафедра химической патологии, Университет Свободного штата

Ван Яарсвелд Х, магистр, доктор философии

Ученый-медик, кафедра химической патологии, Университет Фри-Стейт

Корреспонденция: Мариана Ллойд, электронная почта: 2005174913@ufs4life.ac.za

Ключевые слова: микроальбуминурия, тестирование на месте, НетоСие, Клинитек, экскреция альбумина с мочой

Абстрактный

Фон: Микроальбуминурия, наличие низкого уровня альбумина в моче, указывает на поражение почек и считается фактором риска прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые международные научные организации рекомендуют проводить скрининг на микроальбуминурию. Тестирование микроальбуминурии на месте оказания медицинской помощи (РОСТ) позволяет немедленно выявить риск и контролировать эффект лечения. В этом исследовании два инструмента РОСТ были оценены как методы скрининга микроальбуминурии.

Метод: Точечные образцы мочи пациентов с диабетом были проанализированы с помощью количественного НетоСие, анализатора альбумина мочи ($n = 245$) и полуколичественный анализатор Clinitek, шуп для измерения микроальбумина в моче ($n = 204$). Эти результаты сравнивали с соответствующими данными для лабораторно определенного альбумина (нефелометрия), креатинина (модифицированный Яффе) и отношения альбумина к креатинину (ACR).

Полученные результаты: Линейный регрессионный анализ продемонстрировал хорошую корреляцию для НетоСие, альбумин мочи с лабораторно определенной концентрацией альбумина ($y = 0,8557x + 0,2487$, $r = 0,97$). Чувствительность НетоСие и Клинитек Системы РОСТ составили 79,6% и 83,8%, а специфичность 97,1% и 93,8% соответственно. Положительные и отрицательные прогностические значения НетоСие составили 95,6% и 85,8%, а Клинитек составил 88,6% и 91,0%. Повторяемость обоих инструментов была превосходной. Оба инструмента просты в использовании и более экономичны, чем лабораторные методы анализа альбумина и ACR.

Заключение: Оба НетоСие и Клинитек Системы РОСТ микроальбумина для выявления альбуминурии просты в использовании, недороги и достаточно точны в качестве метода скрининга. Хотя НетоСие Система РОСТ измеряет только концентрацию альбумина в моче, ее чувствительность и специфичность сравнимы с таковыми у Clinitek Система ОКТ, определяющая ACR.

© Первую рецензию. (Отправлено: 26 июля 2010 г., принято: 20 декабря 2010 г.). © САФП

Практика семейной жизни Южной Африки 2011;33(2):281-286

Введение

Профилактика хронических заболеваний является одним из важнейших краеугольных камней первичной медико-санитарной помощи. Скрининг микроальбуминурии имеет важное значение в первичной медико-санитарной помощи, поскольку микроальбуминурия является самым ранним проявлением нефропатии и независимым маркером повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом.¹а также пациенты, не страдающие диабетом. Наличие микроальбуминурии служит сигналом для скрининга сосудистых заболеваний, а также агрессивного вмешательства с целью снижения всех сердечно-сосудистых факторов риска. Раннее выявление микроальбуминурии имеет решающее значение, поскольку оптимальное лечение этих пациентов может замедлить развитие и прогрессирование стойкой альбуминурии (явной нефропатии) и снизить сердечно-сосудистые риски.¹

Микроальбуминурия — это стойкое повышенное выделение альбумина с мочой выше референтного диапазона для здоровых людей, не страдающих диабетом, но в концентрации, которая обычно не выявляется с помощью грубых клинических тестов, таких как тест-полоски, предназначенные для измерения общего белка в моче. Ориентиром для альбуминурии остается точный сбор проб мочи за определенное время или за 24 часа, но это обременительно для пациента, а процедура, которую сложно эффективно контролировать. Это связано с тем, что моча часто собирается чрезмерно или недостаточно с последующим завышением или недооценкой альбумина. Поскольку экскреция креатинина с мочой практически постоянна в течение 24 часов, измерение соотношения альбумин-креатинин (ACR) позволяет корректировать колебания концентрации в моче.

Таблица 1: Диагностические пороги экскреции альбумина с мочой.^{1,2}

Категория	Альбумин суточной мочи (мг/24 часа)	Альбумин в ночной/запланированной моче (мкг/млн)	Точечная моча	
			Альбумин мочи (мг/л)	ACR (мг/ммоль)
Нормальный	< 30	< 20	< 20	< 3,4
Микроальбуминурия	30-299	20-199	20-199	3,4-33,9
Макроальбуминурия	> 300	> 200	> 200	> 34,0

a = два из трех образцов мочи, собранных в течение периода от трех до шести месяцев, должны быть аномальными, прежде чем диагностировать микроальбуминурию, b = соотношение альбумина и креатинина

Оценка факторов сердечно-сосудистого риска и поражения почек является распространенной задачей в общей практике. В условиях клиники скрининг должен быть простым и экономически эффективным с приемлемой точностью. Растет спрос на тесты на альбумин в моче, которые подходят для тестирования на месте оказания медицинской помощи (РОСТ). Преимуществом ЧОКТ для выявления микроальбуминурии являются быстрые результаты и, следовательно, немедленная мотивация пациента к изменению образа жизни, а также возможность раннего вмешательства с целью отсрочить начало явной нефропатии и снизить сердечно-сосудистые риски. В этом исследовании мы оцениваем два инструмента РОСТ, которые в настоящее время доступны для обнаружения альбуминурии: НемоСусе.®анализатор альбумина мочи и Клинитек®полоски реагента микроальбумина,

Метод

Образцы мочи

Для рутинного анализа альбуминурии использовались точечные образцы мочи пациентов с диабетом, полученные в Национальной лабораторной службе здравоохранения (NHLS) Университетской больницы в Блумфонтейне. Образцы были получены в период с июля 2007 г. по август 2008 г. Количество образцов, проанализированных с помощью приборов РОСТ, зависело от наличия реагентов для соответствующих приборов РОСТ на тот момент. Исследование было одобрено комитетом по этике факультета медицинских наук Университета Свободного государства.

Обработка образцов

Все полученные образцы хранились при 4-С до анализа. Анализ проводился в течение 48 часов с момента получения образцов. Мутные образцы центрифугировали, и перед анализом всем образцам давали нагреться до комнатной температуры. Образцы мочи сначала проверяли на наличие белков с помощью стандартной реагентной полоски для белков мочи Bayer Diagnostics (Siemens) Multistix. Все образцы, прошедшие скрининг на протеинурию с результатами 3+ (соответствующие содержанию белков в моче > 3,0 г/л) или выше по шкале, были исключены из исследования.

Лабораторный метод альбумина и креатинина мочи

- Концентрация креатинина в моче (ммоль/л) измерялась на приборе Beckman-Coulter LX20.®(модифицированный метод Яффе).

- Концентрацию альбумина в моче (мг/л) измеряли на приборе Dade Behring BN Prospec.®Нефелометр (иммунонефелометрия).
- ACR рассчитывали и выражали в мг альбумина/ммоль креатинина.

РОСТ метод анализа альбумина и креатинина мочи

Все образцы мочи были проанализированы в соответствии с инструкциями производителя с помощью НемоСусе.®201 альбумин мочи (НемоСусе®, Энгельхольм, Швеция) Система РОСТ и Clinitek®полоски с реагентами на микроальбумин в моче, считанные Clinitek®фотометр для определения биохимического анализа мочи (Siemens®Medical Solutions Diagnostics (панель Bayer)).

ГемоКью®Анализатор альбумина мочи 201 представляет собой систему РОСТ, которая количественно измеряет альбумин мочи с использованием специально разработанных микрокувет, которые проводят иммунохимическую реакцию антиген-антитело с использованием античеловеческих антител, специфичных для человеческого альбумина. Эта реакция образует комплексы агглютинации, которые создают мутность, которую считывает НемоСусе.®фотометр альбумин 201. Мутность пропорциональна концентрации альбумина в моче. Объем образца составляет 18 мкл, результаты отображаются в течение 90 секунд. ГемоКью®Диапазон измерения альбумина 201 составляет 5-150 мг/л. Чтобы получить результаты выше 150 мг/л, образцы можно разбавить изотоническим раствором хлорида натрия, а результаты вручную умножить на коэффициент разбавления.⁴

Клинитек®Полоски с реагентами для микроальбумина в моче содержат две области с реагентами для определения альбумина и креатинина в моче соответственно. Полуколичественные результаты считывает специалист Clinitek.®статус отражательного фотометра, и результаты выражаются в течение 60 секунд как ACR в мг/ммоль. ACR определяется прибором посредством фотометрии, а не просто вычислением полуколичественных значений, присвоенных альбумину и креатинину. Результаты выражаются как «нормальные» (ACR < 3,4 мг/ммоль), «ненормальные» (ACR 3,4–33,9 мг/ммоль) и «высокие отклонения» (ACR > 33,9 мг/ммоль).⁵

Контроль качества

Отделение химической патологии NHLS участвует в схеме внешнего обеспечения качества (EQAS) для анализируемых веществ креатинина и альбумина в моче и осуществляет ежедневную программу внутреннего контроля качества. Показатели за период исследования находились в пределах допустимого. Воспроизводимость НемоСюэ Систему РОСТ оценивали путем анализа двух уровней контрольного материала в каждой партии образцов. Был рассчитан общий коэффициент вариации (CV). Повторяемость Clinitek Систему РОСТ микроальбумина оценивали путем многократного анализа образцов мочи с различными концентрациями альбумина и креатинина и сравнения полуколичественных результатов. Линейность, пределы обнаружения и диапазон регистрации обоих приборов РОСТ для определения альбумина мочи были подтверждены путем серийных разведений 20% исходного раствора человеческого альбумина с 0,9% хлорида натрия. Концентрацию разведений подтверждали лабораторным нефелометрическим методом.

Анализ данных

Все данные были зафиксированы в таблицах Excel. Нормой считали концентрацию альбумина в моче менее 20 мг/л или креатинина менее 3,4 мг/ммоль, при микроальбуминурии определяли концентрацию 20-199 мг/л или креатинина 3,4-33,9 мг/ммоль. Два результата РОСТ сравнивались с лабораторно измеренными концентрациями альбумина и креатинина, а корреляция с количественными значениями проводилась с помощью линейной регрессии и графиков Бланда-Альтмана. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность и коэффициенты правдоподобия для каждой системы РОСТ были рассчитаны в сравнении с лабораторным методом.

Полученные результаты

ГемоКьюэсистема РОСТ

Двести сорок пять образцов мочи были протестированы на НемоСюэ.э.анализатор альбумина мочи (диапазон измерения: 5-150 мг/л):

- Сорок три образца (43) протестированы на содержание < 5 мг/л.
- Сто девяносто один образец (191) протестирован 5-150 мг/л.
- Одиннадцать образцов (11) протестированы > 150 мг/л.

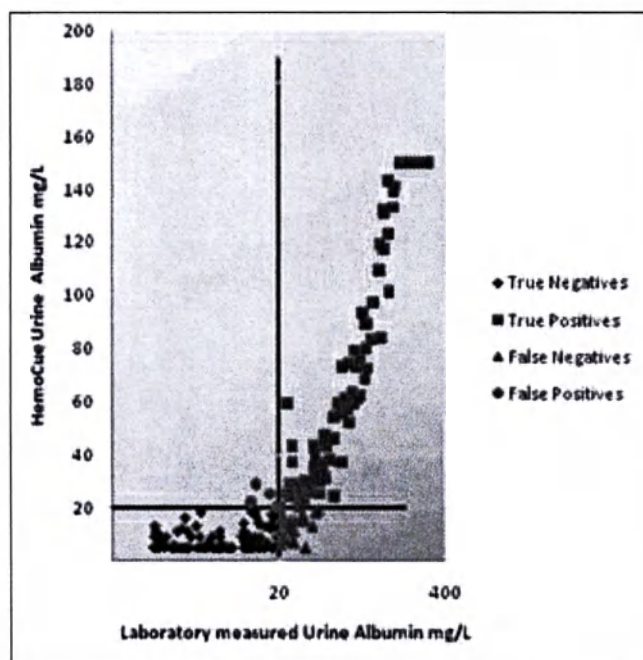


Рисунок 1. ГемоКьюэАльбумин мочи по сравнению с альбумином лабораторной мочи в мг/л

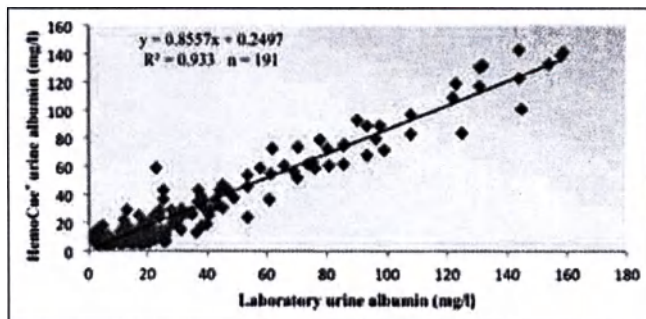
Таблица II и рисунок 1 иллюстрируют результаты НемоСюэ.э альбумин в моче по сравнению с лабораторно определенной концентрацией альбумина при пороговом значении 20 мг/л для микроальбуминурии. Чувствительность НемоСюэ.э.тест составил 79,6%, а специфичность 97,1%. Было 4,4% ложноположительных и 14,2% ложноотрицательных результатов. Однако следует отметить, что большинство образцов, которые дали ложноотрицательный результат с помощью НемоСюэ.э.Метод имел лабораторную концентрацию альбумина чуть выше порогового значения 20 мг/л.

Была адекватная корреляция между НемоСюэ.э и лабораторное количественное определение альбумина в моче (см. рисунок 2) с коэффициентом корреляции 0,97 и отсутствием значимой постоянной систематической ошибки (пересечение) 0,25 (95% доверительный интервал 1,4-1,9). Лабораторный метод дал несколько более высокие значения при высоких концентрациях альбумина в моче (см. рисунок 3) с пропорциональным отклонением (наклоном) 0,86 (95% доверительный интервал 0,82-0,89).

Для каждой партии образцов анализировали два уровня контрольного материала на НемоСюэ.э.Система РОСТ как часть внутреннего контроля качества. Общий CV составил 13,1% при 27 мг/л (n = 16) и 6,4% при 86 мг/л (n = 17).

Таблица II: Распределение альбумина в моче, анализируемое с помощью НемоСюэ.э.Метод ПОСТ и лабораторные методы с пороговым значением микроальбуминурии 20 мг/л.

	Лабораторный альбумин < 20 мг/л, микроальбуминурия отрицательная	Лабораторный альбумин ≥ 20 мг/л, микроальбуминурия положительная	Общий
ГемоКьюэальбумин < 20 мг/л	Истинные негативы 133 (85,8%)	Ложноотрицательные результаты 22 (14,2%)	155
ГемоКьюэальбумин ≥ 20 мг/л	Ложные срабатывания 4 (4,4%)	Настоящие позитивы 86 (95,6%)	90
Общий	137	108	245



Фигура 2: Корреляция между концентрациями альбумина в моче, измеренными в лаборатории (BN ProSpec нефелометр) и HemoCue POC-методы

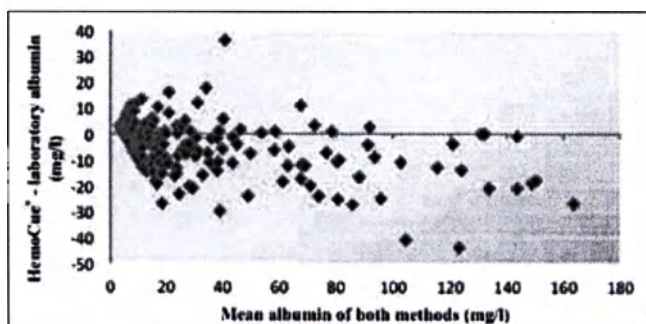


Рисунок 3: График смещения Бланда-Альмана, показывающий корреляцию между альбумином мочи, проанализированным с помощью HemoCue и что проанализировано лабораторным методом

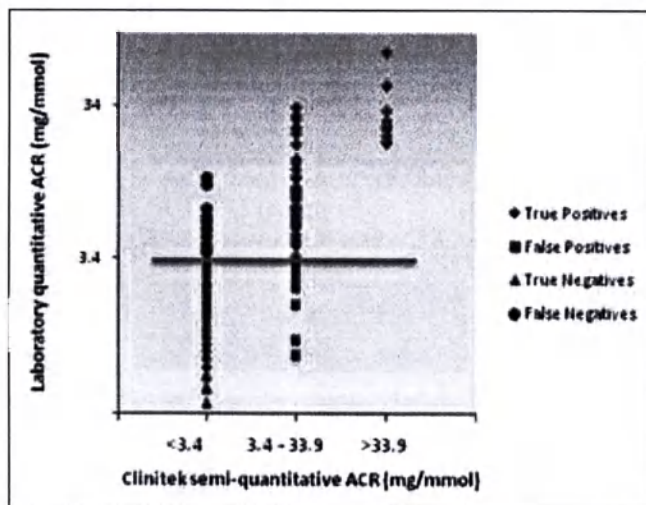


Рисунок 4: Лабораторное количественное соотношение альбумина к креатинину (ACR) по сравнению с клинитеком полуквантитативный ACR (мг/ммоль)

Таблица III: Распределение альбумина в моче, измеренное полуквантитативно с помощью Clinitek. Система РОСТ микроальбумина по сравнению с количественным лабораторным методом с использованием порогового значения соотношения альбумина к креатинину 3,4 мг/ммоль.

	Лаборатория ACR < 3,4 мг/ммоль микроальбуминурия отрицательная	Лабораторный ACR ≥ 3,4 мг/ммоль микроальбуминурия положительная	Общий	Лабораторное значение ACR (диапазон) в мг/ммоль
«Клинитек» ACR «нормальный»	Истинные негативы 122 (91,0%)	Ложноотрицательные результаты 12 (9,0%)	134	1,62 (0,25-11,39)
«Клинитек» ACR «ненормальный»	Ложные срабатывания 8 (11,4%)	Настоящие позитивы 62 (88,6%)	70	9,47 (0,78-32,81)
Общий	130	74	204	

a = Клинитек: Отношения альбумина к креатинину полуквантитативно выражаются как «нормальные», «ненормальные» или «высокие аномальные», что коррелирует с соответствующими соотношениями альбумина и креатинина < 3,4, 3,4-33,9 и > 33,9 мг/ммоль, b = альбумин-соотношение креатинина

Клинитек система РОСТ микроальбумина

Двести четыре образца мочи были проанализированы клиникой

«Клинитек». Система РОСТ для измерения уровня микроальбумина в моче:

- Сто тридцать четыре образца (134) оказались нормальными (ACR < 3,4 мг/ммоль).
- Шестьдесят образцов (60) оказались ненормальными (ACR 3,4-33,9 мг/ммоль).
- Десять образцов (10) имели высокий уровень аномалий (ACR > 33,9 мг/ммоль).

Рисунок 4 и Таблица III иллюстрируют результаты Clinitek. ACR микроальбумина по сравнению с количественным лабораторным ACR при пороговом уровне 3,4 мг/ммоль для микроальбуминурии. Чувствительность и специфичность Clinitek микроальбуминовой системы РОСТ составили соответственно 83,8% и 93,8% с ложноположительными и ложноотрицательными результатами 11,4% и 9,0% соответственно.

Повторяемость Clinitek Индикаторную полоску микроальбумина оценивали с использованием образцов мочи пациентов с различными концентрациями альбумина и креатинина, а также положительными и отрицательными ACR. Клинитек Индикаторный индикатор микроальбумина показал превосходную повторяемость (n = 10) на различных уровнях полуколичественных концентраций альбумина и креатинина, а также ACR.

Обсуждение

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что выявление и лечение микроальбуминурии у пациентов с диабетом важно для выявления пациентов с повышенным риском как микро-, так и макрососудистых заболеваний, а также для предотвращения или замедления прогрессирования повреждения сосудов.^{1,2} ПОКТ микроальбуминурии позволяет немедленно выявить риск и контролировать эффект лечения. Целью данного исследования было оценить два новых офисных метода оценки экскреции альбумина с мочой.

ГемоКью Альбумин 201 – метод ПОКТ для количественного определения альбумина в моче (диапазон измерения 5–50 мг/л) иммунохимическим методом.

Линейный регрессионный анализ продемонстрировал хорошую корреляцию в диапазоне 5–150 мг/л для НемоСие.® системе ($y = 0,8557x + 0,2497y$, $r = 0,97$), особенно с учетом того, что в настоящее время не существует международного калибратора альбумина мочи. Также наблюдалась хорошая корреляция между НемоСие.® и лабораторная концентрация альбумина (см. рисунок 2), причем результаты лабораторного альбумина немного выше, чем у НемоСие.® (см. рисунок 3). Диагностическая точность двух систем РОСТ по сравнению с нашими лабораторными методами показана в Таблице IV.

Таблица IV. Диагностическая точность двух систем ПОКТ при микроальбуминурии по сравнению с лабораторными методами

	ГемоКью.® моча альбумин	Клинитек.® моча альбумин
Чувствительность % (95% ДИ)	79,6 (70,6)	83,8 (73,0–91,0)
Специфичность % (95% ДИ)	97,1 (92,2–99,1)	93,8 (87,8–97,1)
аППВ% (95% ДИ)	95,6 (88,4–98,6)	88,6 (78,2–94,6)
аЧПС% (95% ДИ)	85,8 (79,1–90,7)	91,0 (84,6–95,1)

а = положительная прогностическая ценность; б = отрицательная прогностическая ценность

ГемоКью.® Система РОСТ с альбумином мочи считается простой, очень удобной в использовании и дает быстрые результаты (в течение двух минут). Стоимость одного теста выгодно отличается от стоимости лабораторного определения альбумина. С этой системой можно использовать как точечные, так и рассчитанные по времени образцы мочи. Этот анализатор количественно измеряет альбумин в моче, что позволяет принимать клинические решения и наблюдать за пациентами. На сегодняшний день это единственная на рынке система РОСТ для определения альбумина мочи, которая дает количественные результаты. Гемоглобин, миоглобин и большинство других препаратов не влияют на интерпретацию этого теста. Хотя прибор дает количественные результаты, он не корректирует концентрацию альбумина на креатинин, и могут быть получены ложные высокие или низкие значения для сильно концентрированных или разбавленных точечных образцов мочи. Еще один недостаток НемоСие.® Особенностью системы РОСТ является то, что ее диапазон измерения составляет всего 5–150 мг/л. Это означает, что образцы с концентрацией альбумина выше 150 мг/л следует разводить физиологическим раствором, что требует много времени и может оказаться затруднительным для неопытного медицинского работника в условиях офиса или клиники. ГемоКью.® Анализатор альбумина мочи может использоваться только для анализа концентрации альбумина в моче и является довольно дорогостоящим инструментом. Другие факторы, которые необходимо принять во внимание, заключаются в том, что НемоСие.® реагент необходимо хранить в холодильнике, а визуально мутные образцы следует анализировать только после центрифугирования, что может оказаться затруднительным в условиях клиники.

Клинитек.® Полуколичественный тест на микроальбуминовые тест-полоски на альбумин и креатинин путем измерения изменений цвета полосок с помощью Clinitek.® фотометр отражения статуса, который рассчитывает ACR с учетом изменения концентрации мочи. Полуколичественный клинитек.® Результаты измерения альбумина и креатинина в моче на микроальбумин хорошо коррелируют с количественными результатами лабораторного метода. Этот щуп для измерения мочи прост в использовании и позволяет быстро получить результаты. Клинитек.® Статусный фотометр — это многоцелевой анализатор, который также может считывать данные Multistix.® стандартные тест-полоски для мочи, а также кассеты ВХГЧ. Это экономически эффективный тест по сравнению с лабораторно определяемым ACR. Хотя результаты, полученные с помощью этой системы, являются полуколичественными, в альбумин вносят поправку на креатинин, устраняя влияние колебаний концентрации мочи. Полоски с реагентами для этого теста имеют длительный срок хранения, и их следует хранить только в сухом и прохладном месте. Охлаждение не требуется. Измерительные щупы просты в использовании, а инструкции приведены на сайте Clinitek.® Анализатор состояния понятен и прост в использовании, но система зависит от оператора. Важно прочитать показания креатинина на щупе ровно через 60 секунд после погружения щупа в пробу. Подушечка креатинина может продолжать менять цвет через 60 секунд, а неправильное время может привести к тому, что креатинин и полученный в результате ACR будут неправильными. В моче могут быть вещества, которые мешают интерпретации результатов. Присутствие видимого гемоглобина или миоглобина может привести к ложно завышенным результатам как для альбумина, так и для креатинина. По данным производителя, загрязнение мочи мылом, моющими средствами, антисептиками или консервантами, кроме борной кислоты, также может повлиять на результаты. Вещества, вызывающие аномальный цвет мочи (например, препараты, содержащие азокрасители, нитрофурантоин и риболавин), могут маскировать или усиливать развитие цвета на тампоне, вызывая ложноположительные или отрицательные результаты. Результаты являются лишь полуколичественными и не идеальны для последующего наблюдения за пациентами.

В целом, недостатком систем РОСТ является то, что они недостаточно чувствительны и точны для использования в диагностических целях. Сакс и др. предлагают, чтобы скрининговые тесты на микроальбуминурию были положительными у > 95% пациентов с микроальбуминурией и что положительные тесты должны быть подтверждены анализами в аккредитованной лаборатории. Сакс и др. также рекомендуют, чтобы аналитический CV методов, используемых для измерения микроальбуминурии, составлял < 15%. В этом исследовании НемоСие.® Система РОСТ с альбумином мочи соответствует предложенным спецификациям, но важно учитывать, что НемоСие.® Прибор РОСТ измеряет только концентрацию альбумина и не вносит поправку на креатинин в случайно выбранном образце мочи.

Результаты этого исследования коррелируют с результатами ранее опубликованных исследований, которые показывают хорошую корреляцию между НетоСием концентрацию альбумина, определенную нефелометрически. Сарафидис и др. обнаружили чувствительность 92%, специфичность 98%, положительную прогностическую ценность (PPV) 92% и отрицательную прогностическую ценность (NPV) 98% по сравнению с иммунотурбидиметрическим методом у пациентов с различными факторами риска развития хронической почечной болезни и сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании чувствительность НетоСием была немного ниже (78,8%), но с аналогичной специфичностью и прогностической ценностью.

В этом исследовании эффективность ClinitekТест на микроальбумин был аналогичен или лучше, чем сообщалось в ранее опубликованных исследованиях. Ле Флех и др. обнаружили чувствительность 79%, специфичность 81%, PPV 46% и NPV 95% у пациентов с диабетом. Уайльд и др. обнаружили, что чувствительность для беременных пациентов варьируется от 19 до 59%, а специфичность от 45,4 до 84,2%, с чувствительностью 52,4% и специфичностью 97,6% в когорте сообщества. Различия в различных исследованиях, вероятно, являются результатом различных популяций пациентов, а также включения или исключения образцов с макроальбуминурией. Результаты этого исследования на пациентах с диабетом подтверждают данные других исследователей, а именно, что ClinitekЦенный тест на микроальбумин особенно важен для подтверждения отсутствия микроальбуминурии в образцах мочи (ЧПС в этом исследовании составил 91,0%).

Возможным ограничением этого исследования является то, что оно проводилось в лабораторных условиях, и все анализы проводил один человек. В клинических условиях системы РОСТ, скорее всего, будут использовать разные люди, и разница в результатах может возникнуть, если не со всеми образцами обращаться одинаково или не использовать их в соответствии с рекомендациями производителей. Наши образцы мочи были центрифугированы перед анализом, что невозможно в условиях клиники, и это может повлиять на результаты.

В заключение, как НетоСием Клинитека

Системы РОСТ микроальбумина просты в использовании, недороги и достаточно точны в качестве методов скрининга. Хотя НетоСием тест измеряет только концентрацию альбумина, его чувствительность и специфичность сравнимы с тестом Clinitek. Система РОСТ, определяющая ACR.

Благодарности

Инструменты и реагенты для ПОКТ, использованные в исследовании, были любезно предоставлены Siemens Medical Solutions и НетоСием.

Рекомендации

1. Американская диабетическая ассоциация. Нефропатия при диабете. Уход за диабетом. 2004;27(Приложение 1):S79-S83.
2. Зинкевич Х.А., Фидлер В., Диркс Г.Ф. и др. Экскреция альбумина с мочой предсказывает сердечно-сосудистую и несердечно-сосудистую смертность среди населения в целом. Тираж. 2002;106(17):1777-1782.
3. Де Йонг П.Е., Курзан Г.К. Скрининг, мониторинг и лечение альбуминурии: перспективы общественного здравоохранения. J Am Soc Nephrol. 2006;17:2120-2126.
4. Гемелюк А.В., Энгельгольц, Шавция. Гемелюк Система Альбумин 201 с НетоСием микроцветы. Вкладыш в упаковку. 2004 г.
5. Bayer Healthcare LLC, Элихарт, Индиана, США. Квантитативные реактивные палочки для определения альбумина в моче и крестинно в моче. Вкладыш в упаковку. 2006 г.
6. Сикс Д.Е., Брукс Д.Е., Гольдштейн Д.С. и др. Рекомендации и рекомендации по проведению лабораторных исследований в диагностике и лечении сахарного диабета. Клини Chem. 2002;48(3):436-472.
7. Феллерс Дж., Хансенсон Дж., Валу С., Ларсон А. НетоСием тест на месте оказания медицинской помощи выявляет тесную связь с различными, пороговыми с помощью большого нефелометра. Уход за диабетом. 2006;29(2):422-426.
8. Сарафидис П.А., Риле Дж., Богович З., Баста З. и др. Сравнительная оценка различных методов скрининга микроальбуминурии. J Dialy Нephrol. 2008;28:324-349.
9. Ле Флех Ж.П., Марре М., Родье М., Пасса П.Х. Интерес Клинитекамикроальбумин в скрининге микроальбуминурии: результаты многоцентрового исследования у 302 больных сахарным диабетом. Метаб. диабета. 2001;27:36-39.
10. Уайльд Х.М., Бенис Д., Ларсон К.А. и др. Оценка тест-палочек Bayer для анализа мочи на микроальбуминурию. Клиника Химика Акта. 2008;393:110-113.

**Протокол исследования стабильности
медицинского изделия для диагностики *in vitro***

**Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в
образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit
(Immunofluorescence Assay))**

1 Цель

Стабильность изделия – это его способность сохранять свои физические, химические, биологические и микробиологические свойства. Исследование стабильности медицинского изделия для диагностики *in vitro* -Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) было подготовлено и проведено в полном соответствии со стандартом EN ISO 23640:2015/ISO 23640:2011. Целью данного исследования стабильности была оценка стабильности медицинского изделия Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)). Путем проведения исследований стабильности в режиме реального времени, стабильности при транспортировке и стабильности после вскрытия возможно получить сведения для того, чтобы: 1) определить стандарт контроля качества, 2) подтвердить срок годности, 3) подобрать упаковку и определить условия хранения, и 4) определить стабильность после вскрытия упаковки (пакетика из фольги).

2 Предполагаемые условия хранения

На основании результатов наших предыдущих исследований и передового опыта в сфере реагентов для иммунофлуоресцентного анализа мы предполагаем, что кассету для анализа следует хранить при температуре от 4 до 30°C в закрытой упаковке (пакетике из алюминиевой фольги). Поскольку кассета для анализа упакована в герметичный пакетик из алюминиевой фольги с осушителем, не требуется рассматривать влияние влажности на стабильность в режиме реального времени и стабильность при транспортировке.

3 Материалы испытания

3.1 Реагент

Наименование: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина

(mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Описание: 25 тестов в коробке

Назначение:

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения *in vitro* микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен только для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (ПУ №РЗН 2020/12609).

Реагенты для исследования стабильности в режиме реального времени

Для исследования стабильности в режиме реального времени понадобились три серии кассет для анализа. Ниже приведена информация о реагентах (Таблица 1).

Таблица 1 - Информация о реагентах для исследования стабильности в режиме реального времени

Номер серии	Дата изготовления
YMA18001 W	10.06.2018
YMA18002 W	23.06.2018
YMA18003 W	14.06.2018

3.2 Реагенты для исследования стабильности после вскрытия

Для исследования стабильности после вскрытия понадобилась одна серия кассет для анализа. Ниже приведена информация о реагентах (Таблица 2).

Таблица 2 - Информация о реагентах для исследования стабильности после вскрытия

Номер серии	Дата изготовления
YMA18001W	10.06.2018

3.3 Реагенты для исследования стабильности при транспортировке

Для исследования стабильности при транспортировке понадобилась одна серия кассет для

анализа. Ниже приведена информация о реагентах (Таблица 3).

Таблица 3 Информация о реагентах для исследования стабильности при транспортировке

Номер серии	Дата изготовления
YMA18001W	10.06.2018

Заявленные характеристики, подлежащие проверке

- a. Внешний вид: Внешняя упаковочная коробка и пакетик из алюминиевой фольги должны быть в полной сохранности и не иметь повреждений. Тест-полоска должна быть аккуратной и ровной, не иметь неровностей, повреждений или загрязнений. Материал должен быть прочно закреплен.
- b. Ширина полоски: $4,00 \text{ мм} \pm 0,80 \text{ мм}$.
- c. Скорость потока при хроматографии: $\geq 10 \text{ мм/мин}$.
- d. Аналитическая чувствительность (порог чувствительности): $\leq 10,0 \text{ мг/л}$.
- e. Линейный диапазон: $10 - 200 \text{ мг/л}$, $r \geq 0,990$.
- f. Точность: относительное отклонение концентрации эталона предприятия $\leq 20\%$.
- g. Внутрисерийная точность: $\leq 10\%$.

4 Методы исследования стабильности

4.1 Исследование стабильности в режиме реального времени

Отобрать три последовательные серии изделий, хранить их при комнатной температуре и провести выборочные испытания во время 1, 7, 13, 19 и 25 месяца. Результаты испытаний должны соответствовать заявленным характеристикам.

4.2 Исследование стабильности после вскрытия

Взять одну серию изделий, вскрыть и провести выборочные испытания через 30, 60 и 90 минут. Результаты испытаний должны соответствовать заявленным характеристикам.

4.3 Исследование стабильности при транспортировке

Взять одну серию изделий и хранить их в термостатическом встряхивателе, провести выборочные испытания через 7 и 14 дней при температуре 37°C . Результаты испытаний должны соответствовать заявленным характеристикам.

5 Результаты исследования стабильности

5.1 Исследование стабильности в режиме реального времени

Мы отобрали три серии кассет для анализа для исследования стабильности в режиме реального времени. Кассеты были помещены в предполагаемые условия хранения (от 4 до 30°C, в герметичном пакете из алюминиевой фольги), а затем проводились их испытания при помощи Иммунофлюоресцентного количественного анализатора Getein 1100 с интервалом в шесть месяцев до тех пор, пока не были обнаружены изделия, не соответствующие критериям. Были зафиксированы и рассчитаны следующие результаты (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты исследования стабильности в режиме реального времени

Номер серии	Время / месяце в	Внешний вид	Ширина полоски (мм)	Скорость потока при хроматографии (мм/мин)	Предел чувствительности (мг/л)	Линейный диапазон и линейный коэффициент корреляции	Точность и относительное отклонение		Внутрисерийная точность (%)	
							Эталон 1 25,3 мг/л	Эталон 2 165,9 мг/л	Контроль 1	Контроль 2
YMA18001 W	1	В полной сохранности, без повреждений	3,99	13,69	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9994$	24,7	178,4	3,7%	3,6%
							-2,4%	7,5%		
	7	В полной сохранности, без повреждений	3,98	14,03	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9984$	24,8	156,8	2,4%	3,6%
							-1,9%	-5,5%		
	13	В полной сохранности, без повреждений	3,96	13,89	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9991$	24,0	180,5	3,8%	3,6%
							-5,1%	8,8%		
	19	В полной сохранности, без повреждений	3,99	13,79	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9987$	24,9	176,0	2,3%	4,8%
							-1,5%	6,1%		
	25	В полной	3,97	14,01	10	10,0~200,0	26,3	163,5	4,3%	5,9%

		сохранности, без повреждений				мг/л, $r=0,9975$	3,8%	-1,4%		
YMA18002 W	1	В полной сохранности, без повреждений	3,93	13,73	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9984$	25,2	180,7	4,8%	5,6%
							-0,6%	8,9%		
	7	В полной сохранности, без повреждений	3,95	13,88	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9936$	23,4	160,9	5,5%	3,5%
							-7,6%	-3,0%		
	13	В полной сохранности, без повреждений	3,96	13,76	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9963$	24,2	171,9	5,2%	3,6%
							-4,5%	3,6%		
	19	В полной сохранности, без повреждений	3,98	13,80	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9952$	23,0	164,6	4,5%	3,0%
							-9,2%	-0,8%		
	25	В полной сохранности, без повреждений	3,95	13,96	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9951$	23,1	156,5	4,8%	5,6%
							-8,7%	-5,6%		
YMA18003 W	1	В полной сохранности, без повреждений	3,99	14,01	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9997$	23,3	156,6	3,9%	3,2%
							-7,9%	-5,6%		
	7	В полной сохранности, без повреждений	3,96	13,99	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9987$	26,8	159,2	4,9%	5,1%
							5,8%	-4,0%		
	13	В полной сохранности, без повреждений	3,97	13,97	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9964$	23,7	153,2	3,8%	6,7%
							-6,4%	-7,6%		
	19	В полной сохранности, без повреждений	3,98	13,96	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9959$	26,2	160,4	6,6%	4,9%
							3,5%	-3,3%		
	25	В полной сохранности, без повреждений	3,96	13,99	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9931$	27,6	180,1	6,3%	5,9%
							9,2%	8,5%		

5.2 Испытания стабильности после вскрытия

Мы отобрали одну серию кассет для анализа для исследования стабильности после вскрытия. После вскрытия пакетика из алюминиевой фольги мы проводили испытания при помощи Иммунофлюоресцентного количественного анализатора Getein 1100 с интервалом в тридцать минут до тех пор, пока не были обнаружены изделия, не соответствующие критериям. Были зафиксированы и рассчитаны следующие результаты (Таблица 5).

Таблица 5 - Результаты исследования стабильности после вскрытия

Номер партии	Время / минут	Внешний вид	Ширина полоски (мм)	Скорость хроматографии (мм/мин)	Предел обнаружения (мг/л)	Линейный диапазон и линейный коэффициент корреляции	Точность и относительное отклонение		Внутрисерийная точность (%)	
							Эталон 1	Эталон 2	Контроль 1	Контроль 2
							25,3 мг/л	165,9 мг/л		
YMA18001 W	30	В полной сохранности, без повреждений	3,97	13,91	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9989$	27,0	155,8	3,1%	5,9%
							6,8%	-6,1%		
	60	В полной сохранности, без повреждений	3,99	13,99	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9973$	24,3	160,2	2,3%	4,5%
							-4,0%	-3,4%		
	90	В полной сохранности, без повреждений	3,99	14,01	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9996$	26,0	177,4	4,4%	5,1%
							2,6%	6,9%		

5.3 Исследование стабильности при транспортировке

Мы отобрали одну серию кассет для анализа для исследования стабильности при транспортировке. В соответствии с возможными условиями транспортировки, мы поместили кассеты для анализа в условия вибрации на 7 дней / 14 дней при температуре 37°C. Характеристики были проверены при помощи Иммунофлюоресцентного количественного анализатора Getein 1100 через 7 дней и через 14 дней. Были зафиксированы и рассчитаны следующие результаты (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты исследования стабильности при транспортировке

Номер партии	Время / дни	Внешний вид	Ширина полоски (мм)	Скорость хроматографии (мм/мин)	Предел обнаружения (мг/л)	Линейный диапазон и линейный коэффициент корреляции	Точность и относительное отклонение		Внутрисерийная точность (%)	
							Эталон 1 25,3 мг/л	Эталон 2 165,9 мг/л	Контроль 1	Контроль 2
YMA18001 W	7	В полной сохранности, без повреждений	3,98	13,94	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9976$	24,6	153,9	4,3%	4,5%
							-2,6%	-7,2%		
	14	В полной сохранности, без повреждений	3,97	13,97	10	10,0~200,0 мг/л, $r=0,9983$	25,4	177,5	6,4%	5,1%
							* 0,4%	* 7,0%		

6 Заключение

В соответствии с указанными выше результатами исследования стабильности в режиме реального времени, было определено, что характеристики изделия соответствуют критериям в течение 25 месяцев. В исследовании стабильности после вскрытия изделия сохраняли стабильность в течение 90 минут. В соответствии с результатами исследования стабильности реагентов для IVD при транспортировке, моделирование условий высокой температуры (37°C) и аварии (14 дней) не повлияло на внешний вид и характеристики реагентов для IVD. Несмотря на это, для транспортировки изделий следует пользоваться услугами профессиональных транспортных компаний. Если случайное столкновение или иное воздействие во время транспортировки вызовет вскрытие пакетика из алюминиевой фольги или деформацию кассеты для анализа, не допускается использовать кассету для анализа, и такая кассета должна быть утилизирована.

В заключение подтверждаем, что срок хранения медицинского изделия для диагностики *in vitro* -Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) составил 24 месяца при хранении в герметичном пакете из алюминиевой фольги при температуре от 4 до 30 °C. Кроме того, кассету для анализа следует использовать в течение одного часа после вскрытия пакетика из фольги.

Приложение В

Исследование прозонового эффекта для медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Содержание

1 Назначение.....	3
2 Экспериментальные материалы.....	3
3 Экспериментальные образцы.....	3
4 Экспериментальные методы.....	3
5 Результаты испытания.....	3
6 Заключение.....	4

1 Назначение

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения *in vitro* микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен только для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (ПУ №РЗН 2020/12609). Для одноразового использования. Только для диагностики *in vitro*. Для профессионального применения.

Тип анализа: иммунофлуоресцентный анализ.

Целью исследования прозонавого эффекта (Hook-эффекта) была оценка ложноотрицательного феномена в результате неправильного соотношения антигена к антителу.

2 Экспериментальные материалы

Наименование: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Спецификация: 25 тестов на коробку

№ партии: YMA18001W (лот 1), YMA18002W (лот 2), YMA18003W (лот 3)

Производитель: Getein Biotech, Inc.

3 Экспериментальные образцы

Для исследования прозонавого эффекта были подготовлены 12 образцов мочи с разной концентрацией микроальбумина (Таблица 1). были протестированы в трех экземплярах с помощью набора mAlb Fast Test Kit (иммунофлуоресцентный анализ).

Таблица 1. Исследуемые образцы

№ образца	Концентрация микроальбумина	Контрольный набор реагентов
-----------	-----------------------------	-----------------------------

1	10.1	Наименование: mAlb Randox Организация-производитель: Sekisui Medical Co., Ltd. Инструмент для сопоставления: Анализатор Olympus AU5400
2	14.1	
3	17.6	
4	20.1	
5	35.5	
6	73.3	
7	143.9	
8	222.1	
9	353.3	
10	725.3	
11	1338.8	
12	1621.4	

4 Экспериментальные методы

Образцы были протестированы с помощью наборов Getein. Концентрация, когда напряжение уменьшается с увеличением теоретической концентрации, считается самой низкой концентрацией, при которой возникает эффект прозоны.

5 Результаты испытания

Таблица 2. Исследование эффекта прозоны в наборе реагентов YMA18001W

Концентрация образцов	Уровень напряжения 1 (mV)	Уровень напряжения 2 (mV)	Уровень напряжения 3 (mV)	Средняя величина напряжения (mV)
10.1	198	195	205	199,3
14.1	243	236	241	240,0
17.6	272	277	259	269,3
20.1	311	295	304	303,3
35.5	448	427	453	442,7
73.3	851	822	828	833,7
143.9	1369	1297	1433	1366,3
222.1	1965	2038	1903	1968,7
353.3	2874	2937	3056	2955,7
725.3	5512	5138	5289	5313,0
1338.8	7088	7422	7139	7216,3
1621.4	8155	8503	8006	8221,3

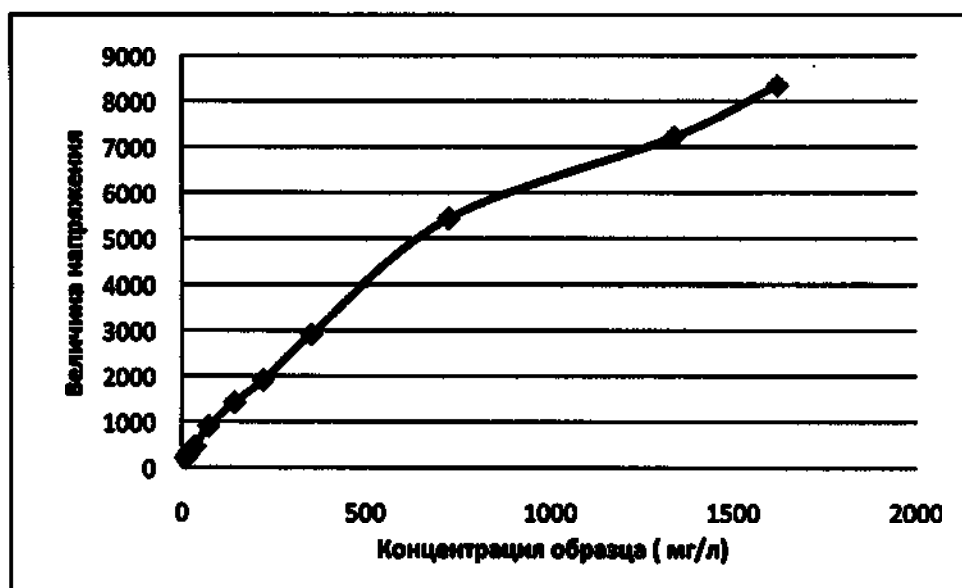


Таблица 3. Исследование эффекта прозоны в наборе реагентов YMA18002W

Концентрация образцов	Уровень напряжения 1 (mV)	Уровень напряжения 2 (mV)	Уровень напряжения 3 (mV)	Средняя величина напряжения (mV)
10,1	180	211	189	193,3
14,1	227	227	228	227,3
17,6	281	246	252	259,7
20,1	284	340	323	315,7
35,5	441	420	486	449,0
73,3	811	903	904	872,7
143,9	1383	1315	1283	1327,0
222,1	1819	1941	1964	1908,0
53,3	2881	3084	2711	2892,0
725,3	5214	5605	5202	5340,3
1338,8	6712	7645	7575	7310,7
1621,4	7651	8374	7619	7881,3

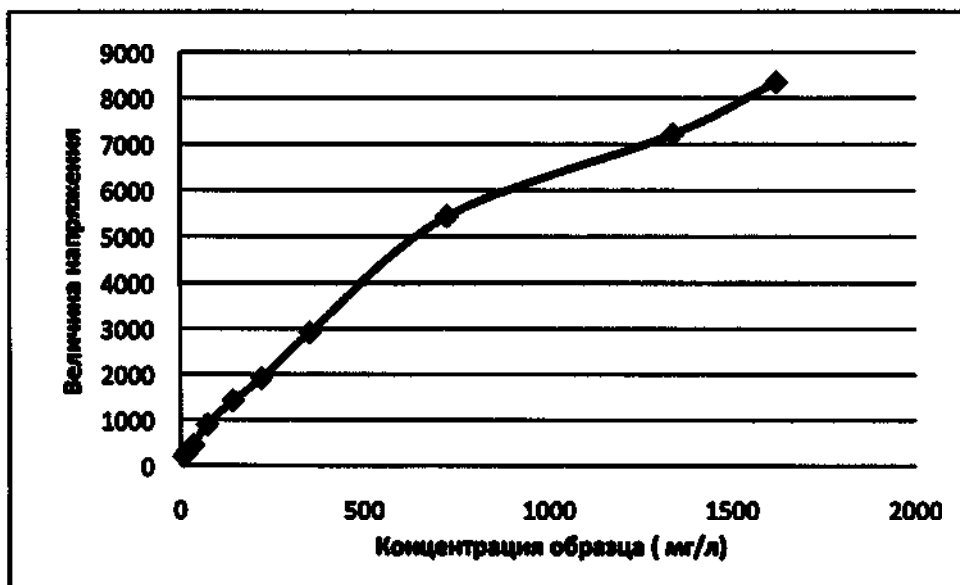
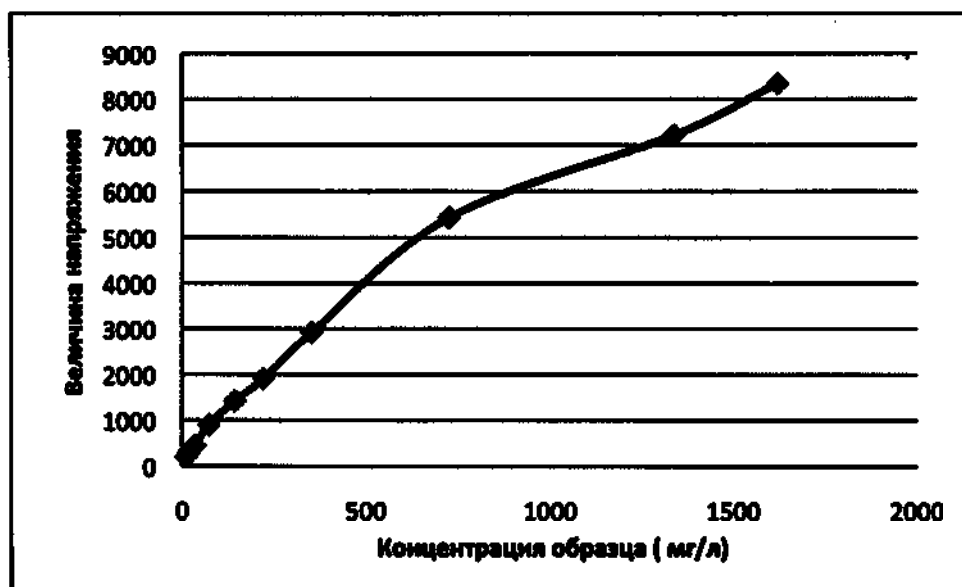


Таблица 4. Исследование эффекта прозоны в наборе реагентов партии YMA18003W

Концентрация образцов	Уровень напряжения 1 (mV)	Уровень напряжения 2 (mV)	Уровень напряжения 3 (mV)	Средняя величина напряжения (mV)
10,1	185	211	194	196,7
14,1	261	246	258	255,0
17,6	254	293	255	267,3
20,1	329	328	313	323,3
35,5	421	454	452	442,3
73,3	907	874	906	895,7
143,9	1492	1288	1468	1416,0
222,1	1975	1861	1888	1908,0
53,3	2863	2940	2946	2916,3
725,3	5335	5437	5543	5438,3
1338,8	7212	7113	7335	7220,0
1621,4	8964	8659	7398	8340,3



6 Заключение

Согласно приведенным результатам выявлено, что интенсивность обнаружения mAb не изменяется на образцах с высокой концентрацией до 1600 мг/л; другими словами, в концентрациях до 1600 мг/л mAb прозоновый эффект (Hook-эффект) отсутствовал.

Отчет о сравнении для медицинского изделия: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Предмет исследования: Клиническое сопоставительное испытание медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Наименование изделия для анализа: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Инструмент для сопоставления: Иммунофлуоресцентный количественный анализатор Getein 1100

Дата начала испытаний: 3 августа 2022 г.

Дата завершения испытаний: 30 августа 2022 г.

Организатор проведения испытаний 1: Отделение Второй народной больницы города Уси
Медицинская клиническая лаборатория

Руководитель испытаний: Г-жа Цзыхэ Янь

Организатор проведения испытаний 2: Отделение Первой больницы города Нанкин
Клиническая лаборатория

Руководитель испытаний: Г-н Юнсян Ся

Статистическая организация: Гетеин Биотек, Инк. Руководитель подсчета статистики: Г-н Эньбэнь Су

Автор заявки о регистрации продукта: Гетеин Биотек, Инк. Контактное лицо по регистрации: Г-жа Тинтин Кун

1 Испытываемый реагент и контрольный реагент

1.1 Испытываемый реагент и анализатор

Наименование: Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)).

Изготовитель: Gepin Biotech, Inc. (Гепин Биотек, Инк.), Китай

Инструмент для сопоставления: Иммунофлуоресцентный количественный анализатор Gepin 1100

1.2 Контрольный реагент и анализатор

Наименование: mAlb Randox

Организация-производитель: Sekisui Medical Co., Ltd.

Инструмент для сопоставления: Анализатор Olympus AU5400

2 Результаты и анализ клинического исследования

2.1 Результаты и статистика клинического сопоставительного испытания микроальбумина в моче

Таблица 1 - Результаты клинического сопоставительного испытания

№	Анализ mAlb Randox (мг/л)	Gepin 1100 mAlb (мг/л)	№	Анализ mAlb Randox (мг/л)	Gepin 1100 mAlb (мг/л)	№	Анализ mAlb Randox (мг/л)	Gepin 1100 mAlb (мг/л)
1	5,2	<10	68	53,4	61,6	135	5,9	<10
2	44,4	40,0	69	137,6	137,4	136	20,1	23,3
3	33,2	34,9	70	130,2	129,8	137	7,7	<10
4	18,4	16,1	71	126,5	122,7	138	128,5	121,4
5	39,1	39,8	72	57,6	65,9	139	1,3	<10
6	33,3	30,0	73	79,6	88,8	140	35,7	40,2
7	10,8	11,4	74	154,3	163,6	141	31,9	35,6
8	9,2	<10	75	173,7	168,7	142	129,8	122,1
9	41,0	42,2	76	166,7	171,2	143	5,9	<10
10	22,6	25,8	77	183,3	>200	144	25,2	25,0
11	40,2	33,6	78	183,2	177,7	145	6,4	<10
12	23,0	24,9	79	190,4	199,0	146	97,7	90,2
13	121,0	129,9	80	176,8	173,1	147	47,3	40,1
14	11,4	10,3	81	184,8	>200	148	1,0	<10
15	50,8	54,5	82	185,3	177,5	149	79,1	88,2
16	59,0	56,3	83	27,8	32,5	150	148,8	138,5

Адрес: КНР, г. Нанкин, район Лухэ, улица Бофу №9, почтовый индекс: 211505. Сайт: www.bio-gp.com.cn
Тел.: 86-25-68568508 Факс: 86-25-68568500 Эл. почта: tech@getein.com.cn

17	11,8	11,6	84	20,6	22,1	151	6,4	<10
18	20,3	23,8	85	11,4	10,9	152	167,1	174,2
19	15,6	14,7	86	23,2	20,1	153	19,6	16,0
20	36,4	35,4	87	17,1	17,3	154	58,4	69,8
21	18,0	16,6	88	11,8	12,4	155	47,2	49,8
22	37,9	37,3	89	27,1	31,6	156	21,2	23,1
23	98,4	99,3	90	34,5	38,6	157	31,4	30,9
24	11,0	12,8	91	39,7	46,1	158	30,6	30,8
25	40,9	46,3	92	11,1	10,7	159	126,3	144,1
26	58,8	48,4	93	11,0	11,8	160	25,5	25,8
27	133,0	130,6	94	11,3	12,5	161	8,0	<10
28	13,5	15,6	95	13,4	11,0	162	8,8	10,3
29	51,2	47,1	96	13,2	13,9	163	126,5	142,0
30	40,0	41,6	97	20,1	20,8	164	115,5	135,6
31	92,5	97,8	98	14,7	17,5	165	18,1	18,6
32	152,4	149,7	99	11,2	10,9	166	189,6	171,5
33	9,2	11,2	100	11,8	12,5	167	8,0	<10
34	117,3	118,5	101	6,7	<10	168	31,9	34,5
35	89,5	90,3	102	17,1	18,0	169	30,0	34,2
36	118,1	118,6	103	45,0	42,0	170	32,2	33,8
37	148,2	145,3	104	94,3	100,3	171	28,0	23,7
38	9,3	<10	105	198,2	166,5	172	26,5	24,6
39	10,7	<10	106	24,7	25,5	173	11,3	12,0
40	110,5	118,2	107	105,5	120,1	174	11,9	11,5
41	8,7	<10	108	44,2	43,2	175	347,7	>200
42	32,3	34,6	109	116,8	95,2	176	372,0	>200
43	44,7	43,4	110	66,5	64,8	177	6,8	<10
44	128,1	126,8	111	40,6	48,6	178	18,5	17,2
45	11,4	11,1	112	136,2	131,2	179	46,9	52,2
46	72,8	77,0	113	189,2	191,3	180	97,2	99,6
47	105,0	109,3	114	15,3	14,8	181	26,1	27,4
48	32,8	32,1	115	8,3	<10	182	105,6	124,5
49	101,7	104,5	116	8,5	<10	183	44,9	38,9
50	95,7	99,2	117	126,6	147,7	184	117,8	96,0
51	122,3	124,1	118	10,2	10,7	185	66,3	56,8
52	164,2	163,1	119	13,1	12,2	186	40,5	43,0
53	125,1	137,3	120	43,8	36,0	187	138,8	134,4
54	131,6	135,4	121	161,2	171,8	188	191,4	>200
55	131,5	138,5	122	2,3	<10	189	16,1	15,0

Адрес: КНР, г. Нанкин, район Лухэ, улица Бофу №9, почтовый индекс: 211505. Сайт: www.bio-gp.com.cn
Тел.: 86-25-68568508 Факс: 86-25-68568500 Эл. почта: tech@getein.com.cn

56	197,9	>200	123	43,5	42,4	190	128,5	146,5
57	23,3	20,9	124	11,1	<10	191	43,7	44,0
58	13,5	14,2	125	33,0	31,8	192	164,5	162,1
59	13,7	16,0	126	156,3	151,1	193	43,4	44,6
60	14,0	12,9	127	11,2	12,2	194	11,2	12,7
61	12,9	13,9	128	24,9	25,2	195	36,7	31,8
62	79,9	71,8	129	32,4	30,1	196	157,6	151,7
63	60,6	62,6	130	105,2	119,2	197	11,3	10,3
64	13,4	12,5	131	13,0	12,8	198	25,4	29,3
65	60,7	67,9	132	97,0	99,8	199	33,7	36,4
66	55,8	63,6	133	233,0	>200	200	108,8	116,3
67	146,2	149,5	134	6,8	<10			

1) Линейное уравнение и коэффициент корреляции r

$$y=0,995x+1,155 \quad R^2=0,985 \quad r=0,992$$

регрессии показана ниже:

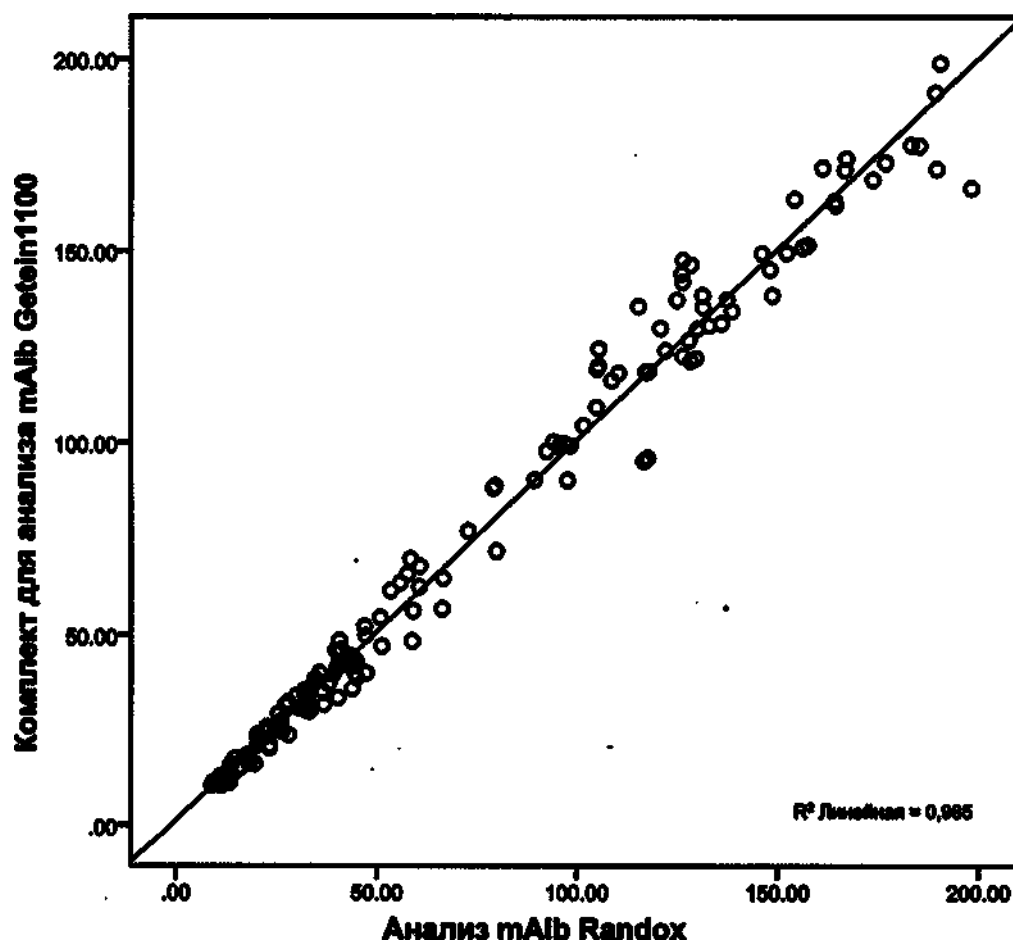


Рисунок 1 - График рассеяния и регрессионная кривая сопоставительного испытания

2) Проверка по критерию Стьюдента для коэффициента корреляции r

Адрес: КНР, г. Нанкин, район Лухэ, улица Бофу №9, почтовый индекс: 211505. Сайт: www.bio-gp.com.cn
Тел.: 86-25-88568508 Факс: 86-25-88568500 Эл. почта: tech@getein.com.cn

Статистика парных проб

	Среднее	n	Станд. отклонение	Станд. Погрешность, средн.
Пара 1 Radox Gepin1100	65,4791	172	54,03637	4,12023
	66,3337	172	54,20553	4,13313

Корреляции парных проб

	N	Корреляция	Sig.
Пара 1 Radox и Gepin1100	172	.992	.000

Тест парных проб

		Парные различия					t	df	Sig. (2-tailed)
		Среднее	Станд. Отклоне ние	Станд. Погре шност ь, средн.	95% доверительный интервал разности				
					Нижний	Верхний			
Пара 1	Radox Getein1 100	<.85465	6,71704	.51217	-1,86564	.15634	-1,669	171	.097

$t = -1,669$ $P = 0,097 > 0,05$

Между этими двумя данными нет статистически значимой разницы.

3 Анализ результатов клинического испытания

В рамках сопоставления данных клинических испытаний было определено, что коэффициент корреляции для медицинского изделия - Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) и комплекта для анализа mAlb Radox Sekisui Nanopia равен 0,992; было получено линейное уравнение $y = 0,995x + 1,155$. Коэффициент корреляции r и коэффициент регрессии b статистически значимы.

Это доказывает, что между данным набором (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), Gepin и комплектом Sekisui наблюдается надлежащая корреляция и отсутствует статистически значимое расхождение.

Гетеин Биотек, Инк.

Отчёт о Метрологической Прослеживаемости

**Набор реагентов для количественного определения in vitro
микроальбумина (mAlb)**

**в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом
(mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))**

1. Метрологическая Прослеживаемость Рабочего Калибратора mAlb

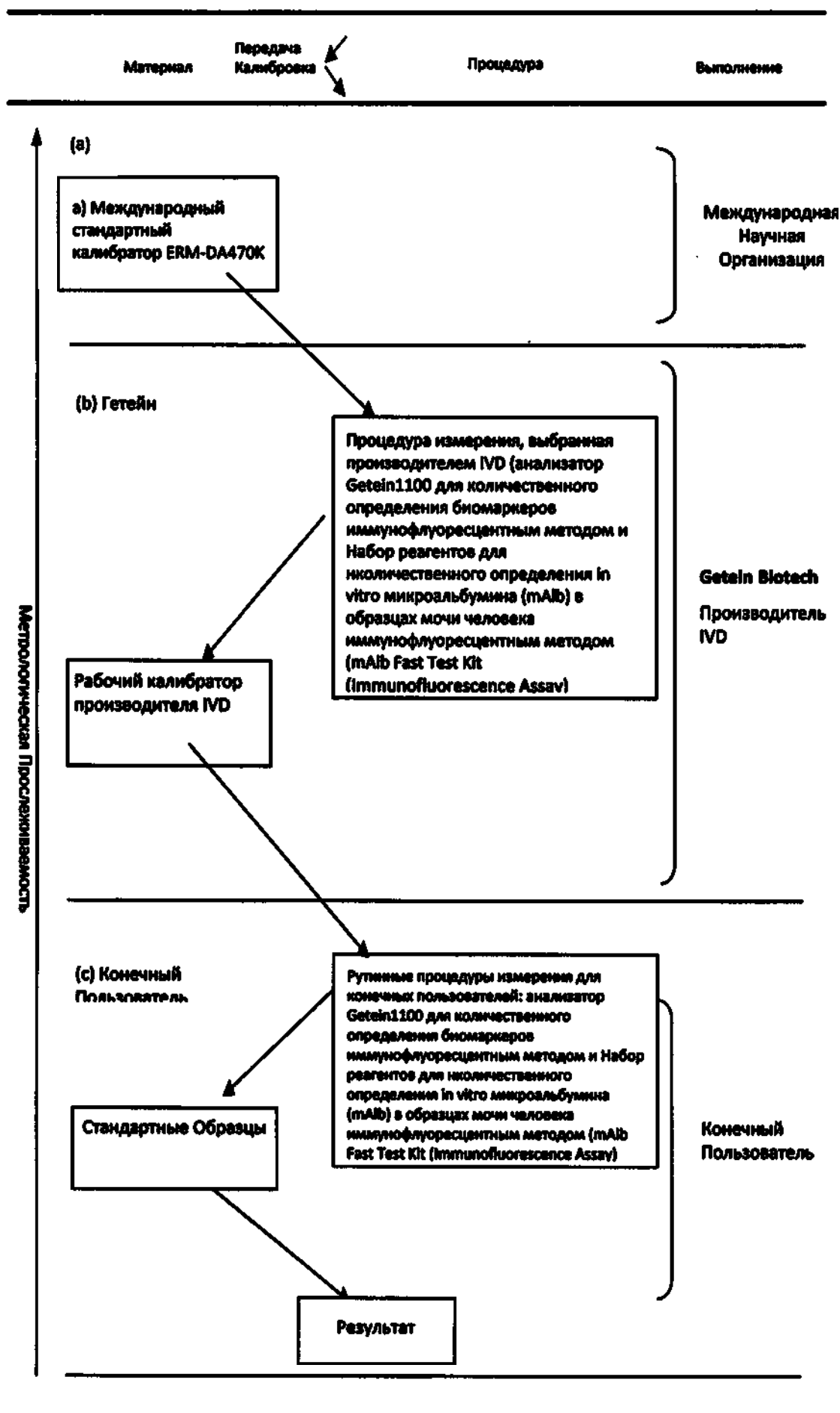
1.1 Процедуры измерения и справочные материалы

Для микроальбумина (mAlb) имеется стандартный калибратор, но не имеется стандартной справочной процедуры измерения, а также метрологической прослеживаемости согласно СИ. Производителем была выбрана процедура измерения с помощью стандартного инструмента Гетейн Биотек для Getein1100 и вспомогательного набора для тестирования mAlb (Иммунохроматографический Анализ), и стандартной рутинной процедурой измерения производителя с помощью анализатора Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом и Набора реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), что в основном представляет собой то же, что и рутинные процедуры измерения конечных пользователей при более строгом контроле качества.

1.2. Цепочка Прослеживаемости микроальбумина (mAlb)

Согласно ISO 17511:2003 Медицинское оборудование для ин-витро диагностики – Измерение количеств, содержащихся в биологических пробах – Метрологическая прослеживаемость величин микроальбумина (mAlb) прослеживается для стандартного международного калибратора (ERM- DA470K).

Метрологическая прослеживаемость цепочки mAlb показана на Рисунке 1:



Примечание: Процесс калибровки рабочего калибратора производителя IVD для рутинной процедуры измерения конечного пользователя:

1. До отгрузки продукта с фабрики

Концентрация и сигнальное значение рабочего калибратора производителя IVD должно соответствовать корреляционному уравнению, запишите уравнение в SD-карту. SD-карта поставляется вместе с продуктом.

2. После отгрузки продукта с фабрики

При анализе клинической пробы конечными пользователями в процессе рутинной процедуры измерения автоматически считывается SD-карта и заменяется измеренное сигнальное значение в корреляционном уравнении для расчёта концентрации аналита.

2. Приписывание Значений и Погрешность Величины Рабочего Калибратора mAlb

2.1. Приписывание Значений и оценка погрешности рабочего калибратора

2.1.1. Подготовка рабочего калибратора

Рабочий калибратор подготавливается непосредственно компанией и процесс подготовки соответствует стандартным внутренним рабочим процедурам компании.

2.1.2. Выборка и описание процедуры измерения

Согласно процедуре измерения используется анализатор Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом и Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)). Система калибруется с помощью международных стандартов.

2.1.3. Принципы оценки погрешности

Компоненты погрешности могут включать в себя присвоение значений рабочему калибратору (материал для калибровки высшего уровня и процесс присвоения значений), единообразие, стабильности и прочие.

2.1.4 Присвоение значений рабочему калибратору

1) Подтверждение валидности системы измерений: Перед присвоением значений выбранная производителем процедура справочных измерений должна пройти контроль качества для подтверждения эффективности системы. Значение может быть присвоено в том случае, если процедура измерения взята под контроль.

2) Присвоение значений: Для присвоения значений рабочему калибратору mAlb используйте калибровочный материал высшего уровня для калибровки избранной процедуры справочных измерений. Процесс присвоения значений будет

осуществляться в соответствии с чётко оговорёнными экспериментальными условиями. Аналогичная процедура измерения проводилась в 3 лабораториях, а калибровка проводилась два раза в день. После каждой калибровки проводилось повторное измерений рабочих калибраторов 3 раза в течение 2 последовательных дней, и в общей сложности было получено 36 результатов тестирования. Проанализируйте данные, выявите и исключите несоответствующие моменты (результаты, превышающие среднее значение $\pm 3CO$), и рассчитайте среднюю величину как приписанное значение рабочего калибратора.

2.2. Неопределённость, Связанная с Калибровочным Материалом Высшего Уровня, показана в таблице 1.

Таблица 1 Неопределённость, Связанная с Калибровочным Материалом Высшего Уровня

Калибровочный Материал Высшего Уровня: стандартный международный калибратор, партия No: ERM-DA470K	
Концентрация	1
Величина, Заявленная на Этикетке	37,2 мг/л
$u_{cal,rel}$	1,2
Сочетанный коэффициент $u_{cal,rel}$	0,0161

2.3. Неопределённость, связанная с приписыванием значений рабочего калибратора

Неопределённость, связанная с приписыванием значений рабочего калибратора, включает в себя: неопределённость $u_{cal,rel}$, связанная с калибровочным материалом высшего уровня, и неопределённость $u_{mean,rel}$ фиксированной величины, являющейся суммарной стандартной неопределённостью $u_{char,rel}$:

$$u_{char,rel} = \sqrt{u_{cal,rel}^2 + u_{mean,rel}^2}$$

Оценка неопределённости рабочего калибратора mAlb приводится в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2 Приписывание значений и Оценка Неопределённости Рабочего Калибратора mAlb

Выбранная производителем процедура измерения: стандартный инструмент

Getein1100

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Контрольный Материал: Контрольный Материал mAlb (Номер партии: MA18002C)

Номер Партии Рабочего Калибратора: MA18002G

День 1

Уровень Концентрации1 Расчётное Значение		Результат Тестирования			Сред нее знач ение	Отклон ение	Под Контро лем
Лаб 01	20,8	22,2 6	21,26	19,48	20,9 7	1%	Да
Лаб 02		21,3 5	20,16	21,33	20,9 5	1%	Да
Лаб 03		19,6 8	21,36	20,63	20,5 6	-1%	Да
Уровень Концентрации2 Расчётное Значение		Результат Тестирования			Сред нее знач ение	Отклон ение	Под Контро лем
Лаб 01	125,2	123, 49	129,3 3	129,3 2	127, 38	2%	Да
Лаб 02		131, 55	131,3 3	123,1 2	128, 67	3%	Да
Лаб 03		132, 61	130,3 5	127,2 8	130, 08	4%	Да

День 2

Уровень Концентрации1 Расчётное Значение		Результат Тестирования			Сред нее знач ение	Отклон ение	Под Контро лем
Лаб 01	20,8	20,1 0	20,67	19,40	20,0 6	-4%	Да
Лаб 02		21,9 1	21,31	19,43	20,8 8	0%	Да
Лаб 03		19,7 2	20,05	21,88	20,5 5	-1%	Да
Уровень		Результат Тестирования			Сред	Отклон	Под

Концентрации2 Расчётное Значение					нес знач ение	ение	Контро лем
Лаб 01	125,2	129, 33	124,1 0	130,6 2	128, 02	2%	Да
Лаб 02		120, 51	116,9 2	134,4 2	123, 95	-1%	Да
Лаб 03		132, 52	123,5 2	118,1 3	124, 72	0%	Да
Значения, Присвоенные Рабочему Калибратору							
Точка Концентрации 1							
День Тестирован ия Время Тестирован ия	День 1			День 2			
	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	
1	11,32	11,22	11,16	11,17	11,34	11,17	
2	11,25	11,42	11,46	11,25	11,44	11,32	
3	11,07	11,44	11,28	11,28	11,06	11,22	
1	11,27	11,08	11,37	11,22	11,44	11,23	
2	11,44	11,10	11,10	11,24	11,30	11,34	
3	11,14	11,23	11,07	11,40	11,09	11,43	
Общая Средняя Величина /Целевое Значение	11,26						
$U_{\text{meas,rel}}$	0,0111						
Относитель ная Неопределе нность Присвоенн ого Значения $U_{\text{cal,rel}}$	0,0196						
Точка Концентрации 2							
День Тестирован ия	День 1			День 2			
	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	

Время Тестирован ия						
1	53,40	51,93	51,78	52,95	53,49	53,37
2	52,51	52,38	51,53	51,86	51,69	51,71
3	53,28	52,03	52,90	52,01	53,31	53,11
1	52,85	53,04	52,59	52,20	53,17	53,14
2	52,62	53,18	51,66	53,35	51,83	51,57
3	52,65	52,16	52,50	51,89	52,82	51,90
Общая Средняя Величина /Целевое Значение	52.51					
$U_{mean,rel}$	0.0121					
Относитель ная Неопределё нность Присвоенн ого Значения $U_{cal,rel}$	0.0201					
Точка Концентрации 3						
День Тестирован ия	День 1			День 2		
Время Тестирован ия	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03
1	99.06	99.19	97.58	98.32	97.99	99.88
2	100.67	101.21	101.25	99.88	99.60	98.58
3	100.01	98.73	100.05	99.17	98.96	100.84
1	97.82	100.25	98.62	97.55	100.55	100.54
2	100.27	101.17	100.37	100.63	101.36	97.62

3	99.19	99.90	99.14	97.81	98.11	101.21
Общая Средняя Величина /Целевое Значение	99.53					
$U_{mean,rel}$	0.0120					
Относитель ная Неопределё нность Присвоенн ого Значения $U_{cal,rel}$	0.0201					
Точка концентрации 4						
День Тестирован ия Время Тестирован ия	День 1			День 2		
	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03
1	140.47	142.54	142.29	141.15	143.66	143.48
2	144.91	144.09	143.24	143.60	145.92	141.79
3	141.37	145.76	145.27	141.25	140.92	142.59
1	144.10	143.09	144.32	142.82	140.60	141.42
2	141.66	145.47	143.17	143.13	144.01	143.65
3	143.47	144.21	142.48	141.22	142.79	145.33
Общая Средняя Величина /Целевое Значение	143.09					
$U_{mean,rel}$	0.0106					
Относитель ная Неопределё нность Присвоенн	0.0193					

ого Значения $U_{cal,rel}$						
Точка концентрации 5						
День Тестирован ия Время Тестирован ия	День 1			День 2		
	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03	Лаб 01	Лаб 02	Лаб 03
1	187.29	187.15	188.80	184.60	188.13	185.71
2	189.65	183.83	188.36	184.03	185.22	185.93
3	187.88	187.15	186.98	184.84	183.82	188.17
1	189.21	183.69	189.85	186.35	188.40	188.31
2	187.09	185.43	186.08	186.73	189.72	183.15
3	183.22	189.46	189.95	184.31	190.40	187.71
Общая Средняя Величина /Целевое Значение	186.85					
$U_{mean,rel}$	0.0115					
Относитель ная Неопределё нность Присвоенн ого Значения $U_{cal,rel}$	0.0198					

**Таблица 3 Целевое Значение Рабочего Калибратора и Относительная
Неопределённость Присвоенного Значения**

Точка концентрации	Целевое Значение	Относительная Неопределённость Присвоенного Значения $U_{cal,rel}$
1	11.26	0.0196
2	52.51	0.0201

3	99.53	0.0201
4	143.09	0.0193
5	186.85	0.0198

2.4. Неопределённость, Связанная с Единообразием Рабочего Калибратора

2.4.1. База оценки

CNAS-GL29: Справочные Материалы – Общие и статистические принципы сертификации (ISO Guide35:2006)

2.4.2. Метод оценки

Оценка единообразия выбранной производителем процедуры измерения

Тест: Для оценки единообразия произвольно выберите 10 пробирок из одной партии рабочих калибраторов. Согласно условиям повторяемости теста повторите тест 3 раза для каждой точки концентрации в следующей последовательности: 1-3-5-7-9-2-4-6-8-10-10-9-8-7-6-5-4-3-2-1-2-4-6-8-10-1-3-5-7-9.

2.4.3. Анализ данных

2.4.3.1.1. Проверьте данные и не исключайте данные в связи с автоматизированными операциями. Используйте номер пробирки в качестве переменной для проведения анализа разницы по критерию Стьюдента, чтобы убедиться в отсутствии значительной разницы между пробирками. Примените односторонний анализ отклонений статистики единообразия.

2.4.3.1.2. Анализ по критерию Стьюдента:

a) $F > F_{0.05}(v_{bb}, v_{wb})$, что свидетельствует о несоответствии единообразия пробирок в калибраторе:

b) $1 < F < F_{0.05}(v_{bb}, v_{wb})$, что свидетельствует о соответствии единообразия пробирок в калибраторе. Компонент неопределённости рассчитывается согласно следующей формуле:

$$S_{bb} = \sqrt{\frac{MS_{bb} - MS_{wb}}{n}}$$

$$u_{bb,rel} = \frac{1}{\bar{X}} S_{bb}$$

MS_{bb} – Среднее квадратичное между пробирками

MS_{wb} – Среднее квадратичное среди пробирок

n – Время тестирования каждой пробирки

$\bar{X}$ – Общее среднее всех пробирок

c) $F \leq 1$ or $Sr > u_d/3$ ($Sr = \sqrt{MS_{wb}}$, u_d является целевой неопределённостью калибратора), что свидетельствует о том, что метод тестирования имеет плохую повторяемость. Для оценки может быть избран метод с лучшей повторяемостью или же компонент неопределённости может быть рассчитан по следующей формуле:

$$u_{bb}^* = \sqrt{\frac{MS_{wb}}{n}} \sqrt{\frac{2}{v_{wb}}}$$

$$u_{bb,rel} = \frac{1}{\bar{X}} u_{bb}^*$$

MS_{wb} – Среднее квадратичное среди пробирок

n – Время тестирования каждой пробирки

v_{wb} – Степень подвижности среди пробирок

$\bar{X}$ – Общее среднее всех пробирок

2.4.4. Оценка единообразия неопределённости рабочего калибратора mAlb показана в Таблице 4

Таблица 4 Оценка единообразия неопределённости рабочего калибратора mAlb

Точка концентрации 1

Но пробирки	Первый Тест	Второй Тест	Третий Тест
1	11.35	11.15	10.83
2	10.84	11.27	10.94
3	11.39	11.72	11.17
4	11.45	10.98	11.29
5	11.79	11.39	10.72
6	11.43	11.66	11.69
7	10.80	10.84	10.87
8	11.29	11.80	11.22
9	11.19	11.13	10.73
10	11.42	11.07	11.57

3. Точка концентрации 1 одностороннего анализа разницы

Источник Изменчивости	SS	◆ ν	MS	F
Между пробирками	1.4810	9	0.1646	4. 2.07
Среди пробирок	1.5911	20	0.0796	

Т-тест: $F < F_{0.05}(9,20) = 2.39$, что означает соответствие единообразия пробирок в калибраторе.

Sbb	0.1683
u bb*	0.0916
u bb,rel	0.0150

Точка концентрации 2

Но пробирки	Первый Тест	Второй Тест	Третий Тест
1	54.48	53.13	52.71
2	51.40	51.51	50.19
3	52.50	50.12	54.17
4	53.83	54.41	52.24
5	54.97	51.24	50.03
6	52.00	52.08	52.85
7	51.89	52.94	49.89
8	54.19	53.98	53.99

9	51.49	54.32	50.29	
10	52.19	53.16	53.78	
Точка концентрации 2-стороннего анализа разницы				
Источник Изменчивости	SS	◆ <i>v</i>	MS	F
Между пробирками	24.1921	9	2.6880	1.28
Среди пробирок	41.9715	20	2.0986	
Т-тест: F<F0.05(9,20)=2.39, что означает соответствие единообразия пробирок в калибраторе.				
Sbb	0.4433			
u bb*	0.4703			
u bb,rel	0.0084			
Точка концентрации 3				
Но пробирки	Первый Тест	Второй Тест	Третий Тест	
1	102.06	101.43	97.05	
2	100.43	99.02	97.09	
3	100.63	103.85	94.91	
4	100.59	103.23	101.08	
5	98.54	101.07	99.09	
6	101.49	98.25	98.79	
7	96.69	96.57	95.67	
8	101.91	97.59	95.35	
9	102.58	104.01	100.25	
10	102.01	97.10	97.60	
Точка концентрации 3-стороннего анализа разницы				
Источник Изменчивости	SS	◆ <i>v</i>	MS	F
Между пробирками	75.7923	9	8.4214	1.41
Среди пробирок	119.6972	20	5.9849	
Т-тест: F<F0.05(9,20)=2.39, что означает соответствие единообразия пробирок в калибраторе.				

Sbb	0.9012		
u bb*	0.7943		
u bb,rel	0.0091		
Точка концентрации 4			
№ пробирки	Первый Тест	Второй Тест	Третий Тест
1	148.47	136.64	147.84
2	138.70	146.41	145.50
3	137.63	140.74	137.54
4	149.42	140.04	149.36
5	146.77	144.69	139.46
6	144.68	147.25	143.33
7	136.55	143.60	141.10
8	138.08	148.40	142.64
9	138.50	142.31	139.14
10	148.40	147.93	146.10

Точка концентрации 4-стороннего анализа разницы				
Источник Изменчивости	SS	◆ <i>v</i>	MS	F
Между пробирками	215.33	9	23.9252	1.52
Среди пробирок	315.65	20	15.7823	
Т-тест: $F < F_{0.05}(9,20) = 2.39$, что означает соответствие единообразия пробирок в калибраторе.				
Sbb	1.6475			
u bb*	1.2898			
u bb,rel	0.0115			
Точка концентрации 5				
Но пробирки	Первый Тест	Второй Тест	Третий Тест	
1	188.86	178.16	195.60	
2	188.06	191.30	184.84	
3	193.50	177.94	194.83	
4	189.04	187.41	187.82	
5	177.89	182.18	184.00	
6	187.12	178.28	177.97	
7	181.77	178.13	186.86	
8	191.84	193.67	194.42	
9	178.45	181.03	179.02	
10	182.16	185.82	194.63	
Точка концентрации 5-стороннего анализа разницы				
Источник Изменчивости	SS	◆ <i>v</i>	MS	F
Между пробирками	526.2869	9	58.4763	2.11
Среди пробирок	554.8740	20	27.7437	
Результат критерия Стьюдента: $F < F_{0.05}(9,20) = 2.39$, что означает соответствие единообразия пробирок в калибраторе.				
Sbb	3.2007			
u bb*	1.7101			

u bb,rel	0.0172
----------	--------

Таблица 5 Компонент Неопределённости Единообразия Рабочего Калибратора mAlb

Точка концентрации	Относительная Неопределённость Единообразия u bb,rel
1	0.0150
2	0.0084
3	0.0091
4	0.0115
5	0.0172

2.5. Неопределённость, обусловленная стабильностью рабочего калибратора

2.5.1. Основа оценки стабильности

Согласно Справочным Материалам – Общие и статистические принципы сертификации (ISO Guide35:2006), стабильность калибратора включает в себя испытания долгосрочной и краткосрочной стабильности.

2.5.2. Схема оценки долгосрочной стабильности

Храните калибратор при заданных условиях, выньте 2 пробирки после хранения в течение 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 месяцев и измерьте каждую пробирку 3 раза в повторяемых условиях.

2.5.3. Схема оценки краткосрочной стабильности

Исследуйте краткосрочную стабильность при 2-8°C. Выньте 2 пробирки на 7, 5, 3, 1 и 0 День до проведения тестирования и поместите их в температуру 2-8°C. Достаньте их до проведения тестирования и тестируйте каждую пробирку 3 раза в повторяющихся условиях.

2.5.4. Анализ данных

Проверьте данные и не исключайте данные в связи с неавтоматизированными операциями. Используйте критерий Стьюдента для анализа значительности. Примите время исследования как X, данные исследования стабильности как Y, и заполните $Y=b_0+b_1X$ эмпирической линейной моделью, чтобы рассчитать неопределённость скошенных питательных сред (b_1).

Анализ значимости по критерию Стьюдента:

Сравните абсолютную величину скошенной среды $|b_1|$ и $t_{0.95, n-2} \cdot s(b_1)$, $|b_1| < t_{0.95, n-2} \cdot s(b_1)$, при этих условиях отклонение является незначительным, значения калибратора стабильны при температуре и времени тестирования. Рассчитайте относительный компонент неопределённости, определённый по следующей формуле.

$$u_{st} = t \cdot s(b_1)$$

$$u_{strel} = \frac{t \cdot s(b_1)}{\bar{Y}}$$

$s(b_1)$ – Неопределённость отклонения

t – Время оценки стабильности

$\bar{Y}$ – Среднее значение на время оценки

2.5.6. Оценка неопределённости согласно стабильности рабочего калибратора mAlb

Таблица 6 Долгосрочная Стабильность Рабочего Калибратора mAlb

Точка концентрации 1						
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	11.21	11.43	11.26	10.97	10.85	10.51
1	10.99	10.52	10.84	10.97	10.75	10.98
2	11.10	11.39	11.06	10.75	10.37	10.58
3	10.87	10.44	10.68	10.97	10.91	10.45
4	11.21	10.87	11.08	10.64	10.47	10.63
5	10.87	10.87	10.44	10.86	10.96	11.28
6	10.99	10.80	10.71	10.64	10.51	10.80
Средний показатель	10,84					
Точка концентрации 1 при анализе значительности по критерию Стьюдента						
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
- 0.0311	10.938 0	0.0890	0.0168	1.8487	5	2.57
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u_{lst})		0.0432				
Относительная Стандартная		0.0040				

Неопределённость ($u_{lst,rel}$)						
Точка концентрации 2						
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	55.26	56.49	57.83	52.59	52.17	53.63
1	54.71	53.54	56.76	52.06	52.53	49.91
2	55.26	55.68	55.66	51.54	49.61	52.13
3	54.71	53.01	57.10	52.06	50.76	52.21
4	54.15	55.13	53.12	51.54	49.60	50.09
5	55.26	55.94	53.73	51.54	52.81	51.03
6	54.15	55.90	55.38	51.54	52.14	49.64
Средний показатель	53,33					
Точка концентрации 2 при анализе значительности по критерию Стьюдента						
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
-0.1923	53.9079	0.6179	0.1168	1.6467	5	2.57
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u_{lst})		0.3001				
Относительная Стандартная Неопределённость ($u_{lst,rel}$)		0.0056				
Точка концентрации 3						
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	97.58	102.20	100.69	100.35	97.79	97.01
1	97.58	96.19	102.16	100.35	99.65	101.29
2	96.60	100.91	98.58	100.35	95.66	104.43
3	95.63	92.08	91.28	100.35	95.63	96.45
4	97.58	101.98	96.91	100.35	101.31	95.85
5	96.60	94.70	97.96	99.35	100.71	99.74

6	96.60	91.90	100.95	100.35	97.20	97.55
Средний показатель	98.29					
Точка концентрации 3 при анализе значительности по критерию Стьюдента						
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
- 0.3099	99.224 8	1.5291	0.2890	1.0726	5	2.57
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u_{lst})		0.7427				
Относительная Стандартная Неопределённость ($u_{lst,rel}$)		0.0076				
Точка концентрации 4						
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	150.20	153.13	143.13	150.22	143.93	153.05
1	150.20	156.45	147.78	148.72	143.79	150.13
2	148.70	153.94	154.95	150.22	151.75	149.41
3	148.70	155.44	155.81	150.22	143.72	150.97
4	150.20	148.68	154.43	147.22	150.98	141.03
5	148.70	149.78	141.86	150.22	148.84	148.11
6	150.20	150.31	143.70	148.72	149.13	144.99
Средний показатель	149.32					
Точка концентрации 4 при анализе значительности по критерию Стьюдента						
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
- 0.3297	150.31 40	1.3079	0.2472	1.3338	5	2.57
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u_{lst})		0.6352				

Относительная Стандартная Неопределённость (u lst,rel)		0.0043				
Точка концентрации 5						
Время(меся ц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	183.74	178.87	192.64	189.35	181.86	189.90
1	183.74	187.50	186.20	187.46	192.67	184.67
2	180.07	183.73	184.54	185.56	184.97	181.10
3	181.90	174.13	177.69	185.56	183.88	189.79
4	181.90	173.40	190.40	185.56	180.26	189.52
5	181.90	184.42	184.59	185.56	193.50	182.82
6	183.74	181.90	190.09	189.35	198.81	182.64
Средний показатель	185.05					
Точка концентрации 5 при анализе значительности по критерию Стьюдента						
b ₁	b ₀	s	s(b ₁)	b ₁ / s(b ₁)	n-2	t _{0.95,n-2}
0.0756	184.81 82	2.2807	0.4310	0.1755	5	2.57
Вывод: b ₁ / s(b ₁) < t _{0.95,n-2} , если уровень значимости =0.05, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u lst)		1.1077				
Относительная Стандартная Неопределённость (u lst,rel)		0.0060				

Таблица 7 Краткосрочная Стабильность Рабочего Калибратора mAlb

Точка концентрации 1						
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	10.84	11.01	11.23	10.76	11.51	11.14

1	10.76	11.52	11.55	11.75	10.94	11.51
2	10.94	10.81	11.00	11.76	11.25	11.71
3	11.22	11.82	11.29	11.72	10.81	11.35
4	10.77	11.04	11.51	11.19	10.96	10.74
5	11.05	11.44	10.70	10.92	11.23	11.28
6	11.65	11.43	10.77	10.88	11.34	11.30

Средний
показатель

11.20

Точка концентрации 6 при анализе значительности по критерию Стьюдента

b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
- 0.0079	11.224 4	0.1284	0.0198	0.4007	6	2.45

Вывод: $|b_1/s(b_1)| < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.

Стандартная
Неопределённость (u_{lst})

0.0485

Относительная
Стандартная
Неопределённость ($u_{lst,rel}$)

0.0043

Точка концентрации 2

Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	54.03	53.40	53.09	54.23	51.02	50.91
1	52.55	51.90	52.66	52.71	54.46	51.91
2	53.37	55.01	53.44	51.59	53.68	52.14
3	54.24	50.91	50.52	54.48	50.25	53.09
4	53.06	54.09	49.98	52.05	51.83	49.99
5	53.58	54.85	50.37	54.66	53.54	51.66
6	54.21	54.15	50.61	54.97	51.01	52.26
7	54.15	54.60	51.71	51.57	54.13	51.24

Средний
показатель

52.71

Точка концентрации 2 при анализе по критерию Стьюдента

b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
-------	-------	-----	----------	----------------	-------	----------------

0.0118	52.664 2	0.4911	0.0758	0.1555	6	2.45
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u _{lst})		0.1856				
Относительная Стандартная Неопределённость (u _{lst,rel})		0.0035				
Точка концентрации 3						
Время(месяц)	Пробирка 1			Пробирка 2		
0	102.55	103.76	100.05	97.44	97.47	95.62
1	101.28	99.37	97.12	103.61	96.77	101.89
2	100.71	103.52	101.48	100.15	96.39	103.86
3	98.42	103.15	95.94	96.17	102.96	102.66
4	102.77	97.45	101.34	95.79	97.54	99.10
5	102.57	104.29	101.35	102.16	96.21	98.87
6	100.30	100.97	96.81	94.80	96.72	102.69
7	98.36	94.73	97.00	101.78	99.98	101.12
0	102.55	103.76	100.05	97.44	97.47	95.62
Средний показатель	99.73					
Точка концентрации 3 при анализе по критерию Стьюдента						
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
- 0.1458	100.24 03	0.8847	0.1365	1.0680	6	2.45
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u _{lst})		0.3344				
Относительная Стандартная Неопределённость (u _{lst,rel})		0.0034				
Точка концентрации 4						

Время(месяц)		Пробирка 1			Пробирка 2		
0	145.12	140.77	136.69	145.70	147.30	143.48	
1	148.10	143.98	139.17	138.49	146.91	146.42	
2	145.31	144.49	146.81	148.81	140.06	146.85	
3	139.53	136.44	136.31	139.82	139.26	141.53	
4	145.67	143.67	141.73	137.33	142.33	148.39	
5	139.72	148.35	144.60	139.72	146.78	146.38	
6	142.71	144.21	138.19	142.55	146.66	149.04	
7	137.85	149.12	143.74	140.82	149.43	146.09	
Средний показатель		143.38					
Точка концентрации 4 при анализе по критерию Стьюдента							
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$	
0.1255	142.94 46	2.1140	0.3262	0.3848	6	2.45	
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.							
Стандартная Неопределённость (u_{lst})		0.7992					
Относительная Стандартная Неопределённость ($u_{lst,rel}$)		0.0056					
Точка концентрации 5							
Время(месяц)		Пробирка 1			Пробирка 2		
0	179.69	187.48	180.49	186.06	179.40	184.23	
1	193.95	192.26	188.90	195.35	181.68	183.42	
2	185.38	190.30	181.66	191.72	195.72	188.46	
3	178.66	192.62	180.21	192.07	188.49	180.26	
4	183.17	178.23	193.44	184.74	192.09	189.00	
5	180.05	187.66	193.44	187.67	182.45	179.99	
6	183.94	195.44	185.18	183.03	193.94	195.42	
7	178.80	180.59	179.36	180.25	182.02	179.80	

Средний показатель		186.00				
Точка концентрации 5 при анализе по критерию Стьюдента						
b_1	b_0	s	$s(b_1)$	$ b_1/s(b_1) $	$n-2$	$t_{0.95,n-2}$
- 0.3300	187.15 85	3.4677	0.5351	0.6168	6	2.45
Вывод: $ b_1/s(b_1) < t_{0.95,n-2}$, если уровень значимости $=0.05$, то отклонение не является значительным, таким образом, калибратор является стабильным.						
Стандартная Неопределённость (u_{lst})		1.3109				
Относительная Стандартная Неопределённость ($u_{lst,rel}$)		0.0070				
Относительная Стандартная Неопределённость ($u_{lst,rel}$)		0.0080				

Таблица 8 Относительный Компонент Неопределённости Стабильности Рабочего Калибратора mAlb

Точка концентрации	Относительная Неопределённость Долгосрочной Стабильности ($u_{lst,rel}$)	Относительная Неопределённость Краткосрочной Стабильности ($u_{sst,rel}$)
1	0.0040	0.0043
2	0.0056	0.0035
3	0.0076	0.0034
4	0.0043	0.0056
5	0.0060	0.0070

2.5.7. Неопределённость рабочего калибратора

Неопределённость рабочего калибратора складывается из заданного значения, единообразия и стабильности.

Сочетанная неопределённость стандартного измерения рабочего калибратора $u_{c,rel}$

$$u_{c,rel} = \sqrt{u_{char,rel}^2 + u_{bb,rel}^2 + u_{lst,rel}^2 + u_{sst,rel}^2}$$

Сочетанная стандартная неопределённость рабочего калибратора u_c

$$u_c = u_{c,rel} \cdot C$$

C – Присвоенная величина рабочего калибратора

Расширенная неопределённость рабочего калибратора U

$$U = u_c \cdot k$$

K – коэффициент охвата, обычно k=2 (вероятность охвата около 95%)

Неопределённость обычно содержит от одной до двух значащих цифр, которые, согласно правилу, не подлежат округлению. Целевую величину и неопределённость каждой точки концентрации рабочего калибратора см. в Таблицах 9 и 10.

Таблица 9 Сводная Информация по Неопределённости Каждой Точки концентрации Рабочего Калибратора mAlb

Точка концентрации	Целевая величина	Компонент Неопределённости				Сочетанная Относительная Стандартная Неопределённость	Сочетанная Стандартная Неопределённость	Расширенная Неопределённость (k=2)
		Присвоенная Величина u _{char,rel}	Единицеобразие U _{bb}	Долгосрочная Стабильность u _{lst,rel}	Краткосрочная стабильность u _{sst,rel}			
1	11.26	0.0196	0.0150	0.0040	0.0043	0.0254	0.2857	0.57
2	52.51	0.0201	0.0084	0.0056	0.0035	0.0228	1.1953	2.39
3	99.53	0.0201	0.0091	0.0076	0.0034	0.0236	2.3472	4.69
4	143.09	0.0193	0.0115	0.0043	0.0056	0.0235	3.3697	6.74
5	186.85	0.0198	0.0172	0.0060	0.0070	0.0278	5.1946	10.39

3. Оценка Взаимозаменяемости Рабочего Калибратора mAlb

3.1. Принципы оценки взаимозаменяемости

Для справок: EP14-A3 Оценка Перестановочности Обрабатываемых Проб; Руководство по Утверждению-Третье Издание [S]CLSI, 2014.

Метод оценки представляет собой следующее: Используйте две процедуры измерения

для одновременного анализа выбранной серии репрезентативных клинических проб и проб, подлежащих оценке, и используйте две процедуры измерения для определения результатов клинических проб, чтобы установить математическую зависимость (регрессия Деминга, статистическое программное обеспечение MedCalc) для расчёта 95%-ного прогнозируемого интервала. Если результат измерения подлежащей оценке пробы попадает в 95%-ный прогнозируемый интервал, то оцениваемая проба считается взаимозаменяемой.

3.2. Оценка взаимозаменяемости

3.2.1. Материалы

Подлежащая оценке проба: Сравнительные пробы рабочего калибратора mAlb (номер партии: MA20001G): 20 клинических проб, анализируемая концентрация клинических образцов или активная концентрация клинических проб должна быть распределена равномерно и покрывать рабочий калибратор mAlb и диапазон концентрации обнаружения. Избегайте использования проб, если известно, что у них имеются интерференции. Число проб может быть увеличено в соответствии с фактическими условиями.

3.2.2. Описание процедуры измерения

Процедура измерения А: избранная производителем процедура измерения (анализатор GeteIn1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом и Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), откалиброванная калибровочным материалом высшего уровня.

Процедура измерения В: рутинная процедура измерения производителя (анализатор GeteIn1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом и Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))).

3.2.3. Экспериментальный метод

Рабочий калибратор mAlb настраивается методом случайного выбора на 20 свежих клинических проб. Все пробы были протестированы процедурой измерения А и В соответственно и тесты повторялись 3 раза. Откалибруйте систему перед тестированием. Проверьте, все ли данные соответствуют норме, если не все, то удалите такие данные или проведите повторное тестирование.

3.2.4. Статистический анализ данных

1) Предварительная оценка данных: распределение данных является точным

Рассчитайте средний показатель результатов измерения 20 свежих клинических проб, протестированных процедурой измерения А и В 3 раза. Средний показатель процедуры измерения А регистрируется как X, а средний показатель процедуры измерения В регистрируется как Y. Постройте диаграмму рассеяний для первоначальной оценки точности распределения данных. При отсутствии точности и одновременном возрастании коэффициента вариации с увеличением концентрации возьмите журнал и составьте диаграмму рассеяний, чтобы определить точность распределения данных.

3) Анализ Регрессии Деминга

Используйте программное обеспечение MedCalc для создания Регрессии Деминга, получите кривую регрессии и 95%-ный доверительный интервал.

3.2.5. Оценка взаимозаменяемости рабочего калибратора mAlb

1) Оригинальные данные тестирования см. в Таблице 11:

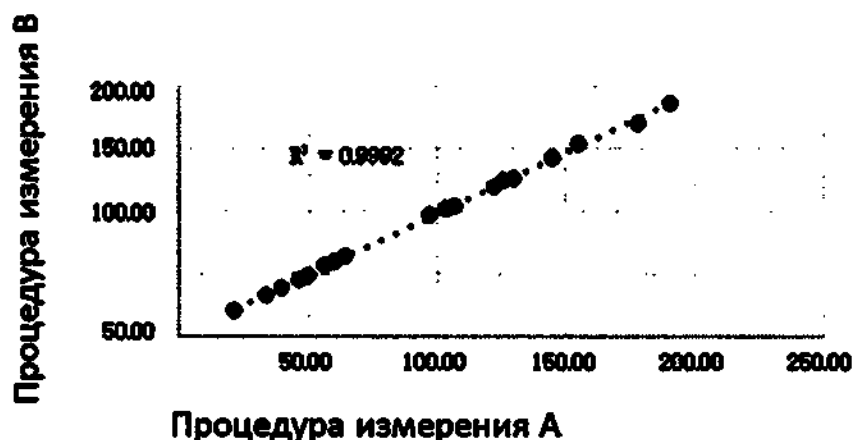
Проб а Паци ента	Процедура Измерения А				Процедура Измерения В			
	Ось X				Ось Y			
	Цик л 1	Цик л 2	Цик л 3	Сре дн й пок азат ель X _i	Цик л 1	Цик л 2	Цик л 3	Сре дн й пок азат ель Y _i
1	81.0 0	81.3 5	78.2 7	80.2 1	83.7 3	78.7 0	81.0 6	81.1 6
2	54.0 0	52.7 1	52.7 3	53.1 5	54.8 2	55.9 3	52.8 1	54.5 2
3	153. 0	149. 18	157. 16	153. 11	157. 71	157. 56	159. 07	158. 11
4	25.0 0	24.0 8	25.8 5	24.9 8	24.3 9	24.5 6	25.1 5	24.7 0
5	68.0 0	67.2 6	69.7 7	68.3 4	70.7 0	67.7 6	69.4 1	69.2 9
6	41.0 0	39.4 0	40.6 1	40.3 4	42.3 9	40.9 0	41.8 2	41.7 0
7	132. 00	134. 54	133. 62	133. 39	134. 87	132. 87	135. 17	134. 30
8	66.0 0	68.2 3	68.0 5	67.4 3	67.5 2	66.5 0	67.9 6	67.3 3
9	190. 0	196. 09	191. 29	192. 46	188. 29	197. 46	183. 95	189. 90
10	28.0 0	27.5 0	29.0 2	28.1 7	29.0 7	27.4 9	27.3 8	27.9 8

11	50.0 0	48.4 2	51.0 0	49.8 1	51.8 8	49.2 2	50.9 9	50.7 0
12	97.0 0	93.9 5	96.7 0	95.8 8	98.8 9	98.0 4	95.9 7	97.6 3
13	112. 00	111. 48	110. 45	111. 31	111. 04	114. 64	112. 50	112. 73
14	196. 00	190. 81	192. 39	193. 07	200. 00	200. 35	202. 11	200. 82
15	47.0 0	45.7 3	48.2 2	46.9 8	46.9 8	47.2 0	45.9 6	46.7 1
16	29.0 0	28.3 1	28.8 6	28.7 2	29.3 9	29.6 6	29.2 0	29.4 2
17	57.0 0	58.1 5	56.7 2	57.2 9	58.4 0	55.9 3	59.1 9	57.8 4
18	107. 00	108. 34	107. 29	107. 54	105. 02	109. 59	104. 73	106. 45
19	83.0 0	84.4 4	84.9 5	84.1 3	85.2 3	82.5 0	82.2 1	83.3 1
20	100. 00	96.6 7	103. 18	99.9 5	101. 10	102. 04	101. 60	101. 58
Обра бота нная Проб а	Цик л 1	Цик л 2	Цик л 3	Сре дни й пок азат ель	Цик л 1	Цик л 2	Цик л 3	Сре дни й пок азат ель
1	10.9 9	11.1 3	10.9 4	11.0 2	11.2 9	11.3 9	11.0 0	11.2 3
2	51.6 6	52.7 3	53.5 9	52.6 6	51.0 1	51.8 1	51.1 4	51.3 2
3	99.2 5	99.4 0	101. 33	99.9 9	102. 34	99.0 4	100. 78	100. 72
4	143. 33	141. 66	145. 64	143. 54	139. 14	144. 20	144. 08	142. 47
5	186. 23	187. 28	186. 93	186. 81	192. 10	184. 21	183. 15	186. 49

2) Регрессия начальной точности

Постройте диаграмму рассеяния средних величин пробы пациента измерительной системы А/В и получите кривую регрессии начальной точности $y=0.9691x+1,8314$, коэффициент корреляции $R^2=0.9992$, корреляция хорошая и можно проводить анализ регрессии Деминга.

Линейная регрессия пробы пациента



3) Анализ Регрессии Деминга

		Процедура Измерения А		Процедура Измерения В			
Средний показатель пробы пациента		$\bar{X}$	92.28	$\bar{Y}$	91.26		
ВО Пробы Пациента		ВО $\bar{X}$ (%)	2.1%	ВО $\bar{Y}$ (%)	2.5%		
Результат Регрессии Деминга с Программным Обеспечением Medcalc							
Уравнение Регрессии			$y = 1.80 + 0.97x$				
Параметр			Коэффициент		Стандартная Погрешность		
Отрезок / a			1.80		/		
Уклон / b			0.97		0.00004		
Определение взаимозаменяемости рабочего калибратора							
Величина Измерения Процедуры А	Прогнозируемая величина уравнения регрессии	Стандартная погрешность прогнозируемой величины	Проверьте таблицу значений t Двойная петля t(0.05,40)	95%-ный доверительный интервал прогнозируемой величины	Величина Измерения Процедуры В	в пределах 95%-ного доверительного интервала	Взаимозаменяемо
11.02	12.	1.82	2.021	8.8 16.	11.23	Да	Да

	49			1	16			
52.66	52. 85	1.77	2.021	49. 28	56. 42	51.32	Да	Да
99.99	98. 74	1.75	2.021	95. 20	102. 27	100.7 2	Да	Да
143.54	140 .96	1.78	2.021	137 .36	144 .55	142.4 7	Да	Да
186.81	182 .90	1.84	2.021	179 .18	186 .62	186.4 9	Да	Да
Заключение: оценка взаимозаменяемости произведена.								

4) Результаты оценки взаимозаменяемости

Все точки концентрации рабочих калибраторов mAlb находятся в пределах 95%-ного прогнозируемого интервала, таким образом, рабочие калибраторы mAlb являются взаимозаменяемыми.

4. Подтверждение Точности Рабочего Калибратора mAlb

После калибровки рутинной процедуры измерения утверждённым рабочим калибратором протестируйте протестируйте международные эталонные материалы и повторите тест 3 раза, затем возьмите среднюю величину М и величину, заявленную на этикетке, чтобы рассчитать стандартное отклонение В согласно следующей формуле:

$$B = \frac{M-T}{T} \times 100\%$$

М – Средняя величина 3 тестов эталонных материалов

Т – Заявленная на этикетке величина эталонных материалов

Значение Свойств Эталонного Материала	Результаты Тестирования	Средняя Величина	Отклонение
37.2	34.80	34.38	-8%
	33.50		
	34.84		

Результаты показали, что после калибровки рабочим калибратором mAlb отклонение процедуры измерения Getein Biotech составило менее 15% от целевой величины, что соответствовало требованиям.

5. Описание Прослеживаемости Измерения Рабочего Калибратора mAlb

Была проведена оценка взаимозаменяемости заданного рабочего калибратора и подтверждена его точность, прослеживаемость измерения является эффективной и может прослеживаться до международного эталонного материала.

Отчет об исследовании порогового значения или референтного интервала

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

1. Цель

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit Immunofluorescence Assay)). Повышенная концентрация mAlb ниже протенинурического уровня уже давно признана маркером заболевания почек и повышенного сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии. Этот отчет предназначен для установления и подтверждения порогового значения или эталонного значения интервала использования набора реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit Immunofluorescence Assay)).

.. Установление порогового значения или эталонного интервала.

Образцы собирали у здорового человека для определения порогового значения или референтного интервала.

Базовый статистический метод – это непараметрический метод подсчета процентильного значения результата теста и установление порогового значения или референсного интервала для образцов здорового человека.

Обычно используемые референтные пределы составляют 95%, 97,5% и 99%. Согласно требованиям клинической медицинской статистики верхний предел порогового значения или референтного интервала составляет 95%.

3. Выбор образца

3.1 Индивидуальный подбор

Состояние здоровья человека должно оцениваться с помощью анкеты и медицинских записей в клинических исследованиях, экспериментов с физиологическими показателями настоящего состояния. Образцы соответствуют требованиям справочного лица

Таблица 1 используется для исключения особых случаев. Таблица 2 представляет собой анкету.

Таблица 1. Индивидуальные критерии исключения

Питьевой	Болезнь (недавняя)
Сдача анализа	Период лактации
Аномальное кровяное давление	Ожирение
Злоупотребление наркотиками	Занятие
Рецепт	Оральные контрацептивы

Самоуправление	Беременность
Экологический фактор	Операция (недавняя)
Пост или не пост	Курение
Генетические факторы	Переливание крови (недавно)
Госпитализирован (недавно или в настоящее время)	Злоупотребление витаминами

Таблица 2. Пример анкеты

Вся информация будет храниться строго конфиденциально и будет использоваться только для диагностики заболеваний.

Идентификатор товара		Идентификационный номер образца	
Полное имя:		Тел:	
Адрес:		Национальность:	
Возраст:	Пол:		
Высота:	Масса:		
Занятие:			
Врач:			
Как вы думаете, вы здоровы?		Да	Нет

Вы регулярно занимаетесь спортом?

Если да, укажите время тренировок (час/неделя):

Интенсивность упражнений: (низкая) 1 2 3
4 5 6 7 8 9 10 (высокая)

Вы недавно болели? Да Нет
Если да, болезнь:
больничный: :

Вы принимаете какие-нибудь лекарства? Да Нет
Если да, название лекарства:

У вас высокое кровяное давление? Да Нет

Вы принимаете витаминные добавки? Да Нет
Если да, название добавок:

Вы подвергаетесь воздействию опасных химикатов на работе? Да Нет
Если да, название химикатов:

Вы курите? Да Нет
Если да, тип сигареты: частота курения:

Есть ли у вас особые предпочтения в еде? Да Нет
Если да, укажите:

Вы пьете алкоголь?

Да

Нет

**Если да, тип
алкоголя:**

частота питья:

**Вы находитесь под
наблюдением врача?**

Да

Нет

Если да, укажите: _____

Вы недавно были
госпитализированы?

Да

Нет

Если да,
укажите: _____

Больни
ца: _____

Есть ли в вашей семье генетическое
заболевание? ?

Да

Нет

Если да,
укажите: _____

Принимали ли вы недавно аспирин или
другие обезболивающие?

Да
врем

Нет

Если да,
укажите: _____

я: _____

Принимали ли вы в последнее время антациды или
другие лекарства для желудка?

Да

Нет

Если да,
укажите: _____

врем
я: _____

Вы недавно принимали таблетки для
похудения?

Да

Нет

Женщины-респонденты:

У вас менструация?

Да

Нет

Если да, время последней
менструации: _____

Если нет, получаете ли вы гормональную
терапию?

Да

Нет

Вы кормите грудью?

Да

Нет

Ты беременна?

Да

Нет

Если да, срок
сдачи: _____

Использовали ли вы в последнее время оральные или
имплантированные контрацептивы?

Да

Нет

3.2 Критерии отбора проб и их количество

Образцы отбираются у практически здорового населения без известных заболеваний почек и повышенного сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии согласно табл. 1 и табл. 2.

Количество проб должно быть не менее 153. Чем больше количество проб, тем точнее эталонный интервал будет.

3.3 Критерии исключения выборки

Образцы с сильным загрязнением.

3.4 Требования к выборочной информации

Возраст, отделение, амбулаторное/стационарное лечение, клинические симптомы

4. Сбор образцов

Объем пробы должен быть не менее 100 мкл. Исследовано 500 проб мочи из нескольких больниц провинции Цзянсу (первая народная больница Янчжоу, филиал Хэси в Нанкине.

Первая больница и больница ЧжунДа, входящая в состав Юго-Восточного университета. Образец мочи храните при комнатной температуре в течение 4 часов, до 3 дней при температуре от 2 до 8°C.

5. Статистический метод.

Программное обеспечение SPSS 22.0 используется для расчета предела процентиля 95%.

6. Запись и обработка данных

6.1 Запись даты

Согласно статистическим требованиям клинической медицины, верхний предел нормы

Значение mAlb имеет клиническое значение и является односторонним показателем. Используется 95-й процентиль. Мы

использовать реагенты эксперимента для проведения тестов на 500 образцах мочи здорового человека с

Флуоресцентный иммуноанализатор Getein1100. Статистика представлена в Табл 3

Таблица 3. Данные испытаний 500 образцов мочи				
Нет.	Концентрация (мг/л)	Нет.		Концентрация (мг/л)
1	<10,0	251		<10,0
2	<10,0	252		<10,0
3	<10,0	253		104
4	<10,0	254		23,7
5	<10,0	255		<10,0
6	<10,0	256		<10,0
7	<10,0	257		<10,0
8	20,4	258		<10,0
9	<10,0	259		10,0
10	23,7	260		22,4
11	<10,0	261		<10,0
12	<10,0	262		<10,0

13	<10,0	263	<10,0
14	<10,0	264	<10,0
15	<10,0	265	<10,0
16	<10,0	266	10,0
17	<10,0	267	<10,0
18	<10,0	268	<10,0
19	<10,0	269	<10,0
20	<10,0	270	<10,0
21	<10,0	271	<10,0
22	<10,0	272	<10,0
23	<10,0	273	<10,0
24	<10,0	274	<10,0
25	<10,0	275	<10,0
26	<10,0	276	<10,0
27	<10,0	277	<10,0
28	10,0	278	12,4
29	<10,0	279	15,3
30	<10,0	280	<10,0
31	<10,0	281	<10,0
32	<10,0	282	<10,0
33	<10,0	283	<10,0
34	<10,0	284	12,7
35	<10,0	285	<10,0
36	10,0	286	<10,0
37	<10,0	287	<10,0
38	<10,0	288	<10,0
39	<10,0	289	<10,0
40	<10,0	290	<10,0
41	<10,0	291	<10,0
42	<10,0	292	<10,0
43	<10,0	293	<10,0
44	<10,0	294	12,2
45	<10,0	295	<10,0
46	<10,0	296	<10,0
47	<10,0	297	<10,0
48	<10,0	298	10,5
49	<10,0	299	<10,0
50	<10,0	300	<10,0
51	<10,0	301	23,0
52	<10,0	302	<10,0
53	<10,0	303	<10,0
54	<10,0	304	23,9
55	<10,0	305	<10,0

56	<10,0	306	<10,0
57	<10,0	307	17,6
58	<10,0	308	<10,0
59	20,7	309	<10,0
60	<10,0	310	17,8
61	<10,0	311	<10,0
62	21,9	312	<10,0
63	<10,0	313	<10,0
64	<10,0	314	19,8
65	<10,0	315	<10,0
66	<10,0	316	<10,0
67	23,8	317	18,1
68	<10,0	318	<10,0
69	<10,0	319	<10,0
70	<10,0	320	<10,0
71	<10,0	321	100
72	<10,0	322	<10,0
73	<10,0	323	<10,0
74	<10,0	324	<10,0
75	<10,0	325	<10,0
76	<10,0	326	<10,0
77	<10,0	327	<10,0
78	24,7	328	<10,0
79	<10,0	329	<10,0
80	<10,0	330	23,3
81	<10,0	331	<10,0
82	<10,0	332	<10,0
83	<10,0	333	<10,0
84	<10,0	334	10,0
85	<10,0	335	13,0
86	<10,0	336	<10,0
87	<10,0	337	<10,0
88	<10,0	338	<10,0
89	<10,0	339	<10,0
90	<10,0	340	<10,0
91	<10,0	341	<10,0
92	<10,0	342	10,8
93	<10,0	343	<10,0
94	<10,0	344	<10,0
95	10,0	345	<10,0
96	<10,0	346	<10,0
97	<10,0	347	<10,0
98	<10,0	348	<10,0

99	18,7	349	<10,0
100	<10,0	350	<10,0
101	<10,0	351	<10,0
102	<10,0	352	<10,0
103	<10,0	353	<10,0
104	<10,0	354	<10,0
105	<10,0	355	<10,0
106	<10,0	356	<10,0
107	<10,0	357	<10,0
108	<10,0	358	<10,0
109	<10,0	359	<10,0
110	<10,0	360	22,4
111	<10,0	361	<10,0
112	<10,0	362	22,0
113	12,9	363	11,6
114	<10,0	364	<10,0
115	<10,0	365	193
116	<10,0	366	<10,0
117	<10,0	367	15,8
118	24,3	368	<10,0
119	<10,0	369	<10,0
120	<10,0	370	<10,0
121	<10,0	371	<10,0
122	<10,0	372	<10,0
123	22,3	373	<10,0
124	<10,0	374	<10,0
125	<10,0	375	11,0
126	<10,0	376	<10,0
127	<10,0	377	<10,0
128	<10,0	378	<10,0
129	<10,0	379	<10,0
130	<10,0	380	<10,0
131	<10,0	381	<10,0
132	19,6	382	<10,0
133	<10,0	383	<10,0
134	<10,0	384	<10,0
135	<10,0	385	<10,0
136	<10,0	386	<10,0
137	<10,0	387	<10,0
138	<10,0	388	<10,0
139	<10,0	389	<10,0
140	<10,0	390	19,5
141	<10,0	391	<10,0

142	12,7	392	10,0
143	<10,0	393	<10,0
144	<10,0	394	<10,0
145	<10,0	395	<10,0
146	<10,0	396	<10,0
147	<10,0	397	<10,0
148	<10,0	398	<10,0
149	<10,0	399	<10,0
150	<10,0	400	<10,0
151	<10,0	401	<10,0
152	<10,0	402	<10,0
153	<10,0	403	230
154	<10,0	404	<10,0
155	<10,0	405	<10,0
156	<10,0	406	<10,0
157	<10,0	407	<10,0
158	<10,0	408	10,6
159	<10,0	409	<10,0
160	13,2	410	12,9
161	<10,0	411	<10,0
162	<10,0	412	<10,0
163	<10,0	413	14,3
164	12,8	414	<10,0
165	<10,0	415	<10,0
166	<10,0	416	<10,0
167	10,1	417	<10,0
168	<10,0	418	<10,0
169	16,7	419	<10,0
170	<10,0	420	<10,0
171	24,2	421	<10,0
172	<10,0	422	<10,0
173	<10,0	423	<10,0
174	<10,0	424	<10,0
175	<10,0	425	<10,0
176	<10,0	426	<10,0
177	<10,0	427	<10,0
178	<10,0	428	<10,0
179	<10,0	429	<10,0
180	<10,0	430	23,4
181	<10,0	431	<10,0
182	<10,0	432	<10,0
183	<10,0	433	<10,0
184	<10,0	434	<10,0

185	17.1	435	<10,0
186	<10,0	436	<10,0
187	20,0	437	<10,0
188	<10,0	438	10,0
189	<10,0	439	<10,0
190	<10,0	440	<10,0
191	<10,0	441	119
192	<10,0	442	<10,0
193	<10,0	443	<10,0
194	<10,0	444	<10,0
195	17,4	445	<10,0
196	<10,0	446	<10,0
197	<10,0	447	<10,0
198	<10,0	448	<10,0
199	15,6	449	<10,0
200	<10,0	450	<10,0
201	<10,0	451	<10,0
202	18,8	452	24,0
203	20,7	453	116
204	<10,0	454	11.2
205	<10,0	455	<10,0
206	<10,0	456	<10,0
207	12.8	457	<10,0
208	<10,0	458	<10,0
209	<10,0	459	<10,0
210	<10,0	460	<10,0
211	<10,0	461	<10,0
212	10,0	462	23.9
213	<10,0	463	19.6
214	22.7	464	<10,0
215	<10,0	465	<10,0
216	<10,0	466	<10,0
217	<10,0	467	<10,0
218	<10,0	468	<10,0
219	<10,0	469	<10,0
220	<10,0	470	<10,0
221	<10,0	471	<10,0
222	24.6	472	<10,0
223	<10,0	473	<10,0
224	<10,0	474	<10,0
225	<10,0	475	<10,0
226	<10,0	476	<10,0
227	<10,0	477	<10,0

228	<10,0	478	<10,0
229	<10,0	479	<10,0
230	<10,0	480	<10,0
231	<10,0	481	<10,0
232	<10,0	482	<10,0
233	<10,0	483	<10,0
234	<10,0	484	17.8
235	<10,0	485	11.0
236	<10,0	486	<10,0
237	<10,0	487	<10,0
238	<10,0	488	<10,0
239	<10,0	489	<10,0
240	<10,0	490	10,0
241	<10,0	491	<10,0
242	<10,0	492	<10,0
243	<10,0	493	<10,0
244	<10,0	494	<10,0
245	<10,0	495	<10,0
246	<10,0	496	<10,0
247	<10,0	497	<10,0
248	<10,0	498	<10,0
249	<10,0	499	<10,0
250	20.6	500	<10,0

6.2 Обработка выбросов

Согласно методу соотношения D/R (где «D» означает абсолютную разницу между крайними значениями опорное значение и следующее крайнее опорное значение, а «R» относится к диапазону всех опорных значений).

Значений, соотношение D/R должно быть меньше 1/3, крайнее опорное значение и следующее крайнее опорное значение - это наибольшее значение 24,7 и соседнее значение 24,6, $D = 24,7 - 24,6 = 0,1$, диапазон (R) = $24,7 - 0 = 24,7$ (диапазон измерения mAlb составляет 10,0~200,0 мг/л. Анализатор показывает <10,0 мг/л для образцов ниже 10,0 мг/л, что фактически означает, что он не может быть обнаружен реагентом. Тем самым, значение <10,0 мг/л считается равным 0, $D/R = 0,1/24,7 = 0,004 < 1/3$, поэтому выброса нет и его не нужно устранять.

6.3 Контрольный предел

Согласно рисунку 1, мы можем интуитивно видеть, что распределение результатов теста mAlb является ненормальным распределением, поэтому метод процентиля используется для оценки предела эталонного диапазона в 95 % доверительного интервала.

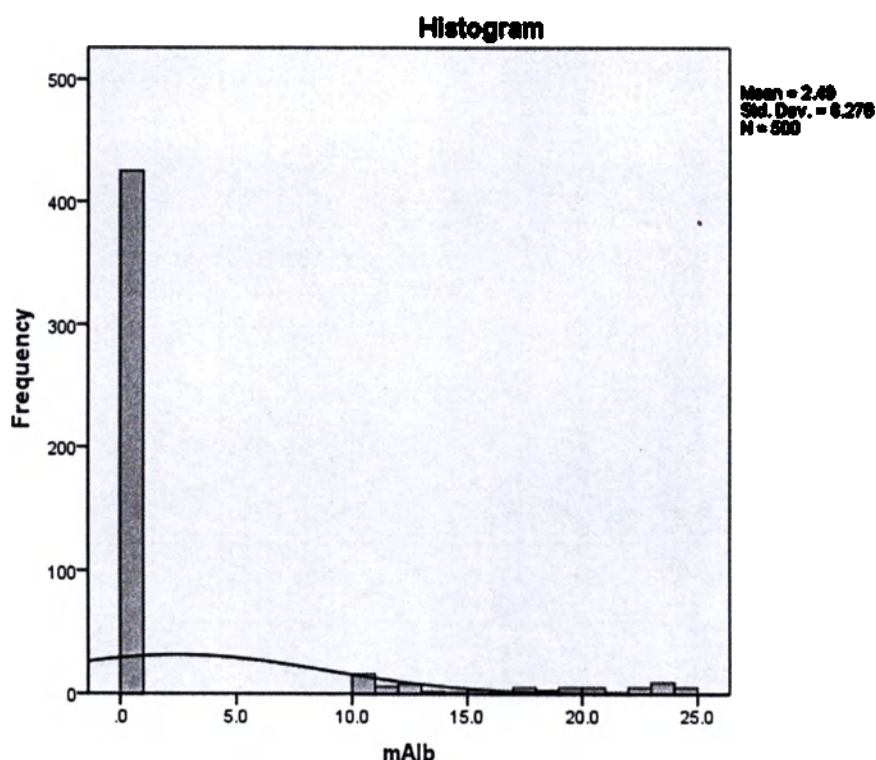


Рисунок 1. Распределение результатов теста mAlb.

Результаты испытаний 500 образцов физического обследования были рассчитаны с помощью программной системы SPSS 22.0, и результаты показаны на рисунке 2.

Статистика		
mAlb		
N	Действительный	500
	Отсутствующий	0
Иметь в виду		2.493
Стандарт. среднего	Ошибка	.2808
Медиана		.000
Режим		.0
Стандарт. Отклонение		6.2778
Дисперсия		39.411
Диапазон		24.7
Минимум		.0
Максимум		24.7
Сумма		1246.7
Процентили	95	19.990

Рисунок 2. Проанализированные результаты SPSS 22.0

Из приведенных выше результатов следует, что верхний предел нормального эталонного значения составляет 20,0 мг/л, когда экспериментальный реагент принимает 95% доверительный интервал.

7. Заключение

Согласно приведенным выше результатам испытаний 500 образцов мочи здорового человека, пороговое значение или верхний предел референтного интервала набора реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit Immunofluorescence Assay)) подтвержден как 20,0 мг/л (95% доверительный интервал).

Каждая лаборатория должна определить применимость референтного интервала посредством экспериментов и при необходимости установить собственный референтный интервал.

Приложение Ж
к Выписке из технической документации

Маркировка изделия - Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Маркировка производителя

Маркировка внешней и внутренней упаковки выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 18113-2.

На каждую тестовую кассету должна быть нанесена надпись с указанием:

надписи: «mAlb»

На каждую SD карту должна быть нанесена надпись с указанием:

-надписи: «mAlb»;

-номера лота.

Одноразовые пипетки не маркируются.

Маркировка оригинальной упаковки производителя

На внутренней этикетке упаковки медицинского изделия указаны:

– Наименование, адрес и контакты производителя

– Краткое наименование изделия

– Условия хранения

– Номер серии, дата производства и срок годности

– Особые указания и меры предосторожности: символ «Медицинское изделие для диагностики «*in vitro*», символ «Содержимого достаточно для проведения n тестов»; символ «Не использовать при повреждении упаковки», символ «Соответствует основным требованиям Директивы Европейского Союза», символ «Не подлежит повторному использованию», символ «Обратитесь к инструкции по применению»,

– Информация об уполномоченном представителе производителя в ЕС.

– Логотип.

На внешней этикетке медицинского изделия указаны:

– Производитель

– Сведения о производителе (адрес, контакты (телефон, почта, сайт))

– Наименование изделия

– Условия хранения

– Идентификационный номер (совпадающий с номером по каталогу)

– Номер серии, дата производства и срок годности

– Информация об уполномоченном представителе производителя в ЕС (наименование, адрес)

– QR-код

– Особые указания и меры предосторожности: символ «Медицинское изделие для диагностики «*in vitro*», символ «Содержимого достаточно для проведения n тестов»; символ «Не использовать при повреждении упаковки», символ «Соответствует основным требованиям Директивы Европейского Союза», символ «Обратитесь к инструкции по применению»,

– Для регистрации в РФ наклеена этикетка с указанием:

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn | 10

- - Названия набора;
- - Даты изготовления и срока годности;
- Надписи «Для профессионального применения», «Для одноразового использования», «Только для диагностики in vitro»
- Информации о производителе и об уполномоченном представителе производителя в РФ (наименование, адрес, контакты (телефон, почта, сайт))
- Назначения медицинского изделия
- Вида анализа;
- Состав набора;
- Номера регистрационного удостоверения и дата регистрации
- Массы нетто и массы брутто на групповой упаковке изделий
- Массы нетто потребительской упаковки

Образец внешней дополнительной этикетки представлен ниже:

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Регистрационное удостоверение №.от

Состав набора и комплектации:

Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт.

Одноразовая пипетка – 25 шт.

SD-карта – 1 шт.

Инструкция по применению – 1 шт.

Назначение:

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения in vitro микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен только для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (РУ №РЗН 2020/12609).

Тип анализа: иммунофлуоресцентный анализ.

Для одноразового использования.

Только для диагностики in vitro.

Для профессионального применения.

Сведения о производителе:

Название: Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай

Адрес: No.9 Bofu Road, Lube District, Nanjing, 211505, China

Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китайская народная республика

Телефон (Китай): +86-25-68568508

Факс: +86-25-68568500

Почта: tech@getein.com.cn

overseas@getein.com.cn

Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn

Уполномоченный представитель производителя в России

Общество с Ограниченной Ответственностью «РОТАНА» (ООО «РОТАНА»)

117342, г. Москва, ул. Генерала Антонова, 3 А

Телефон/факс:

+7(495) 646-2861

+7(495) 646-2862

+7(495) 646-2863

+7(495) 646-2864

+7(495) 646-2865

Электронная почта: med@rotana-rl.ru

Дата изготовления:

Срок годности:

Масса нетто и масса брутто на групповой упаковке изделий:

Масса нетто потребительской упаковки:

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Lube District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn2 | 10

Символы, используемые на упаковке и этикетках

Графическое обозначение	Приведенная информация
	Информация о производителе медицинского изделия
	Не подлежит повторному использованию
	Содержимое достаточно для проведения <количества> тестов
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Температура хранения
	См. инструкцию по применению
	Номер по каталогу
	Номер серии (LOT)
	Дата истечения срока годности
	Не используйте, если упаковка повреждена
	Соответствует основным требованиям Директивы Европейского Союза
«GP Getein Biotech, Inc»	ЛОГОТИП

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
 Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
 Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
 Телефон (China): +86-25-68568508
 Факс: +86-25-68568500
 Почта: tech@getein.com.cn
 overseas@getein.com.cn
 Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn3 | 10

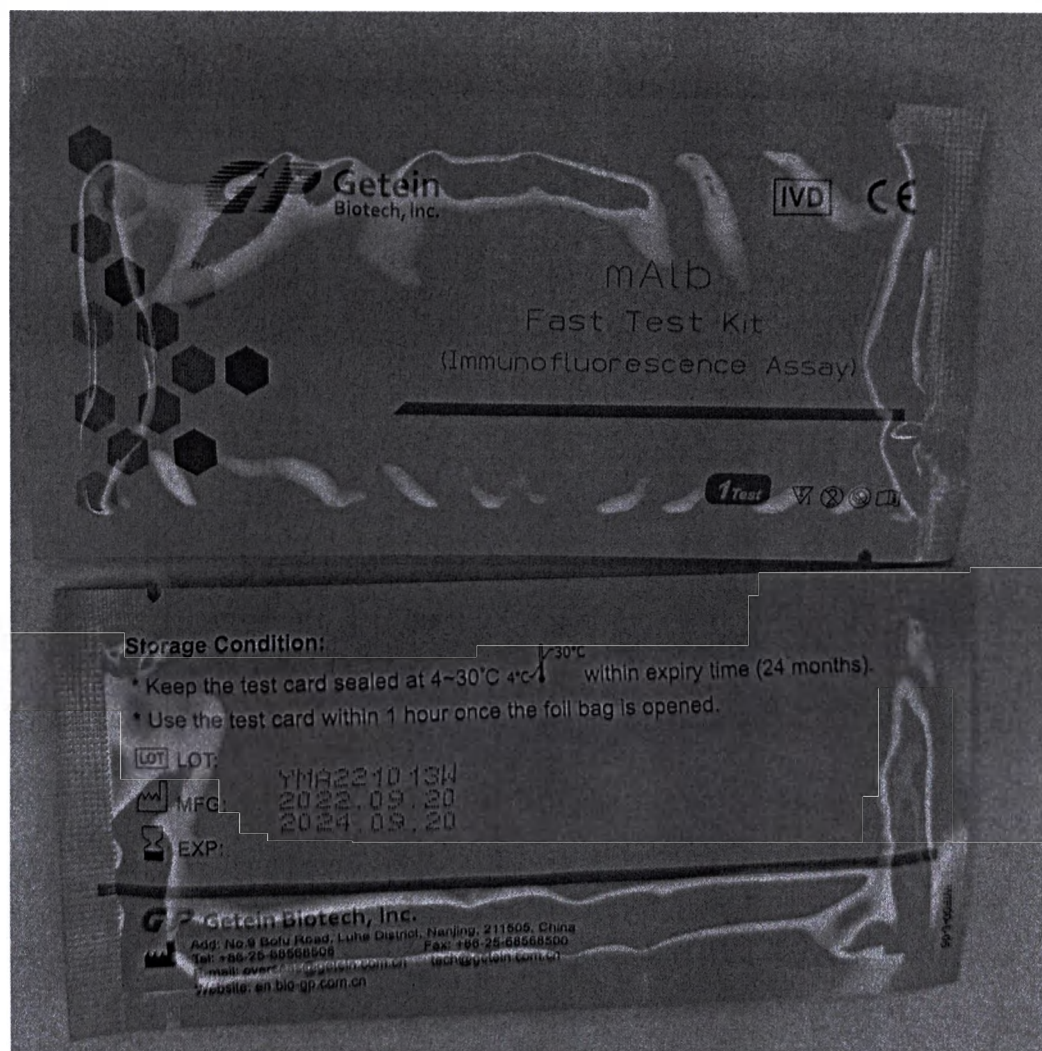


Рис.1 Внешний вид индивидуальной упаковки тестовой кассеты

Вторичная упаковка медицинского изделия для диагностики *in vitro* представляет собой коробку из картона, в которую вкладываются:

Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт.

Одноразовая пипетка – 25 шт.

SD-карта – 1 шт.

Инструкция по применению – 1 шт.

Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn | 10



Рис.2 Компоненты набора

Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай
 Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
 Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
 Телефон (China): +86-25-68568508
 Факс: +86-25-68568500
 Почта: tech@getein.com.cn
 overseas@getein.com.cn
 Веб-сайт: www.bio-go.com.cn | 10



Getein Biotech, Inc.

Add.: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Tel: +86-25-68568508
Fax: +86-25-68568500
E-mail: tech@getein.com.cn, overseas@getein.com.cn
Website: www.getein.com

Рис.2а Коробка сбоку

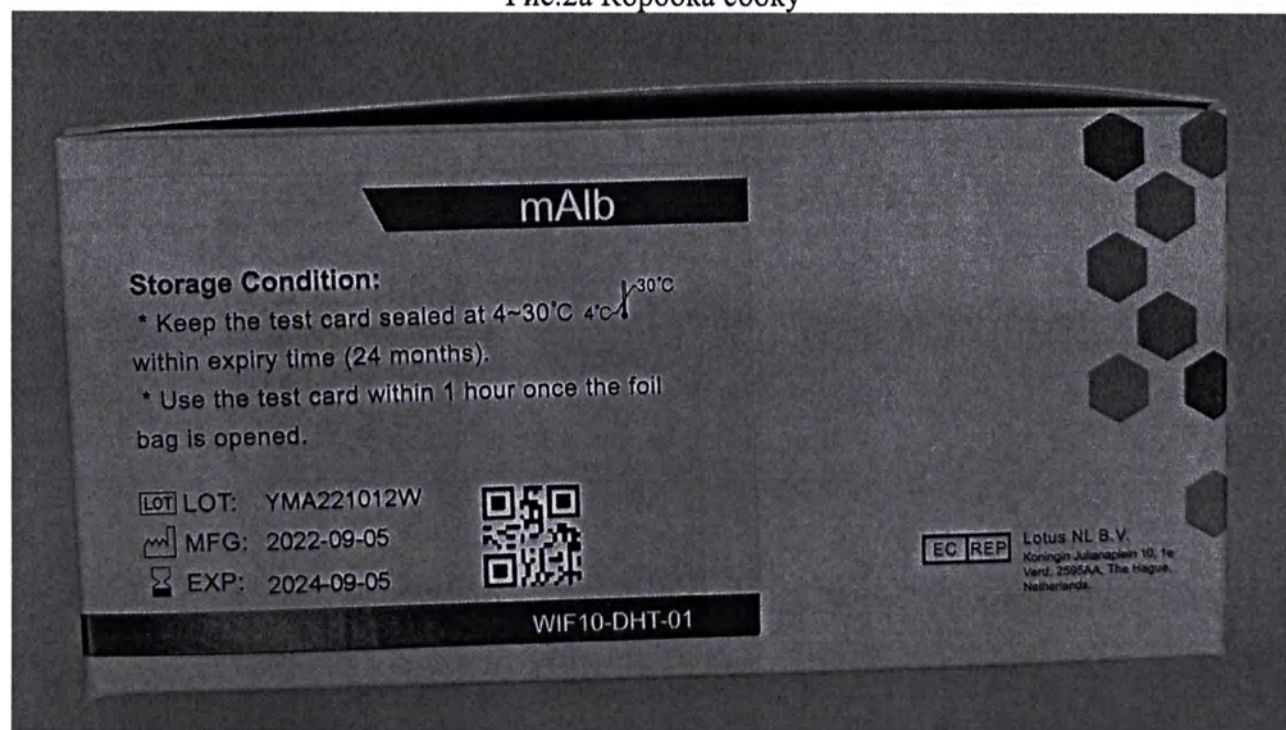


Рис.2б Коробка сбоку

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn | 10

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Регистрационное удостоверение №.от

Состав набора и комплектация:

- Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт. •Одноразовая пипетка – 25 шт. •SD-карта – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

Назначение:
Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения *in vitro* микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен только для применения совместно с Анализатором Getein I100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (РУ №РЗН 2020/12609)

Тип анализа: иммунофлуоресцентный анализ. Для однократного использования. Только для диагностики *in vitro*.

Для профессионального применения.

Сведения о производителе:
Название: Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай ||| Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай ||| Телефон (Китай): +86-25-68568508 ||| Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn overseas@getein.com.cn ||| Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn

Уполномоченный представитель производителя в России
Общество с Ограниченной Ответственностью «РОТАНА» (ООО «РОТАНА») ||| 117342, г. Москва, ул. Генерала Антонова, 3 А
Телефон/факс: +7(495) 646-2861 +7(495)646-2862 +7(495)646-2863 +7(495)646-2864 +7(495)646-2865

Электронная почта: msd@rotana-ru.ru
Дата изготовления: 2022.09.20 Срок годности: 2024.09.20
Масса нетто и масса брутто на групповой упаковке изделий: ... Масса нетто потребительской упаковки: ...

Рис 2в Лицевая сторона коробки

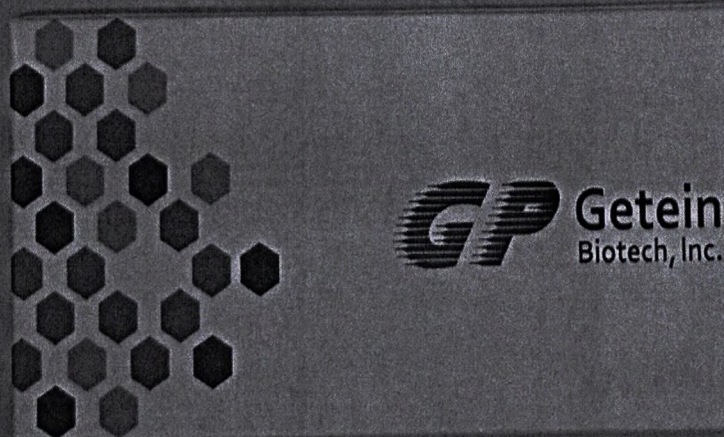


Рис. 2 г Задняя сторона коробки

Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn | 10

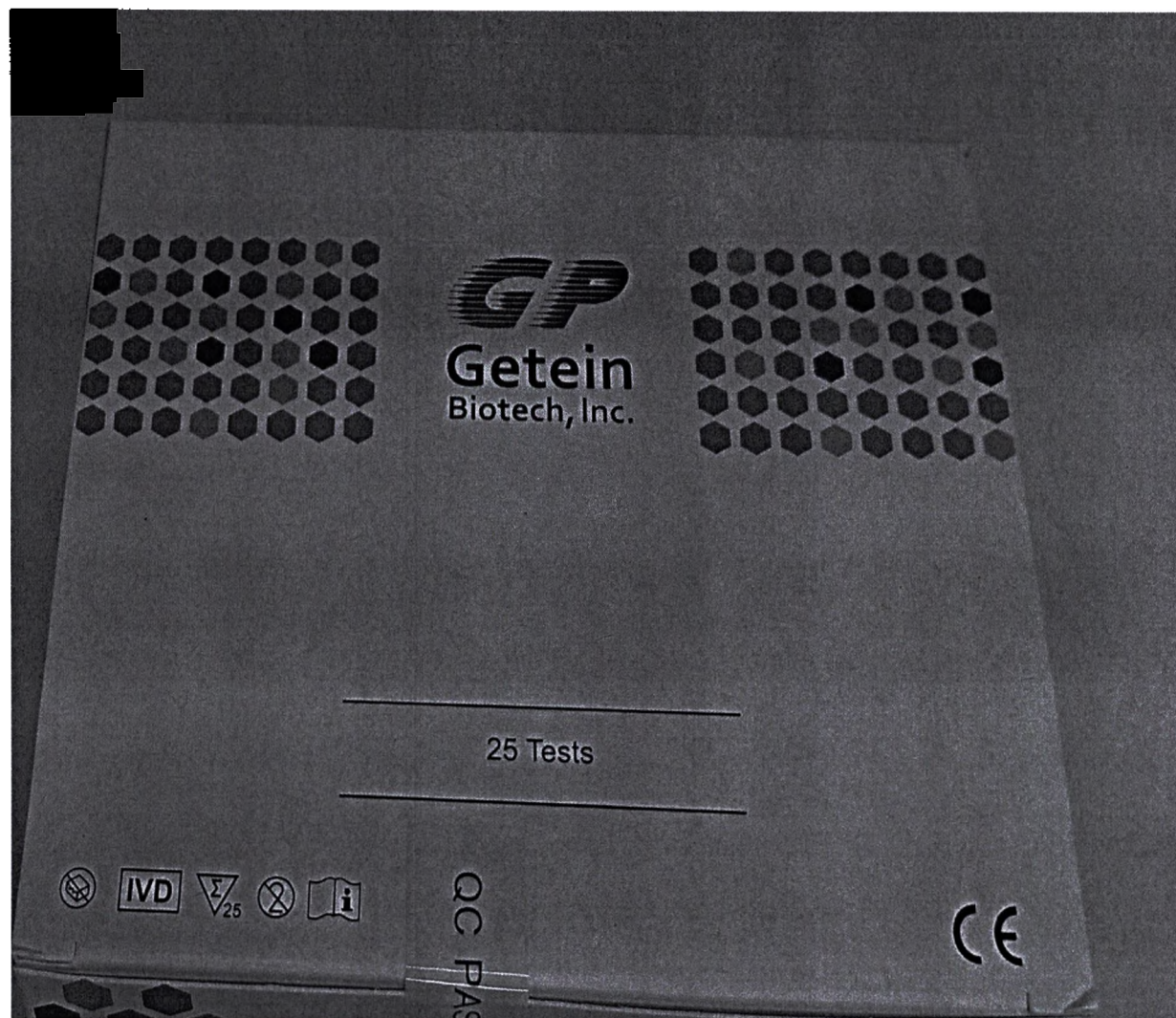
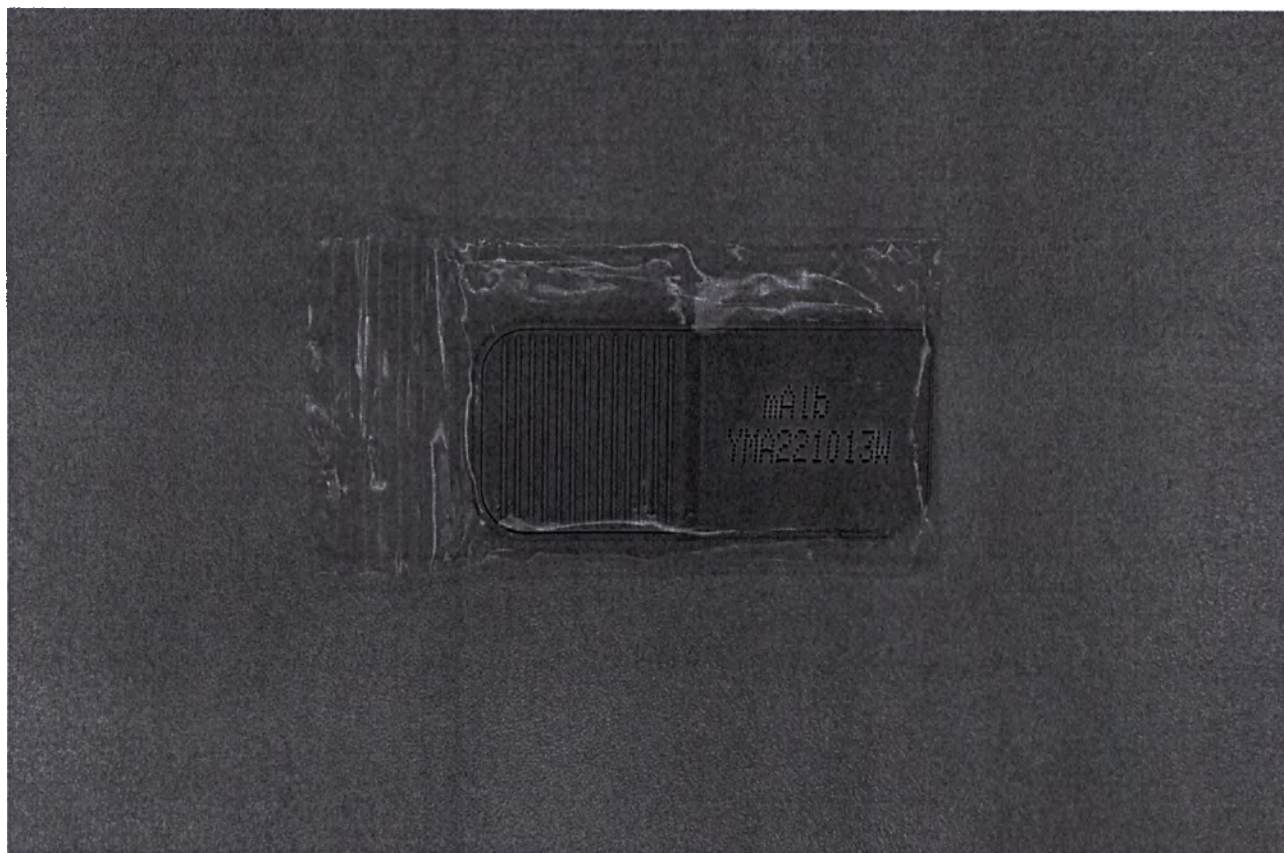


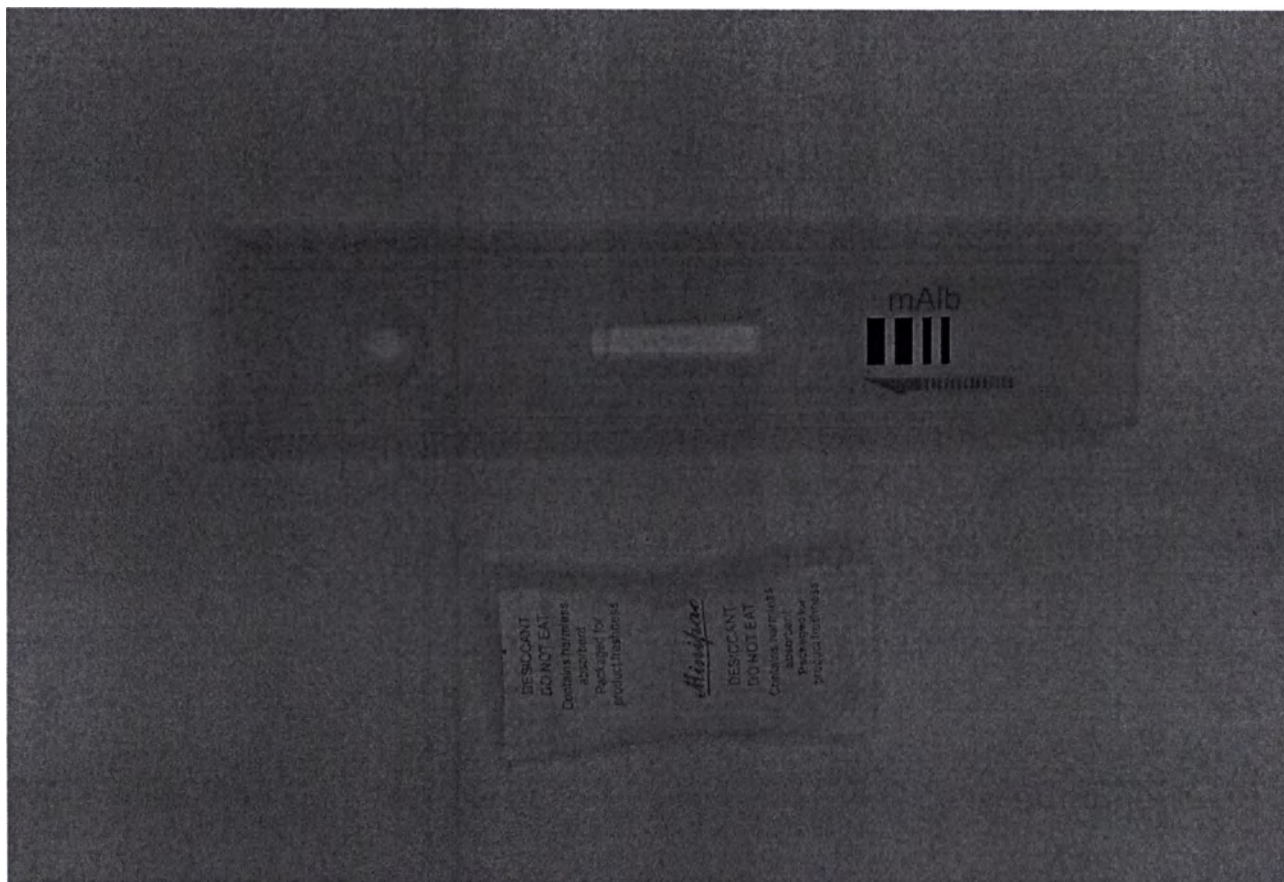
Рис.2 д Верхняя сторона коробки

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
 Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
 Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
 Телефон (China): +86-25-68568508
 Факс: +86-25-68568500
 Почта: tech@getein.com.cn
 overseas@getein.com.cn
 Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn | 10



SD карта

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn9 | 10



Тестовая кассета Getein с осушителем



Пипетка не маркируется

Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай
Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China
Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай.
Телефон (China): +86-25-68568508
Факс: +86-25-68568500
Почта: tech@getein.com.cn
overseas@getein.com.cn
Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn10 | 10

Отчет об управлении рисками для медицинского изделия
Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))
Информация об изделии

Наименование изделия	Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))
Характеристики изделия	25 тестов
Назначение	Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения in vitro микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии. Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (ПУ №РЗН 2020/12609).
Содержимое	В составе набора реагентов: Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт. Одноразовая пипетка – 25 шт. SD-карта – 1 шт. Инструкция по применению – 1 шт.
Основные материалы	Пластиковая оболочка и полоска реагента, состоящая из поглощающей подложки, нитроцеллюлозной хроматографической мембраны (один конец мембраны покрыт флуоресцентным латексом меченным анти-человеческим моноклональным антителом к mAlb (0,25 - 1,0 мг/мл), тестовая линия покрыта другим моноклональным анти-человеческим к mAlb –антителом (0,5 – 4,0 мг/мл), а контрольная линия покрыта кроличьим анти-мышинным антителом IgG (2,0-14,0 мг/мл), абсорбирующей бумагой и подкладкой.

Условия применения	Для диагностики в условиях in vitro
Эталонный стандарт	EN ISO 14971:2012
Изготовитель	Наименование разработчика: Getein Biotech, Inc. (Гетеин Биотек, Инк.), Китай Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing, 211505, China Ул. Бофу №9, район Лухэ, г. Нанкин, 211505, Китай. Телефон (China): +86-25-68568508 Факс: +86-25-68568500 Почта: tech@getein.com.cn overseas@getein.com.cn Веб-сайт: www.bio-gp.com.cn

Критерии оценки рисков

Таблица 1 Пример пяти уровней тяжести по качественным признакам

Степень тяжести	Описание критерия	Степень
Катастрофическая	Ведет к смерти пациента	5
Критическая	Выражается в долговременном повреждении или угрожающей жизни травме	4
Серьезная	Выражается в повреждении или нарушении, требующем профессиональной медицинской помощи	3
Малая	Выражается во временном повреждении или нарушении, не требующем профессиональной медицинской помощи	2
Незначительная	Выражается в неудобстве или временном дискомфорте	1

Таблица 2 Пример пяти уровней вероятности при полуколичественном анализе

Уровни вероятности	Описание критерия	Степень
Часто	$\geq 10^{-3}$	5
Возможно	$< 10^{-3}$ и $\geq 10^{-4}$	4
Изредка возможно	$< 10^{-4}$ и $\geq 10^{-5}$	3
С низкой вероятностью	$< 10^{-5}$ и $\geq 10^{-6}$	2
Очень маловероятно	$< 10^{-6}$	1

Таблица 3 – Матрица рисков

Рейтинг допустимости		Степени тяжести				
		Незначительная	Малая	Серьезная	Критическая	Катастрофическая
Уровни вероятности	Часто	5	10	15	20	25
	Возможно	4	8	12	16	20
	Изредка возможно	3	6	9	12	15

	С низкой вероятностью	2	4	6	8	10
	Очень маловероятно	1	2	3	4	5

Описание допустимости рисков	Легенда	RPN = Тяжесть × Вероятность
Недопустимый риск		Если (RPN ≥ 12 & Тяжесть ≥ 3 & Уровни вероятности ≥ 4), то необходимо принять меры
Необходимость принятия мер		
Допустимый риск		

Перечень вопросов о характеристиках изделия: (В соответствии со стандартом EN ISO 14971:2012, Приложения С и Н)

Нет	Вопрос	Заключение
1	Каково предназначение изделия?	Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения in vitro микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии.
2	Каково клиническое значение изделия?	Функциональное назначение: Набор используется, как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.
3	Предназначено ли изделие для проведения измерений? Качественных или количественных?	Да, для количественных измерений.
4	Является ли медицинское изделие для диагностики in vitro интерпретирующим?	Да, на основании полученных данных на медицинском изделии для диагностики in vitro формируются заключения. Данный анализ обеспечивает предварительную диагностику, результаты которой не могут быть использованы для постановки окончательного диагноза, но должны интерпретироваться в совокупности с результатами прочих клинических исследований.
5	Предусмотрено ли применение медицинского	Да, устройство предназначено для

	изделия для диагностики in vitro в сочетании с другими медицинскими изделиями, медикаментами или другими медицинскими средствами?	использования в сочетании с Иммунофлюоресцентным количественным анализатором Getein 1100.			
6	Как определяется ожидаемое значение?	Ожидаемое нормальное значение mAlb определяли путем тестирования проб, взятых у 500 внешне здоровых лиц. 95-й процентиль концентрации mAlb составляет 200 мг/л. Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила собственные ожидаемые значения для обслуживаемой ею популяции.			
7	Каковы требования к техническим характеристикам изделия?  <table border="1" data-bbox="220 1174 874 1401"> <tr> <td>7</td><td>What is the requirement of performance characteristics?</td><td> Measuring Range 10.0-200.0 mg/L Lower Detection Limit ≤10 mg/L Within-Run Precision ≤10% Between-Run Precision ≤10% Method Comparison: The assay was compared with OLYMPUS AU5400 analyzer and its matching Random mAlb test kits with 200 urine samples (52 positive samples and 148 negative samples). The correlation coefficient (r) is 0.994. </td></tr> </table>	7	What is the requirement of performance characteristics?	Measuring Range 10.0-200.0 mg/L Lower Detection Limit ≤10 mg/L Within-Run Precision ≤10% Between-Run Precision ≤10% Method Comparison: The assay was compared with OLYMPUS AU5400 analyzer and its matching Random mAlb test kits with 200 urine samples (52 positive samples and 148 negative samples). The correlation coefficient (r) is 0.994.	Аналитический диапазон: Диапазон измерений прибора находится в пределах 10,0 до 200,0 мг/л Линейный диапазон измерений находится в пределах 10,0 до 200,0 мг/л В пределах линейного диапазона 10 - 200,0 мг/л мг/л выборочный коэффициент линейной корреляции для данных составляет $r \geq 0,990$. Правильность измерения: Данный аналитический параметр определяли путем сравнительной оценки с набором Randox mAlb на анализаторе Olympus AU5400 на 200 образцах мочи. Коэффициент корреляции (r) составляет 0,992. Точность: При концентрации тестируемой пробы $\leq 10,0$ мг/л относительная погрешность результатов тестирования эталонного образца компании и относительная погрешность целевого значения составляет $\leq 20\%$; при концентрации $\geq 10,0$ мг/л относительная погрешность результатов тестирования эталонного образца компании и относительная
7	What is the requirement of performance characteristics?	Measuring Range 10.0-200.0 mg/L Lower Detection Limit ≤10 mg/L Within-Run Precision ≤10% Between-Run Precision ≤10% Method Comparison: The assay was compared with OLYMPUS AU5400 analyzer and its matching Random mAlb test kits with 200 urine samples (52 positive samples and 148 negative samples). The correlation coefficient (r) is 0.994.			

		погрешность целевого значения не более 20%. Hook-эффект. Концентрация mAlb до 1600 мг/л не вызывает Hook-эффекта.
8	Что входит в состав изделия?	В составе набора реагентов: Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем – 25 шт. Одноразовая пипетка – 25 шт. SD-карта – 1 шт. Инструкция по применению – 1 шт.
9	Какие основные материалы или компоненты используются в медицинском изделии для диагностики in vitro?	Пластиковая оболочка и реакционная полоска, состоящая из поглощающей подложки, нитроцеллюлозной хроматографической мембраны (один конец мембраны покрыт флуоресцентным латексом, меченным моноклональным антителом к mAlb (0,25 - 1,0 мг/мл), тестовая линия покрыта другим моноклональным антителом к mAlb – (0,5 – 4,0 мг/мл), а контрольная линия покрыта кроличьим анти-мышинным антителом IgG (2,0-14,0 мг/мл), абсорбирующей бумаги и подкладки.
10	Содержит ли изделие токсичные вещества?	Нет
11	Содержит ли изделие биологические загрязняющие вещества?	Образцы пациентов, использованные кассеты для анализа и пипетки могут содержать потенциальные возбудители инфекции. Необходимо определить надлежащие методы обращения и утилизации в соответствии с местными нормативными положениями.
12	Требуется ли контроль условий окружающей среды в процессе производства?	Да, изделия производятся в условиях класса чистоты 100000.
13	Имеет ли медицинское изделие для диагностики in vitro ограниченный срок хранения?	Да, два года. После истечения срока годности необходима утилизация изделия.
14	Чем определяется срок службы медицинского изделия для диагностики in vitro?	Условия хранения: воздействие солнечных лучей, температура и целостность упаковки.
15	Чувствительно ли медицинское изделие для диагностики in vitro к воздействию окружающей среды?	Да, кассету для анализа следует хранить при температуре от 4 до 30°C в течение срока годности.

		составляющего 24 месяца. Кассету для анализа для Getein I 100 следует использовать в течение 1 часа после вскрытия пакетика из фольги.
16	В чем заключается исследование стабильности?	Стабильность в режиме реального времени, стабильность после вскрытия и стабильность при транспортировке.
17	Каковы требования к видам образцов?	Для тестирования с использованием данного изделия необходимы образцы мочи человека.
18	Требуется ли для образца плазмы использование специального антикоагулянта?	-
19	Могут ли вещества в образцах исказить результаты анализа?	При добавлении интерферирующих веществ в анализируемые образцы мочи человека были получены следующие результаты: добавление креатинина (≤ 10 г/л), глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л) не оказывает интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. Добавление ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов.
20	Может ли на результаты анализа повлиять контейнер для образца?	-
21	Каковы условия хранения образцов?	1. Проба мочи может сохраняться при комнатной температуре в течение 4 часов; при этом, рекомендуется выполнить анализ как можно скорее. Если анализ требуется отложить, проба мочи может храниться до анализа до 3 суток при температуре 2~8°C. 2. Не допускается использование замороженной пробы мочи.
22	Является ли взаимозаменяемым содержимое различных серий изделий?	Нет, содержимое различных серий изделий не является взаимозаменяемым.
23	Является ли взаимозаменяемым содержимое одной серии изделий?	Нет, компоненты комплектов разных партий не могут использоваться как взаимозаменяемые.
24	Предназначено ли медицинское изделие для диагностики in vitro для однократного применения?	Да, изделие необходимо утилизировать после

		однократного применения.
25	Предусмотрен ли контакт медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i> с пациентом или другими лицами?	Медицинское изделие предназначено для профессионального использования квалифицированным персоналом, работающим в лабораторной одежде, что исключает контакт с организмом пациента.
26	Вводят ли пациенту или выводят из него какие-либо вещества?	Да, предполагается забор образца у пациента.
27	Влияет ли медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i> на окружающую среду?	Использованные кассеты и пипетки могут быть потенциально заразными. Надлежащие методы обращения и утилизации должны быть установлены в соответствии с местными правилами.
28	Необходимы ли техническое обслуживание или калибровка медицинского изделия?	Нет
29	Входит ли в состав медицинского изделия программное обеспечение?	Нет
30	Существуют ли отсроченные или длительные последствия применения медицинского изделия?	Нет
31	Необходимы ли специальное обучение или специальные навыки для монтажа или применения медицинского изделия?	Набор предназначен для профессионального применения в лечебно-профилактических учреждениях квалифицированным персоналом со средним и высшим медицинским образованием, дополнительно прошедшим специальное обучение на курсах повышения квалификации и строго соблюдающим требования безопасности при работе с образцами пациентов.
32	Как будет предоставлена информация о безопасном применении?	На этикетках и в инструкциях по применению
33	Зависит ли применение медицинского изделия для диагностики <i>in vitro</i> от его важнейших эксплуатационных характеристик?	Да

Опасности, прогнозируемые последствия событий и опасные ситуации
 Анализ\Оценка\Контроль (в соответствии со стандартом EN ISO 14971:2012, Приложения E и H)

Используемые сокращения

RE	Оценка риска
S	Степень тяжести
O	Частота
RPN	Значение приоритетности риска = Тяжесть × Частота

RRM	Мера по снижению риска
NH	Возникновение новых опасностей (нет/да - в случае ответа «да» – количество новых опасностей)
ALOR	Допустимый уровень риска (нет/да)

№	Опасности		Оценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основание	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

Е.1 Энергетические опасности									
1	Сетевое напряжение	Нет							
2	Ток утечки	Нет							
3	Электрические поля	Нет							
4	Магнитные поля	Нет							
5	Ионизирующее излучение	Нет							
6	Неионизирующее излучение	Нет							
7	Высокая температура	Высокая температура может привести к получению неправильных результатов.	2	3	6	Определить условия хранения и условия использования после вскрытия в рамках исследования стабильности, указать предупреждения о ненадлежащем применении в инструкциях по применению.	Исследование стабильности, инструкция по применению	Нет	Да
8	Низкая температура	Низкая температура может привести к получению неправильных результатов.	2	3	6	Определить условия хранения и условия использования после вскрытия в рамках исследования стабильности, указать предупреждения о ненадлежащем применении в инструкциях по применению.	Исследование стабильности, инструкция по применению	Нет	Да
9	Падение под воздействием силы тяжести	Нет							
10	В подвешенном состоянии	Нет							
11	Вибрация	Нет							
12	Накопленная энергия	Нет							
13	Наличие движущихся частей	Нет							
14	Сила скручивания, сдвига и растяжения	Нет							
15	Перемещение пациента и придание ему требуемого положения	Нет							
16	Ультразвуковая энергия	Нет							
17	Инфразвуковая энергия	Нет							
18	Звук	Нет							
19	Вливание жидкости под	Нет							

№	Опасности		Оценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основание	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

	высоким давлением								
Е.2 Биологические и химические опасности									
1	Бактерии	Нет							
2	Вирусы	Нет							
3	Прочие возбудители заболеваний (например, прионы)	Нет							
4	Повторная или перекрестная инфекция	Нет							
5	Кислоты или основания	Нет							
6	Отходы	Использованные кассеты для анализа и пипетки могут содержать потенциальные возбудители инфекции.	2	5	10	Необходимо определить надлежащие методы обращения и утилизации в соответствии с местными нормативными положениями.	Инструкции по применению	Нет	Да
7	Загрязняющие вещества	Нет							
8	Добавки или вспомогательные вещества	Нет							
9	Чистящие, дезинфицирующие средства или тестирующие вещества	Нет							
10	Продукты распада	Нет							
11	Медицинские газы	Нет							
12	Анестетики	Нет							
13	Токсичность химических составов	Нет							
14	Биологическая несовместимость	Нет							
15	Аллергенность	Нет							
16	Раздражающее действие	Нет							
17	Пирогенность	Нет							
Е.3 Опасность воздействия неблагоприятных окружающих условий и сопутствующие факторы									
1	Электричество	Нет							
2	Давление	Нет							
3	Излучение	Нет							

№	Опасности		ценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основание	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

4	Объем	Нет							
5	Чувствительность к электромагнитным помехам	Нет							
6	Генерирование электромагнитных помех	Нет							
7	Недостаточное энергоснабжение	Нет							
8	Недостаточная подача хладагента	Нет							
9	Несоответствие условий хранения рекомендуемым условиям окружающей среды	Возможно получение неправильного результата	3	3	9	Предоставить информацию для обеспечения безопасности	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению	Нет	Да
10	Несовместимость с другими изделиями	Нет							
11	Случайное механическое повреждение	Нет							
12	Коррозия	Нет							
13	Старение материалов	Нет							
14	Загрязняющие вещества	Нет							

Е.4. Опасности, связанные с использованием изделия, и сопутствующие факторы

1	Неправильная маркировка	Неправильная маркировка может привести к ошибкам в применении изделия.	3	3	9	Разработать этикетки в соответствии со стандартом EN. Проверить этикетки перед выпуском изделия.	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению, критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Нет	Да
2	Неадекватные инструкции по эксплуатации : ▪ неадекватная спецификация на принадлежность ▪ неадекватная спецификация на проверку перед началом использования	Неадекватные инструкции по эксплуатации могут привести к ошибкам в применении изделия. Нет Нет	3	3	9	Инструкции по применению должны быть подготовлены в соответствии с применимым стандартом EN. Проверить Инструкции по применению перед выпуском изделия.	Инструкции по применению, критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Нет	Да

№	Опасности		оценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основание	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

	слишком сложные рабочие инструкции	Слишком сложные рабочие инструкции могут привести к ошибкам в применении изделия	2	3	6	Инструкции по применению должны быть подготовлены в соответствии с применимым стандартом EN. Проверить Инструкции по применению перед выпуском изделия.	Инструкции по применению, критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Нет	Да
3	Применение некавалифицированным/необученным персоналом	Возможны ошибки в применении изделия и получение неправильных результатов теста.	3	3	9	Указать информацию «Для профессионального использования специалистами в сфере здравоохранения», этикетка «Обратитесь к инструкции по применению перед использованием»	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению.	Нет	Да
4	Некалиброванный прибор	Некалиброванный прибор для сопоставления может привести к получению неправильных результатов теста.	2	2	4	Необходимо регулярно выполнять калибровку прибора для сопоставления в соответствии с руководством по его эксплуатации	Руководство по эксплуатации прибора для сопоставления	Нет	Да
5	Реагенты, потерявшие реакционную способность	Получение неправильных результатов теста.	3	3	9	Этикетка с указанием условий хранения и срока годности	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению.	Нет	Да
6	Смешивание несовместимых серий реагентов	Смешивание несовместимых серий реагентов может привести к получению неправильных результатов теста.	2	2	4	Указание номера серии и предупреждение «Не допускается заменять компоненты продукции на компоненты других серий» на наружной упаковке.	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению.	Нет	Да
7	Исследование незаменимых биологических жидкостей	Исследование незаменимых биологических жидкостей может привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Определить вид образца в инструкциях по применению.	Инструкции по применению	Нет	Да
8	Неправильное приготовление образцов	Неправильное приготовление образцов может привести к получению неправильных результатов теста.	3	3	9	Инструкции по приготовлению образцов.	Инструкции по применению	Нет	Да
9	Неправильное хранение реагентов	Неправильное хранение реагентов может привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Указать условия хранения в инструкциях по применению, определив их в рамках исследования стабильности.	Исследование стабильности, Инструкции по применению	Нет	Да
10	Неадекватное функционирование прибора	Неадекватное функционирование прибора для сопоставления может привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Использовать изделие в соответствии с Руководством по эксплуатации инструмента	Руководство по эксплуатации инструмента для	Нет	Да

№	Опасности		оценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основание	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

						для составления и применения Инструкций по применению.	составления, Инструкций по применению.		
11	Недостаточное предупреждение о побочных эффектах	Нет							
12	Недостаточное предупреждение об опасностях повторного применения изделия однократного применения	Получение неправильных результатов теста.	2	2	4	Маркировка, предупреждение «Не использовать повторно»	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению.	Нет	Да
13	Неточные измерения и другие метрологические аспекты	Неточные измерения могут привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Этикетка «Обратитесь к инструкции по применению перед использованием»	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению.	Нет	Да
14	Несовместимость с расходными материалами/принадлежностями/другими изделиями	Нет							
16	Острые края или углы	Нет							

Н.2.4 Описание известных и прогнозируемых опасностей диагностики в условиях in vitro

1	Точность (неточность)	Неправильная точность может привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Управление производственным процессом. Проверить точность перед выпуском изделия.	Управление производственным процессом, критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Нет	Да
2	Погрешность	Неправильная погрешность МОЖЕТ привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Управление производственным процессом. Проверить погрешность перед выпуском изделия.	Управление производственным процессом, критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Нет	Да
3	Аналитическая специфичность	Некоторые вещества в составе образцов могут искажать результаты анализа и приводить к получению неправильных результатов.	3	3	9	Информация об известных интерферирующих веществах и их максимально допустимая концентрация.	Инструкции по применению	Нет	Да

№	Опасности		ценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основани е	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

4	Диапазон измерений	Нет, диапазон измерений может соответствовать требованиям клиники.							
5	Характеристики надежности	Несоответствующее медицинское вмешательство, следствием которого может стать причинение вреда здоровью или смерть, или невозможность оказать медицинскую помощь, которая могла бы предотвратить причинение вреда здоровью или смерть.	4	3	12	Указать следующую информацию: Результаты анализа следует оценивать в контексте имеющихся клинических и лабораторных данных. Если результаты лабораторного исследования не совпадают с имеющейся клинической оценкой, необходимо надлежащим образом провести дополнительные анализы.	Инструкции по применению	Не т	Да
6	Дополнительная информация о пациенте	Если медицинское изделие для диагностики in vitro спроектировано так, чтобы вместе с результатами исследования сообщать дополнительную информацию, то неспособность изделия выдать правильную информацию совместно с результатами исследования может нарушить правильность интерпретации данных результатов и привести к созданию опасной ситуации.	3	3	9	Пронумеровать кассету для анализа перед началом тестирования.	Инструкции по применению	Не т	Да
7	Неоднородность внутри одной серии изделий;	Результаты тестов могут быть нестабильны, что мешает пользователю принять правильное решение.	4	2	8	Управление производственным процессом. Проверить изделие перед выпуском.	Управление производственным процессом. критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Не т	Да
8	Несовместимость разных серий	Смешивание несовместимых серий реагентов может привести к получению неправильных результатов теста.	2	2	4	Указание номера серии и предупреждение «Не допускается заменять компоненты продукции на компоненты других серий» на наружной упаковке.	Упаковка и маркировка, Инструкции по применению.	Не т	Да
9	Непрослеживаемость значений калибратора	Нет							
10	Невозможность замены калибратора	Нет							
11	Остатки образцов или реагентов	Повторное использование остатков образца или реагента может привести к получению неправильных результатов теста.	2	2	4	Использованные кассеты для анализа и пипетки могут содержать потенциальные	Инструкции по применению	Не т	Да

№	Опасности		Оценка риска			Меры по снижению риска RRM	Основание	NH	DR
	Общие сведения	Обозначение опасности	S	O	RL				

						возбудители инфекции. Необходимо определить надлежащие методы обращения и утилизации в соответствии с местными нормативными положениями.			
12	Нарушение стабильности	Нарушение стабильности может привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Исследование стабильности в режиме реального времени, стабильности при транспортировке и стабильности после вскрытия. Результаты этих исследований должны быть представлены в инструкциях по применению.	Исследование стабильности Инструкции по применению	Нет	Да
13	Неадекватная упаковка	Неадекватная упаковка может привести к получению неправильных результатов теста.	2	2	4	Входной контроль упаковочных материалов и заводской контроль упаковки.	Процедуры контроля сырьевых материалов, критерии выпуска серии, протокол испытаний.	Нет	Да
14	Ошибочное имя пациента или идентификационный номер	Ошибочное имя пациента или идентификационный номер могут привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Пронумеровать кассету для анализа перед началом тестирования.	Инструкции по применению	Нет	Да
15	Ошибочная дата рождения или возраст	Ошибочная дата рождения или возраст могут привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Пронумеровать кассету для анализа перед началом тестирования.	Инструкции по применению	Нет	Да
16	Неправильно указанный пол	Неправильно указанный пол может привести к получению неправильных результатов теста.	3	2	6	Пронумеровать кассету для анализа перед началом тестирования.	Инструкции по применению	Нет	Да

Оценка допустимости совокупного остаточного риска

Все меры управления рисками были реализованы и проверены, и совокупный остаточный риск, который представляет Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), признан допустимым при использовании Мер по снижению риска.

Производственная и постпроизводственная информация

Изготовитель должен разработать, документировать и поддерживать в рабочем состоянии систему сбора и анализа информации о медицинском изделии - Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) на стадиях производства и постпроизводства.

При разработке системы сбора и анализа информации о медицинском изделии - Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) изготовитель среди прочего должен учитывать:

1) Внешний мониторинг эксплуатационных характеристик

- отчеты о неблагоприятных событиях;
- жалобы в отношении ошибочных результатов, неправильно идентифицированных образцов, функциональной надежности приборов и т. д.;
- данные по управлению качеством в пределах лаборатории;

2) Внутренний мониторинг эксплуатационных характеристик

- мониторинг процесса;
- мониторинг стабильности;
- приписывание значений калибраторам;
- приемочные испытания.

Список применимых стандартов

Стандарт	Описание
EN ISO 13485:2016/ ISO 13485:2016	Изделия медицинские – Системы менеджмента качества – Требования для целей регулирования
EN ISO 14971:2012/ ISO 14971:2007	Изделия медицинские – Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN ISO 23640:2015/ ISO 23640:2011	Изделия медицинские для диагностики in vitro – Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
EN 13612:2002	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
EN ISO 18113-1:2011/ ISO 18113-1:2009	Медицинские изделия для диагностики in vitro – Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка) Часть 1: Термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2:2011/ ISO 18113-2:2009	Медицинские изделия для диагностики in vitro – Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка) Часть 2: Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения
EN ISO 15223-1:2016/ ISO 15223-1:2016	Изделия медицинские – Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации – Часть 1: Общие требования
ISO 780:2015	Упаковка – Транспортная тара – Графические обозначения, применяемые для обработки и хранения упаковок

Адрес: No.9 Bofu Road, Luhe District, Nanjing (211505) China (Китай). Сайт:
 www.bio-gp.com.cn Тел.: 86-25-68568508 Факс: 86-25-68568500
 Эл. почта: tech@getein.com.cn

Контрольный список важнейших принципов

Важнейший принцип	Актуальность Да/Нет	Спецификация/стандарт Подпункт/ ссылка	Соответствует Да/Нет	Ссылка на документ, обоснование и/или комментарий
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы при использовании их в надлежащих условиях и по назначению они не подвергали риску – напрямую или косвенно – клинические условия или безопасность пациентов, безопасность и здоровье пользователей или, если это применимо, других лиц, или безопасность имущества. Любые риски, связанные с их применением, должны быть допустимыми и меньшими, чем приносимая польза пациенту, а также соответствовать высокому уровню защиты здоровья и обеспечения безопасности.	ДА	EN ISO 14971:2012 EN ISO 13485:2016 EN ISO 23640:2015 EN 13612:2002 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Сертификат в соответствии с ISO 13485:2016 Отчет об управлении рисками Отчет об оценке функциональных характеристик Протокол исследования стабильности Отчет о клиническом сравнении
Решения, принятые изготовителем при проектировании и разработке изделий, должны соответствовать принципам безопасности с учетом современного состояния науки и техники. Чтобы выбрать наиболее правильные решения, изготовитель должен применять указанные ниже принципы в следующем порядке: — исключать или уменьшать, насколько возможно, риски (обеспечение безопасности изделия на этапах проектирования и разработки), — принимать, по возможности, соответствующие	ДА	EN ISO 14971:2012 EN ISO 13485:2016 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Сертификат в соответствии со стандартом ISO 13485 Отчет об управлении рисками

защитные меры в случае невозможности исключения рисков, — информировать пользователей об остаточных рисках, возникающих при наличии недостатков в предпринятых способах защиты.				
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы быть пригодны для целей, описанных в Разделе 1(2)(b), как указано изготовителем, с учетом современного состояния науки и техники. Такие изделия должны обеспечивать указанные производителем характеристики, включая, где применимо, по таким параметрам как аналитическая чувствительность, диагностическая чувствительность, аналитическая специфичность, диагностическая специфичность; точность, повторяемость, воспроизводимость, включая контроль известной релевантной интерференции и пределы обнаружения. Уровень прослеживаемости калибраторов и/или контрольных материалов должен быть обеспечен посредством применения изготовителем доступных методик эталонных измерений и/или доступных эталонных материалов более высокого порядка.	ДА	EN ISO 23640:2015 EN 13612:2002 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Выбор основного сырьевого материала Карта производственного процесса Отчет об оценке функциональных характеристик Протокол исследования стабильности Метрологическая прослеживаемость калибратора
Технические и эксплуатационные характеристики, указанные в разделах 1 и 3, не должны изменяться до такой степени, чтобы создать риск здоровью или безопасности пациента, пользователя или, если это применимо, других лиц в течение установленного изготовителем срока годности, при условии, что изделие подвергается нагрузкам, которые могут возникнуть при нормальных условиях эксплуатации. Если срок годности не указан, это требование действительно	ДА	EN ISO 14971:2012 EN ISO 23640:2015 EN 13612:2002 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками Отчет об оценке функциональных характеристик Протокол исследования стабильности

в отношении срока годности, которого можно обоснованно ожидать для изделия такого типа с учетом его предназначения и предполагаемого использования изделия.				
Изделия должны быть спроектированы, изготовлены и упакованы так, чтобы их технические и эксплуатационные характеристики при использовании по назначению не испытывали вредного воздействия при транспортировании и хранении (температура, влажность и т. д.), осуществляемыми в соответствии с инструкциями и с учетом информации изготовителя.	ДА	EN ISO 23640:2015 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Протокол исследования стабильности
ТРЕБОВАНИЯ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ И РАЗРАБОТКЕ				
Химические и физические свойства				
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы обеспечивать технические и эксплуатационные характеристики в соответствии с разделом А «Основные требования». Особое внимание следует уделять возможности ухудшения аналитической эффективности ввиду несовместимости используемых материалов с образцами, предназначенными для использования с изделием, (например, биологическими тканями, клетками, физиологическими жидкостями организма и микроорганизмами) с учетом предназначенного применения изделия.	ДА	EN ISO 14971:2012 EN ISO 13485:2016 EN ISO 23640:2015 EN 13612:2002 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Сертификат в соответствии со стандартом ISO 13485 Отчет об управлении рисками Отчет об оценке функциональных характеристик Протокол исследования стабильности
Изделия должны быть спроектированы, изготовлены и упакованы так, чтобы свести к минимуму риск, который может быть причинен утечкой веществ из изделия, загрязняющими веществами и прочими остаточными	ДА	EN ISO 14971:2012	ДА	Отчет об управлении рисками

материалами лицам, занятым транспортированием, хранением и эксплуатацией изделий с учетом их назначения.				
Инфекционное и микробное загрязнение				
Изделия и процессы их изготовления должны быть спроектированы так, чтобы предотвратить или уменьшить, насколько возможно, риск инфицирования пользователя или других лиц. Конструкция изделий должна обеспечивать простоту его использования, максимальное снижение риска возможной контаминации и протечек при эксплуатации самого изделия, а при использовании емкости для образцов – также снижать риск возможной контаминации образца. Производственные процессы должны соответствовать таким целям.	ДА	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Если изделие содержит биологические вещества, необходимо максимально снизить риски инфицирования путем выбора доноров и соответствующих веществ, а также применения надлежащих проверенных процедур инактивации, консервации, тестирования и контроля.	ДА	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	ДА	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Изделия, отмеченные символом «СТЕРИЛЬНО» или имеющие особое микробиологическое состояние, должны быть спроектированы, изготовлены и упакованы в надлежащую упаковку в соответствии с процедурами, которые обеспечивают сохранение микробиологического состояния, указанного на этикетке, при поставке на рынок, при условиях хранения и транспортирования, указанных изготовителем, до повреждения или вскрытия защитной упаковки.	Нет		Не применим	Маркировка изделия не содержит символ «СТЕРИЛЬНО»
Изделия, отмеченные символом «СТЕРИЛЬНО» или	Нет		Не	Маркировка изделия не

имеющие особое микробиологическое состояние, должны обрабатываться при помощи соответствующего валидированного метода.			применим о	содержит «СТЕРИЛЬНО» символ
Системы упаковки для изделий, не соответствующих критериям раздела 2.3, должны обеспечивать сохранность изделия на установленном изготовителем уровне чистоты, и сводить к минимуму риск микробного загрязнения изделия при необходимости его стерилизации перед использованием. Если микробная контаминация может ухудшить качество изделия, необходимо предпринять все меры защиты по снижению ее рисков при отборе и обработке сырья, производстве, хранении и транспортировании изделия.	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Изделия, для которых предусмотрена стерилизация, должны быть изготовлены в соответствующих управляемых изготовителем условиях (включая условия окружающей среды).	Нет		Не применим о	Для изделий не предусмотрена стерилизация.
Системы упаковки нестерильных изделий должны обеспечивать сохранность изделия на установленном изготовителем уровне чистоты и сводить к минимуму риск микробного загрязнения, при необходимости его стерилизации перед использованием; систему упаковки следует выбирать с учетом метода стерилизации, установленного изготовителем.	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Особенности производства и взаимодействия с окружающей средой				
Если изделие предназначено для применения в комбинации с другими изделиями или оборудованием, то вся такая комбинация, включая систему соединения, должна быть безопасной и не должна ухудшать указанные	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Не применим о	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками

характеристики изделия. Любые ограничения применения должны быть указаны на маркировке и/или в инструкциях по применению.				
Изделия должны быть разработаны и изготовлены так, чтобы свести к минимуму риски, связанные с применением изделия в комбинации с материалами, веществами и газами, которые могут контактировать с изделием при обычных условиях применения.	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы исключать или сводить к минимуму, насколько возможно: — риск получения травмы, связанный с физическими характеристиками изделия (включая соотношение объема и давления, габаритные размеры и, при необходимости, эргономические характеристики), — риски, связанные с обоснованно прогнозируемыми условиями окружающей среды, такими как магнитные поля, внешние электрические воздействия, электростатический разряд, давление, температура, колебания давления и ускорения или случайное попадание веществ в изделие; Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы обеспечить надлежащий уровень устойчивости к ЭМП для надлежащего функционирования.	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы сводить к минимуму риски возникновения пожара или взрыва при нормальном применении и в условиях единичного отказа. Особое внимание следует уделять изделиям, предназначенное применение которых	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками

предполагает воздействие со стороны легковоспламеняющихся веществ или веществ, способных вызвать возгорание.				
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы упростить организацию безопасной утилизации отходов.	Да	EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению
Шкалы измерений, мониторинга и индикации (включая шкалы с изменением цвета и другими визуальными индикаторами) должны быть спроектированы и изготовлены в соответствии с эргономическими принципами и с учетом назначения изделия.	Да	EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению
Изделия, представляющие собой инструменты и устройства с функцией измерения				
Изделия, представляющие собой инструменты и устройства с первичной аналитической функцией измерения, должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы обеспечивать надлежащую стабильность и точность измерений в надлежащих пределах точности, с учетом предназначения изделия и с применением доступных и надлежащих методик эталонных измерений и материалов. Пределы точности должны быть указаны изготовителем.	Да	EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201 EN ISO 23640:2015 EN 13612:2002	Да	Инструкции по применению Отчет об оценке функциональных характеристик Протокол исследования стабильности
Если данные измерений выражены в числовых значениях, они должны быть представлены в стандартизованных единицах, соответствующих положениям Директивы Совета 80/181/ЕЕС от 20 декабря 1979 года о сближении законодательных актов государств-членов Европейского Союза, относящихся к единицам измерения.	Да	EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению
Защита от излучения				
Изделия должны быть спроектированы, изготовлены и	Нет		Не	Устройство не производит

упакованы так, чтобы как можно меньше подвергать воздействию излучения пользователей и других лиц.			применим о	излучения.
Если изделия предназначены для генерирования потенциально опасного видимого и/или невидимого излучения, они, по возможности, должны быть: — спроектированы и изготовлены так, чтобы обеспечивать контроль и/или регулирование характеристик и количества генерируемого излучения, — снабжены визуальными и/или звуковыми средствами предупреждения о наличии такого излучения.	Нет		Не применим о	Устройство не производит излучения.
Инструкции по применению изделий, генерирующих излучение, должны содержать подробную информацию о характере генерируемого излучения, средствах защиты пользователя и способах, с помощью которых можно избежать неправильного применения таких изделий и исключать риски, связанные с их установкой.	Нет		Не применим о	Устройство не производит излучения.
Требования к медицинским изделиям, подключаемым к источнику питания или имеющим источник питания				
Изделия, в состав которых входят электронные программируемые системы, включая программное обеспечение, должны быть спроектированы так, чтобы обеспечивать повторяемость действий, а также надежность и эксплуатационные характеристики данных систем в соответствии с их назначением.	Нет		Не применим о	Устройство не подключено к источнику питания и не имеет источника питания.
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы минимизировать риски создания электромагнитных полей, которые могут отрицательно сказаться на работе других устройств или оборудования в обычных условиях окружающей среды.	Нет		Не применим о	Устройство не подключено к источнику питания и не имеет источника питания.

Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы исключить, насколько возможно, риск случайного поражения электрическим током при нормальном применении и в условиях единичного отказа при правильной установке и правильном обслуживании изделий.	Нет		Не применим о	Устройство не подключено к источнику питания и не имеет источника питания.
Требования к медицинским изделиям, подключаемым к источнику питания или имеющим источник питания.				
Изделия, в состав которых входят электронные программируемые системы, включая программное обеспечение, должны быть спроектированы так, чтобы обеспечивать повторяемость действий, а также надежность и эксплуатационные характеристики данных систем в соответствии с их назначением.	Нет		Не применим о	В состав изделия не входят электронные программируемые системы.
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы минимизировать риски создания электромагнитных полей, которые могут отрицательно сказаться на работе других устройств или оборудования в обычных условиях окружающей среды.	Нет		Не применим о	Изделие не представляет риск создания электромагнитных полей.
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы исключить, насколько возможно, риск случайного поражения электрическим током при нормальном применении и в условиях единичного отказа при правильной установке и правильном обслуживании изделий.	Нет		Не применим о	Изделие не представляет риск случайного поражения электрическим током.
Защита от рисков механических повреждений и термических поражений				
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы защищать пользователя от рисков механических повреждений. Изделия должны быть достаточно стабильны при предусмотренных условиях эксплуатации. Изделия	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 23640:2015 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками Протокол исследования

должны выдерживать нагрузки, свойственные для предусмотренных условий эксплуатации, и продолжать выдерживать их в течение ожидаемого срока службы изделий, при условии соблюдения всех требований к проверкам и техническому обслуживанию, указанных изготовителем. При наличии рисков, связанных с наличием движущихся частей, разрушением, разукomплектованием или утечкой веществ, необходимо предусмотреть соответствующие меры защиты. Любые защитные приспособления и иные средства, предоставляемые для защиты изделия, в частности, от движущихся частей, должны быть стабильны и не препятствовать доступу для нормальной эксплуатации изделия или планового обслуживания изделия в соответствии с требованиями изготовителя.		EN ISO 18113-2:201		стабильности
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы максимально уменьшать риски, связанные с вибрацией, создаваемой изделиями, с учетом достижений технического прогресса и средств, доступных для уменьшения вибрации, особенно вблизи от ее источника, если только вибрация не является частью эксплуатационных характеристик изделия.	Нет		Не применимо	Изделие не производит вибрации.
Изделия должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы максимально уменьшать риски, связанные с шумом, создаваемым изделиями, с учетом достижений технического прогресса и средств, доступных для уменьшения шума, особенно вблизи от его источника, если только создаваемый	Нет		Не применимо	Изделие не производит шума.

шум не является частью эксплуатационных характеристик изделия.				
Терминалы и соединители, применяемые для подключения к необходимым пользователю источникам электро- и газоснабжения или гидравлической и пневматической энергии, должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы минимизировать любые возможные риски.	Нет		Не применим о	Изделие не имеет соединений для подключения к источникам электро- и газоснабжения или гидравлической и пневматической энергии
Те части изделий (за исключением предназначенных для подачи тепла и достижения заданной температуры), к которым возможен доступ, и окружающее их пространство не должны нагреваться до потенциально опасной температуры при нормальном применении.	Нет	EN ISO 14971:2012 EN ISO 23640:2015 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Не применим о	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Требования к изделиям для самотестирования				
Изделия для самотестирования должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы надлежащим образом выполнять свою функцию с учетом навыков и средств, доступных пользователям, а также воздействия обоснованно прогнозируемых вариаций навыков пользователей и условий окружающей среды. Сведения и инструкции, предоставляемые изготовителем, должны быть понятны пользователю и просты в выполнении.				
Изделия для самотестирования должны быть спроектированы и изготовлены так, чтобы: — обеспечить простоту использования изделия непрофессионалом на всех этапах процедуры, и — насколько это возможно, свести к минимуму риск ошибок пользователя при использовании изделия и толковании результатов.	Нет		Не применим о	Изделие не предназначено для самотестирования. Для профессионального использования специалистами в сфере здравоохранения.
Изделия для самотестирования должны, насколько это возможно, содержать средства контроля пользователя, т. е. процедуру, при помощи которой пользователь может убедиться во время использования, что изделие	Нет		Не применим о	Изделие не предназначено для самотестирования. Для профессионального использования специалистами в

функционирует надлежащим образом.				сфере здравоохранения.
Информация, предоставляемая изготовителем				
Каждое изделие должно сопровождаться информацией, необходимой для обеспечения безопасного и надлежащего применения изделия с учетом уровня подготовки и знаний потенциальных пользователей, а также для идентификации изготовителя. Эта информация включает в себя сведения, содержащиеся на этикетке и в инструкциях по применению. В той степени, в которой это уместно и целесообразно, информация, необходимая для безопасного и надлежащего использования изделия, должна быть нанесена на само изделие и/или по возможности на внешнюю упаковку. Если нанесение полной маркировки на каждую отдельную единицу изделия не практично, информация должна быть указана на упаковке и в инструкциях по применению, поставляемых с одним или несколькими изделиями. Инструкции по применению должны прилагаться или быть включены в упаковку одного или нескольких изделий. При условии надлежащего обоснования в исключительных случаях такие инструкции по применению не требуются, если изделие может быть использовано безопасно и надлежащим образом без таких инструкций.	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Если это уместно, для изображения информации должны использоваться графические символы. Символы и идентификационные окраски должны соответствовать согласованным стандартам. В случае отсутствия стандарта символы и идентификационные окраски должны быть	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками

описаны в документации, предоставляемой с изделием.				
Если изделия содержат вещество или препарат, которые могут считаться опасными с учетом их характера, количества их компонентов и их формы, должны применяться соответствующие символы опасности и требования к маркировке, указанные в Директиве 67/548/ЕЕС (1) и Директиве 88/379/ЕЕС (2). Если на самом изделии или на его маркировке отсутствует достаточное пространство для размещения информации целиком, на этикетке необходимо изобразить соответствующие символы опасности, а вся остальная информация, необходимая в соответствии с данными Директивами, должна быть указана в инструкциях по применению. Положения указанных выше Директив применяются к паспортам безопасности за исключением случаев, в которых вся соответствующая информация уже надлежащим образом указана в инструкциях по применению.	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками
Этикетка должна содержать следующие сведения, которые могут быть представлены в виде соответствующих символов: (а). наименование или торговое наименование и адрес изготовителя. Для изделий, импортируемых в Европейское сообщество с целью их распространения на территории Сообщества, этикетка, внешняя упаковка или инструкции по применению должны также содержать наименование и адрес уполномоченного представителя изготовителя; (б). сведения, обязательно необходимые потребителю для однозначной идентификации изделия и содержимого упаковки;	Да	EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению

(с). при необходимости – слово «СТЕРИЛЬНО» или формулировка, указывающая на особое микробиологическое состояние или состояние чистоты изделия; (d). код серии со словом «СЕРИЯ» (LOT) или серийный номер; (е). при необходимости – указание даты (в формате: год, месяц и день (при необходимости)), до которой изделие или его часть могут использоваться безопасно, без ухудшения эксплуатационных характеристик; (f). если изделия предназначены только для оценки функциональных характеристик – надпись «только для оценки функциональных характеристик»; (g). при необходимости – указание на предназначение изделия для диагностики in vitro; (h). любые особые условия хранения и/или обработки; (i). при необходимости – любые особые инструкции по эксплуатации; (j). надлежащие предупреждения и/или необходимые меры предосторожности; (k). если изделие предназначено для самотестирования, это должно быть явно обозначено.				
Если предназначение изделия не очевидно для пользователя, изготовитель обязан явно указать предназначение в инструкциях по применению и, если это возможно, на этикетке.	Нет		Не применим	Предназначение изделия очевидно для пользователя.
Если это обосновано и осуществимо, изделие и его отдельные компоненты должны быть идентифицированы, если возможно – в виде серий, чтобы можно было предпринять все необходимые действия для выявления	Да	EN ISO 14971:2012 EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению Отчет об управлении рисками

любых возможных рисков, которые представляют изделия и съемные компоненты.				
По возможности инструкции по применению должны содержать следующие сведения: (а). сведения, указанные в разделе 8.4, за исключением пунктов (d) и (e); (b). состав реагента по природе и количеству или концентрации активных ингредиентов реагента (-ов) или комплекта, а также примечание о том, что изделие содержит другие ингредиенты, которые могут оказать влияние на проведение измерений (если такие ингредиенты имеются); (с). условия хранения и срок годности после первого вскрытия внутренней упаковки, а также условия хранения и стабильность рабочих растворов реагентов; (d). характеристики, указанные в разделе 3 части А; (е). указания о необходимости использования специального оборудования, включая необходимую информацию для идентификации такого специального оборудования для надлежащего применения; (f). тип используемых образцов, условия их сбора, предварительной обработки и, при необходимости, условия хранения и инструкции по подготовке пациента; (g). подробное описание процедуры, которой следует придерживаться при использовании изделия; (h). процедура выполнения измерений, которую необходимо применять при использовании изделия, включая следующие сведения: — принцип метода, — особые аналитические функциональные характеристики	Да	EN ISO 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:201	Да	Маркировка изделия Инструкции по применению

(например, чувствительность,
— специфичность, точность, повторяемость,
воспроизводимость, пределы обнаружения и диапазон
измерений, включая информацию, необходимую для
контроля известных интерферирующих веществ),
ограничения метода и информация об использовании
пользователем доступных референтных методик выполнения
измерений и материалов,
— подробные сведения о любой дополнительной
процедуре или методе обработки, которые следует
производить до эксплуатации изделия (например,
растворение, инкубация, разбавление, проверка инструмента
и т. п.);
— указание о том, необходимо ли проводить особое
обучение персонала;
(i). математический подход, используемый для расчета
результатов анализа;
(j). предпринимаемые меры в случае изменения
аналитических характеристик изделия;
(k). информация для пользователей по:
— внутреннему контролю качества, включая специфичные
процедуры валидации,
— проверке калибровки изделия;
(l). референтные интервалы для определяемого значения
величины, включая описание надлежащего референтной
группы;
(m). Если для реализации своего предназначения изделие
должно быть использовано в комбинации, устанавливаться в
комбинации или соединяться с другим медицинским

изделием или оборудованием, детальная характеристика изделия, необходимая для идентификации надлежащих устройств или оборудования с целью корректной и безопасной работы такой комбинации;

(п). вся информация, необходимая для подтверждения правильности установки изделия, его корректной и безопасной эксплуатации; описание характера и частоты технического обслуживания изделия и калибровки, необходимых для обеспечения правильной и безопасной работы;

информация по безопасной утилизации отходов;

(о). подробные сведения о любых дополнительных манипуляциях или методах обработки, которые следует производить до эксплуатации изделия (например, стерилизация, конечная сборка и т. п.);

(р). необходимая информация в случае повреждения защитной упаковки и сведения о подходящих методах повторной стерилизации и деcontаминации;

(q). если изделие предназначено для многократного использования – информация по надлежащей обработке изделия, которая позволяет его многократное использование, включая очистку, дезинфекцию, упаковку и повторную стерилизацию или деcontаминацию; а также ограничения по числу случаев использования изделия;

(г). необходимые меры предосторожности в отношении влияния прогнозируемых условий окружающей среды, например, магнитных полей, внешних электрических воздействий, электростатических разрядов, давления или перепадов давления, ускорения, источников термического

воспламенения и т. д.;

(s). необходимые меры предосторожности против любых специальных, несвойственных рисков при использовании или утилизации изделия, включая специальные меры защиты в отношении входящих в состав изделия веществ человеческого или животного происхождения с учетом их потенциальной инфекционной природы;

(t). спецификации изделия для самотестирования:

— результаты должны быть выражены и представлены таким образом, чтобы их было легко понять непрофессионалу; пользователю должна быть представлена информация о действиях, которые необходимо предпринять в случае положительного, отрицательного или неопределенного результата, а также о возможности ложноположительного или ложноотрицательного результата,

— допускается не указывать конкретные сведения, если прочая информация, предоставленная изготовителем, достаточна для того, чтобы пользователь мог использовать изделие и понять результаты, полученные при его использовании,

— представленная информация должна включать явное указание на то, что пользователь не должен принимать каких-либо решений относительно лечения без предварительной консультации со своим лечащим врачом,

— в информации также должно быть явно указано, что если изделие для самотестирования используется с целью контроля над течением существующего заболевания, пациент может изменять назначенное лечение только при

условии того, что он обладает необходимой для этого подготовкой;

(v). дата выпуска или последнего изменения инструкции по применению.

Исследование аналитической специфичности медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

1 Назначение

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для быстрого количественного определения *in vitro* микроальбуминурии (mAlb) в образцах мочи человека с целью ранней диагностики нефропатии. Набор используется как вспомогательное средство в диагностике заболевания почек и сердечно-сосудистого риска при диабетической нефропатии.

Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) предназначен для применения совместно с Анализатором Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом (ПУ №РЗН 2020/12609).

Для одноразового использования. Только для диагностики *in vitro*. Для профессионального применения.

Тип анализа: иммунофлуоресцентный анализ.

Цель исследования - оценить потенциальные интерферирующие вещества, которые могут повлиять на результаты измерения диагностических реагентов в условиях *in vitro*.

2 Экспериментальные материалы

2.1 Испытуемые реагент

Наименование: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

№ партии: YMA18001W

Спецификация: 25 тестов на коробку

Прибор: Анализатор иммунофлуоресцентный количественный

Модель: Getein 1100

2.2 Интерферирующие вещества

Эндогенные: креатинин (≤ 10 г/л), глюкоза (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л).

Экзогенные: витаминно-минеральный комплекс (в концентрации до 1 г/л), ибупрофен (в концентрации до 10

ммоль/л), аскорбиновая кислота (в концентрации до 5 г/л)

2.3 Образцы

В соответствии с EP7-A2, в качестве образцов для испытания были выбраны две концентрации объекта.

Таблица 2 - Информация об образцах

Объект	Тип пробы	Низкая конц.	Высокая конц.
mAlb	моча	11,6 мг/л	180,3 мг/л

3 Экспериментальные методы

3.1 Экспериментальное исследование интерференции

3.1.1 Подтверждение количества повторов

Испытать образцы мочи с mAlb высокой и низкой концентрации (как показано в таблице 3) 20 раз и записать экспериментальные данные.

3.1.2 Экспериментальное исследование различий парных образцов

Разделить образцы mAlb низкой концентрации и высокой концентрации на две группы. Один образец используется как контрольная группа и второй как экспериментальная группа. Добавьте интерферирующие вещества в экспериментальную группу с соответствующей концентрацией. Проведите повторное испытание контрольной группы и экспериментальной группы соответственно, запишите результаты теста и проведите парно-разностный анализ данных.

4 Результаты экспериментального исследования

4.1 Результаты воздействия интерферирующих веществ

4.1.1 Подтверждение количества повторов

Таблица 3 - Результаты испытания повторов образцов

Количество повторов	mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)	Количество повторов	mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)
	Низкая конц. (мг/л)		Высокая конц. (мг/л)
1	11,3	1	180,2
2	11,9	2	189,9
3	12,5	3	196,2
4	12,8	4	196,6
5	11,2	5	170,3

6	11,2	6	190,0
7	10,7	7	177,5
8	11,6	8	187,4
9	10,7	9	178,9
10	11,2	10	181,9
11	12,0	11	194,8
12	12,2	12	163,6
13	11,7	13	175,7
14	11,6	14	188,3
15	12,3	15	170,8
16	11,9	16	189,2
17	12,1	17	166,4
18	11,9	18	196,3
19	11,1	19	190,0
20	12,2	20	164,5
Среднее значение	11,7	Среднее значение	182,4
s	0,57	s	11,04
d_{max}	2,3	d_{max}	36,5
d_{max}/s	4,1	d_{max}/s	3,3

Примечание: " d_{max} " - максимально допустимая интерференция, обнаруживаемая в концентрации теста с аналитом. "s" - стандартное отклонение повторяемости для процедуры измерения.

Таблица 4 - Соответствие d_{max}/s и количества повторов

d_{max}/s	Количество репликаторов	d_{max}	Количество репликаторов
0,8	41	1,5	12
1,0	26	1,6	10
1,1	22	1,8	8
1,2	18	2,0	7
1,3	16	2,5	5
1,4	14	3,0	3

Представленное выше экспериментальное исследование показывает, что среднее значение образца с низкой концентрацией mAlb составило 11,7 мг/л, а среднее значение образца с высокой концентрацией составило 182,4 мг/л. Стандартное значение d_{max} mAlb составило 20%. Путем расчетов d_{max} образца с низкой концентрацией mAlb составило 2,3, d_{max}/s составило 4,1; d_{max} образца с высокой концентрацией mAlb составило 36,5, d_{max}/s составило 3,3. Согласно таблице сопоставления d_{max}/s и количества повторов, количество повторов образцов низкой и высокой концентрации mAlb было больше в 3 раза.

4.1.2 Экспериментальное исследование различий парных образцов

Влияние интерференции на mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay) анализировалось методом "точечной оценки". d_{obs} было средним отклонением между экспериментальной и контрольной группами. d_c было точкой разделения. Метод "точечной оценки" использовался для сравнения d_{obs} с d_c .

(1) $d_{obs} \geq d_c$, означает, что интерферирующее воздействие отсутствовало.

(2) $d_{obs} \leq d_c$, означает, что интерферирующее воздействие отсутствовало.

Рассчитайте значение d_c по следующей формуле:

$$d_c = (d_{null} + s * Z_{1-\alpha/2}) / ((n)^{(1/2)})$$

В формуле,

s - стандартное отклонение повторяемости процедуры измерения;

n - количество повторов на образец;

d_{null} - значение, указанное в нулевой гипотезе, обычно = 0;

$Z_{1-\alpha/2}$ - процентиль стандартизованного нормального распределения, соответствующий уровню достоверности 100 (1- α)% для двустороннего критерия; здесь $\alpha=0,05$.

Результаты испытаний представлены следующим образом:

4.1.2.1 Интерферирующее воздействие на mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)

Таблица 5 - Интерферирующее воздействие креатинина на образец низкой концентрации mAlb

Интерферирующие вещества	Креатинин 20 г/л		Креатинин 10 г/л		Креатинин 5 г/л	
Тест №	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец
1	11,3	12,6	11,7	11,0	11,7	10,9
2	10,7	11,9	10,7	11,0	11,6	11,1
3	12,7	12,3	10,8	12,2	10,6	12,5
Значение S	1,00	0,32	0,57	0,71	0,63	0,88
Среднее значение	11,6	12,3	11,1	11,4	11,3	11,5
d_{obs}	0,7		0,3		0,2	
d_c	0,3		0,7		0,8	
Сравните результаты	$d_{obs} > d_c$		$d_{obs} < d_c$		$d_{obs} < d_c$	
Интерпретация	Интерференция		Интерференция отсутствует		Интерференция отсутствует	

Таблица 6 - Интерферирующее воздействие креатинина на образец высокой концентрации mAlb

Интерферирующие вещества	Креатинин 20 г/л		Креатинин 10 г/л		Креатинин 5 г/л	
	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец
Тест №						
1	173,3	190,0	170,0	167,5	172,5	193,0
2	184,7	197,1	163,7	182,7	184,2	178,8
3	196,6	187,9	173,0	173,8	196,7	197,6
Значение S	11,67	4,85	4,75	7,66	12,11	9,77
Среднее значение	184,9	191,7	168,9	174,7	184,5	189,8
d_{obs}	6,8		5,8		5,3	
d_c	4,6		7,3		9,3	
Сравните результаты	$d_{obs} > d_c$		$d_{obs} < d_c$		$d_{obs} < d_c$	
Интерпретация	Интерференция		Интерференция отсутствует		Интерференция отсутствует	

Таблица 7 - Интерферирующее воздействие глюкоза на образец низкой концентрации mAlb

Интерферирующие вещества	Глюкоза 20 г/л		Глюкоза 10 г/л		Глюкоза 5 г/л	
	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец
Тест №						
1	11,0	12,6	10,6	12,0	11,9	12,5
2	11,4	11,7	12,0	11,1	11,2	11,7
3	11,9	12,3	12,1	12,1	10,8	10,7
Значение S	0,47	0,48	0,86	0,59	0,58	0,93
Среднее значение	11,4	12,2	11,6	11,7	11,3	11,6
d_{obs}	0,8		0,2		0,4	
d_c	0,5		0,6		0,9	
Сравните результаты	$d_{obs} > d_c$		$d_{obs} < d_c$		$d_{obs} < d_c$	
Интерпретация	Интерференция		Интерференция		Интерференция	

		отсутствует	отсутствует
--	--	-------------	-------------

Таблица 8 - Интерферирующее воздействие глюкозы на образец высокой концентрации mAb

Интерферирующие вещества	Глюкоза 20 г/л		Глюкоза 10 г/л		Глюкоза 5 г/л	
	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец
Тест № 1	176,9	171,3	176,9	197,2	168,0	174,1
Тест № 2	173,3	189,2	185,1	170,8	164,5	171,9
Тест № 3	164,7	188,6	166,8	188,2	188,0	180,4
Значение S	6,26	10,16	9,19	13,40	12,69	4,39
Среднее значение	171,6	183,0	176,3	185,4	173,5	175,4
d_{obs}	11,4		9,2		2,0	
d_c	9,6		12,7		4,2	
Сравните результаты	$d_{obs} > d_c$		$d_{obs} < d_c$		$d_{obs} < d_c$	
Интерпретация	Интерференция		Интерференция отсутствует		Интерференция отсутствует	

Таблица 9 - Интерферирующее воздействие мочевины на образец низкой концентрации mAb

Интерферирующие вещества	Мочевина 200 г/л		Мочевина 100 г/л		Мочевина 50 г/л	
	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец
Тест № 1	10,8	12,3	10,7	11,9	11,0	12,4
Тест № 2	11,0	12,7	11,7	10,6	11,1	12,3
Тест № 3	11,6	11,6	10,8	11,5	12,3	10,6
Значение S	0,40	0,57	0,56	0,69	0,72	1,03
Среднее значение	11,1	12,2	11,1	11,3	11,5	11,8
d_{obs}	1,1		0,3		0,3	
d_c	0,5		0,7		1,0	

Сравните результаты	$d_{obs} > d_c$	$d_{obs} < d_c$	$d_{obs} < d_c$
Интерпретация	Интерференция	Интерференция отсутствует	Интерференция отсутствует

Таблица 10 - Интерферирующее воздействие мочевины на образец высокой концентрации mAlb

Интерферирующие вещества	Мочевина 200 г/л		Мочевина 100 г/л		Мочевина 50 г/л	
Тест №	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец	Контрольный образец	Экспериментальный образец
1	175,0	193,9	190,4	197,4	170,8	197,5
2	184,7	182,3	174,4	178,1	178,7	163,7
3	174,5	195,4	168,2	173,1	165,2	180,8
Значение S	5,70	7,21	11,48	12,86	6,79	16,90
Среднее значение	178,1	190,5	177,7	182,9	171,6	180,7
d_{obs}	12,5		5,2		9,1	
d_c	6,8		12,2		16,0	
Сравните результаты	$d_{obs} > d_c$		$d_{obs} < d_c$		$d_{obs} < d_c$	
Интерпретация	Интерференция		Интерференция отсутствует		Интерференция отсутствует	

Экзогенные интерферирующие вещества

Интерферирующие вещества	Контрольный образец	Повтор	Лот 1		Лот 2	
			Результат, мг/л	Δ^{**} , %	Результат, мг/л	Δ^{**} , %
Ацетоаминофен 1 г/л	11,6 мг/л	1	11,78	2,10	11,96	2,27
		2	11,91		11,72	
		3	11,84		11,91	
		Ср*	11,84		11,86	
	180,3 мг/л	1	181,35	0,84	182,54	0,94
		2	182,19		181,95	
		3	181,89		181,47	
		Ср*	181,81		181,99	
Ацетоаминофен 5 г/л	11,6 мг/л	1	11,78	10,20	12,63	10,06
		2	11,91		12,97	
		3	11,84		12,7	
		Ср*	12,78		12,77	
	180,3 мг/л	1	184,32	2,27	185,73	3,07
		2	185,17		187,2	
		3	183,69		184,56	
		Ср*	184,39		185,83	

Ибупрофен 10 ммоль/л	11,6 мг/л	1	11,24	1,21	11,08	1,49
		2	11,38		11,32	
		3	11,16		11,11	
		Сср*	11,26		11,17	
	180,3 мг/л	1	168,94	4,06	176,35	2,81
		2	172,53		173,27	
		3	177,45		176,07	
		Сср*	172,97		175,23	
Ибупрофен 50 ммоль/л	11,6 мг/л	1	10,25	9,94	10,18	11,23
		2	10,63		10,44	
		3	10,46		10,03	
		Сср*	10,45		10,22	
	180,3 мг/л	1	162,76	10,83	161,31	11,11
		2	160,37		159,08	
		3	159,22		160,42	
		Сср*	160,78		160,27	
Аскорбиновая кислота 5 г/л	11,6 мг/л	1	10,86	6,52	10,58	7,62
		2	10,74		10,82	
		3	10,93		10,75	
		Сср*	10,84		10,72	
	180,3 мг/л	1	173,47	3,59	172,49	3,83
		2	172,85		174,46	
		3	175,19		173,22	
		Сср*	173,84		173,39	
Аскорбиновая кислота 20 г/л	11,6 мг/л	1	10,21	11,38	10,37	11,61
		2	10,09		10,15	
		3	10,54		10,24	
		Сср*	10,28		10,25	
	180,3 мг/л	1	161,49	9,55	160,28	10,80
		2	163,25		161,46	
		3	164,52		160,73	
		Сср*	163,09		160,82	

5 Заключение

Экспериментальное исследование интерференции показало, что при добавлении интерферирующих веществ (креатинина (≤ 10 г/л), глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л), ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) в анализируемые образцы мочи человека не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)).

Сертификат анализа

Приложение А

Ref: SOP-QC-0221-R01 No.: 2204137

Название продукта	Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))		
Номер партии	YMA221012W	Категория теста	Регулярный контроль
Описание	25 тестов/коробка	Дата отчета	2022.09.05
Количество	188 коробок	Дата изготовления	2022.09.05
Количество проб	3 коробки	Годен до	2024.09.05
Договор №	SOP-QC-0221		

Наименование показателя	Характеристика и нормы	Результат контроля
1	2	3
1. Внешний вид и технические характеристики		
Коробка для упаковки и индивидуальная упаковка имеют целостный и неповрежденный вид. Маркировка на коробке для упаковки и индивидуальной упаковке должна соответствовать стандарту продукта 7.1 и 7.2, соответственно. Руководство должно соответствовать стандарту продукта 7.3.		☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.1. Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем	Планшет прямоугольной формы 135 x 65 x 6 мм ($\pm 10\%$) (длина x ширина x толщина) из светлого пластика с двумя окошками: круглое - для внесения образца, продолговатое (тестовая зона)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.2. Одноразовая пипетка	Пипетка из бесцветного прозрачного пластика. Длина: 10,5 см $\pm$ 0,5 см; Объем головки пипетки: 8,3-11,3 мкл; Объем: 97-127 мкл	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.3. SD-карта	Пластиковая прямоугольная карточка (ДхШхВ) 49,15 мм x 21,9 мм x 3,16 мм (1,95 мм)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.4. Инструкция по применению	Инструкция по применению	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.5. Масса набора	338 г ($\pm 10\%$)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.6. Размеры набора (в коробке) (ДхШхВ)	20 x 15 x 6,5 см ($\pm 10\%$)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2. Показатели правильности определения		
2.1. Время достижения устойчивых результатов, мин.	3	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.2. Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения, мг/л)	10	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.3. Аналитическая специфичность	При добавлении интерферирующих веществ в анализируемые образцы мочи человека были получены следующие результаты: добавление креатинина (≤ 10 г/л), глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л) не оказывает интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. Добавление ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора	☒ Соответствие ☐ Несоответствие

	реагентов.	
2.4. Аналитический линейный диапазон измерения, мг/мл	10 – 200 (диапазон измерений прибора - 10 - 200 мг/л)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.5. Точность	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.5.1. Повторяемость (внутрисерийная сходимость)	≤ 10 %	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.5.2. Воспроизводимость (междусерийная)	≤ 15 %	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.6. Hook-эффект	Концентрация mAb до 1600 мг/л не вызывает hook-эффекта	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
3. Заключение	Соответствие	

Контролер/Дата: / 2022.09.05

Аудитор/Дата: /подпись/ / 2022.09.05

Версия 2 по запросу регулятора



Сертификат анализа

Ref: SOP-QC-0221-R01 No.: 2204137

Название продукта	Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))		
Номер партии	YMA221013W	Категория теста	Регулярный контроль
Описание	25 тестов/коробка	Дата отчета	2022.09.20
Количество	177 коробки	Дата изготовления	2022.09.20
Количество проб	3 коробки	Годен до	2024.09.20
Договор №	SOP-QC-0221		

Наименование показателя	Характеристика и нормы	Результат контроля
1	2	3
1. Внешний вид и технические характеристики		
Коробка для упаковки и индивидуальная упаковка имеют целостный и неповрежденный вид. Маркировка на коробке для упаковки и индивидуальной упаковке должна соответствовать стандарту продукта 7.1 и 7.2, соответственно. Руководство должно соответствовать стандарту продукта 7.3.		☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.1. Тестовая кассета Getein в индивидуальной упаковке с осушителем	Планишет прямоугольной формы 135 x 65 x 6 мм ($\pm 10\%$) (длина x ширина x толщина) из светлого пластика с двумя окошками: круглое - для внесения образца, продолговатое (тестовая зона)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.2. Одноразовая пипетка	Пипетка из бесцветного прозрачного пластика. Длина: 10,5 см $\pm$ 0,5 см; Объем головки пипетки: 8,3-11,3 мкл; Объем: 97-127 мкл	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.3. SD-карта	Пластиковая прямоугольная карточка (ДхШхВ) 49,15 мм x 21,9 мм x 3,16 мм (1,95 мм)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.4. Инструкция по применению	Инструкция по применению	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.5. Масса набора	338 г ($\pm 10\%$)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
1.6. Размеры набора (в коробке) (ДхШхВ)	20 x 15 x 6,5 см ($\pm 10\%$)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2. Показатели правильности определения		
2.1. Время достижения устойчивых результатов, мин.	3	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.2. Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения, мг/л)	10	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.3. Аналитическая специфичность	При добавлении интерферирующих веществ в анализируемые образцы мочи человека были получены следующие результаты: добавление креатинина (≤ 10 г/л), глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л) не оказывает интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. Добавление ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора	☒ Соответствие ☐ Несоответствие

	реагентов.	
2.4. Аналитический линейный диапазон измерения, мг/мл	10 – 200 (диапазон измерений прибора - 10 - 200 мг/л)	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.5. Точность	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.5.1. Повторяемость (внутрисерийная сходимость)	≤ 10 %	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.5.2. Воспроизводимость (междусерийная)	≤ 15 %	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
2.6. Hook-эффект	Концентрация mAb до 1600 мг/л не вызывает hook-эффекта	☒ Соответствие ☐ Несоответствие
3. Заключение	Соответствие	

Контролер/Дата: /подпись/ 2023.09.20

Аудитор/Дата: /подпись/ / 2023.09.20

Версия 2 по запросу регулятора



Отчет об оценке функциональных характеристик Набора реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

1 Цель оценки

В соответствии с Директивой 98/79/ЕС о медицинских изделиях, предназначенных для диагностики *in vitro* (IVD-MD) (Приложение III, раздел 3, пункт 11 и раздел 6.1; Приложение IV, раздел 3.2 с); Приложение V, раздел 3), производитель обязан включать в свою техническую документацию доказательства того, что изделие для диагностики *in vitro* соответствует заявленным характеристикам (техническим, аналитическим или диагностическим). В связи с этим были изучены функциональные характеристики Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), чтобы предоставить уполномоченным органам и национальным организациям результаты этой оценки в качестве доказательства того, что Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) функционирует в соответствии с характеристиками, заявленными производителем.

2 Область оценки

Оценить функциональные характеристики Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), чтобы определить, соответствуют ли они характеристикам, указанным производителем.

3 Материалы испытания

3.1 Информация об изделии

Наименование: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))

Описание: 25 тестов в коробке

Номер серии: YMA19011W, YMA19012W, YMA19013W

Прибор: «Анализатор Getein1100 для количественного определения биомаркеров иммунофлуоресцентным методом» регистрационное удостоверение №РЗН 2020/12609 от 13.11.2020 (далее - Getein1100), производства Getein Biotech, Inc. (Гетейн Биотек, Инк.), Китай.

Информация об образцах

Контрольные образцы, содержащие и не содержащие mAlb.

Примечание: Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) производится в рамках контролируемых процессов и условий производства и соответствует требованиям к контролю качества готовой продукции.

4 Заявленные характеристики, подлежащие проверке

Информация	Данные о медицинском изделии для диагностики <i>in vitro</i>
4.2.1.Время достижения устойчивых результатов	Результат через 3 минуты
4.2.2.Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения,мг/л)	10
4.2.3.Аналитическая специфичность	При добавлении интерферирующих веществ в анализируемые образцы мочи человека были получены следующие результаты: добавление креатинина (≤ 10 г/л) , глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л) не оказывает интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. Добавление ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов.
4.2.4.Аналитический линейный диапазон измерения, мг/л	10 – 200 (диапазон измерений прибора - 10 - 200 мг/л)
4.2.5.Точность	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%.
4.2.5.1.Повторяемость (внутрисерийная сходимость)	$\leq 10 \%$
4.2.5.2.Воспроизводимость (междусерийная)	$\leq 15 \%$
4.2.5. Hook-эффект	Концентрация mAlb до 1600 мг/л не вызывает Hook-эффекта.

5 Метод оценки функциональных характеристик

5.1 Аналитическая чувствительность (предел обнаружения):

Для оценки использовать контрольную пробу, содержащую mAlb в концентрации 0% и исследовать её двадцать раз в соответствии с инструкцией по применению МИ «Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина(mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))». Зафиксировать значения напряжения на анализаторе Getein1100. Рассчитать среднее значение ($\bar{x}$), среднеквадратическое отклонение (SD) и s для двадцати значений напряжения при помощи уравнений (1) ~ (3). Затем можно будет рассчитать предел чувствительности в соответствии с линейными уравнениями концентрации и значений напряжения.

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{n=20} x_i / 20 \dots \dots \dots (1)$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=20} (x_i - \bar{x})^2}{19}} \dots\dots\dots(2)$$

$$x = \bar{x} + 2SD \dots\dots\dots(3)$$

5.2 Контроль аналитической специфичности и времени достижения устойчивых результатов

Для оценки использовать контрольные пробы, содержащие mAlb в концентрации 11,6 мг/л и 180,3 мг/л, исследовать в соответствии с инструкцией по применению МИ «Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))» по 3 раза и записать экспериментальные данные. Вычислить относительную погрешность измерения по формуле (4). Время достижения устойчивых результатов устанавливается как 3 минуты если относительная погрешность $\Delta \pm 10 \%$.

Разделить образцы с низкой концентрацией mAlb и высокой концентрацией mAlb на две группы. Один образец используется как контрольный, второй как экспериментальный. Добавить интерферирующие вещества с соответствующей концентрацией в экспериментальную группу (Креатинин 10 г/л, Глюкоза 10 г/л, Мочевина 100 г/л). Провести повторное испытание контрольной группы и экспериментальной группы соответственно. Рассчитать относительную погрешность измерения по формуле (4). Результат проверки считают положительным, если относительная погрешность $\Delta \pm 10 \%$.

$$\Delta, \% = \frac{C_{сп} - C_{пр}}{C_{пр}} \times 100\% \quad (4),$$

где: $C_{сп}$ – среднее арифметическое значение результатов анализа исследуемого образца в 20 повторях;

$C_{пр}$ – приписанное значение образца.

5.3 Определение аналитического линейного диапазона измерения

Для оценки использовать контрольные пробы, содержащие mAlb в концентрации 10,4 мг/л, 53,7 мг/л, 97,0 мг/л, 140,3 мг/л, 183,6 мг/л, исследовать по 3 раза в соответствии с инструкцией по применению МИ -Набор реагентов для количественного определения in vitro микроальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)), получить среднее значение (y_i) каждой концентрации, результат обнаружения каждой из пяти концентраций (x_i) в качестве независимой переменной и среднее значение (y_i) результата определения каждой концентрации в качестве зависимой переменной. Рассчитать линейную регрессию уравнение и вычислить коэффициент корреляции r по формуле (5).

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots(5)$$

5.4 Определение точности

Для оценки отобрать использовать контрольные пробы, содержащие mAlb в концентрации 28,6 мг/мл и 137,4 мг/мл. Повторить тест 3 раза, зафиксировать результаты теста как (X_i) и рассчитать относительное отклонение (B_i) в соответствии с формулой (6).

$$B_i = (X_i - T) / T \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

B_i — Одно значение относительного отклонения;

X_i — Результаты одного теста;

T — Внутренний эталон погрешности.

Если все три результата теста соответствуют требованиям, он будет признан соответствующим требованиям ТУ. Если 2 или более результатов не соответствуют требованиям, он будет признан не соответствующим требованиям ТУ. Если результат одного теста не соответствует требованиям ТУ, испытание должно быть повторено 20 раз и рассчитано относительное отклонение по формуле (6). Если 19 и более соответствующих результатов – тест признаётся соответствующим требованиям ТУ.

5.4.1. Определение повторяемости (внутрисерийная сходимость)

Для оценки отобрать использовать контрольные пробы, содержащие mAb в концентрации 28,6 мг/мл и 137,4 мг/мл. Взять не менее 10 карточек для анализа из одной серии и, используя вспомогательное оборудование, обнаружить контрольные пробы, рассчитать итоговое среднее значение ($\bar{x}$) в соответствии с формулой (7), внутрисерийное среднеквадратическое отклонение (S Within-run) для измеренных значения в соответствии с формулой (8), а также коэффициент изменчивости (CV) в соответствии с формулой (9).

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{n=10} x_i / 10 \dots \dots \dots (7)$$

$$S \text{ Within} - run = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=10} (x_i - \bar{x})^2}{9}} \dots \dots \dots (8)$$

$$CV = S \text{ Within} - run / \bar{x} \times 100\% \dots \dots \dots (9)$$

В данной формуле

x_i означает значение тестирования каждой карточки для анализа.

5.4.2. Определение воспроизводимости (междусерийной)

Для оценки отобрать использовать контрольные пробы, содержащие mAb в концентрации 28,6 мг/мл и 137,4 мг/мл. Выбрать разные любые серии изделий и взять из каждой из них по 10 карточек для анализа. Используя вспомогательное оборудование, обнаружить контрольные пробы, а затем рассчитать итоговое среднее значение $\bar{X}$, межсерийное среднеквадратическое отклонение (S Between-run) для измеренных значения в соответствии с формулами (10), (11), а также межсерийный коэффициент изменчивости (CV Between-run) в соответствии с формулой (12).

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^{n=30} X_i / 30 \dots \dots \dots (10)$$

$$S \text{ Between} - run = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=30} (X_i - \bar{X})^2}{29}} \dots \dots \dots (11)$$

$$CV \text{ Between} - run = s / \bar{x} \times 100\% \dots \dots \dots (12)$$

5.5. Определение Ноок-эффекта

Выбрать разные любые серии изделий. Для оценки использовать контрольные пробы, содержащие mAb в концентрации 10.1 мг/мл, 14.1 мг/мл, 17.6 мг/мл, 20.1 мг/мл, 35.5 мг/мл, 73.3 мг/мл, 143.9 мг/мл, 222.1 мг/мл, 353.3 мг/мл, 725.3 мг/мл, 1338.8 мг/мл, 1621.4 и трижды обнаружить. Концентрация, когда напряжение уменьшается с увеличением теоретической концентрации, считается самой низкой концентрацией, при которой возникает Ноок-эффектом.

Записи об оценке функциональных характеристик и их анализ

5.5 Предел чувствительности

Содержимое	Проект оценки					Номер серии				
	Предел обнаружения					YMA19011W				
Значения напряжения (мВ)	4115	3672	4074	3821	3921	4175	3802	4105	3773	4177
	3771	3782	3770	4128	3877	3889	4142	3745	4132	4181
Значение X	$\bar{X} + 2SD = 4312,5$									
линейное уравнение	$y = 22987X - 0,9517$									
Анализ результатов	Аналитическая чувствительность = 8,0 мг/мл									
Заявленные характеристики	Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения) $\leq 10,0$ мг/л									
Заключение	Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.									

Содержимое	Проект оценки					Номер серии				
	Предел обнаружения					YMA19012W				
Значения напряжения (мВ)	4168	3606	3968	3871	3711	3660	4028	3860	4174	3943
	3696	4129	3618	4139	3605	3711	3786	3704	3985	3967
Значение X	$\bar{X} + 2SD = 4262,8$									
линейное уравнение	$y = 29868X - 1,004$									
Анализ результатов	Аналитическая чувствительность = 6,8 мг/мл									
Заявленные характеристики	Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения) $\leq 10,0$ мг/л									
Заключение	Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.									

Содержимое	Проект оценки					Номер серии				
	Предел обнаружения					YMA19013W				
Значения напряжения (мВ)	3838	3657	3768	3605	3732	3920	4120	4104	3923	4015
	3834	4059	3810	3745	3774	3951	4156	3811	3820	3717
Значение X	$\bar{X} + 2SD = 4183,4$									

линейное уравнение	$y=21423X-0,9388$
Анализ результатов	Аналитическая чувствительность = 8,5 мг/мл
Заявленные характеристики	Аналитическая чувствительность (Предел обнаружения) $\leq 10,0$ мг/л
Заключение	Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.

5.6 Аналитическая специфичность и время достижения устойчивых результатов

Время достижения устойчивых результатов

Концентрация mAlb в пробе	Повтор	Номер серии YMA19011W		Номер серии YMA19012W		Номер серии YMA19013W	
		Результат через 3 минуты, мг/л	Δ , %	Результат через 3 минуты, мг/л	Δ , %	Результат через 3 минуты, мг/л	Δ , %
11,6 мг/л	1	11,61	-0,26	11,55	0,26	11,52	-0,68
	2	11,51		11,71		11,53	
	3	11,60		11,62		11,52	
	Ср	11,57		11,63		11,52	
180,3 мг/л	1	180,31	0,03	180,36	0,20	180,29	0,01
	2	180,42		181,32		180,31	
	3	180,34		180,31		180,37	
	Ср	180,36		180,66		180,32	

Аналитическая специфичность

Интерферент, концентрация	Образец	Повтор	Номер серии YMA19011W		Номер серии YMA19012W		Номер серии YMA19013W	
			Результат через 3 минуты, мг/л	Δ , %	Результат через 3 минуты, мг/л	Δ , %	Результат через 3 минуты, мг/л	Δ , %
Креатинин 10 г/л	Контрольная проба, содержащая	1	11,69	1,43	11,75	0,98	11,66	0,54
		2	11,85		11,65		11,67	

	я mAlb концентрац ей 11,6 мг/л	3	11,76		11,74		11,66	
		Сср	11,77		11,71		11,67	
	Контрольна я проба, содержаща я mAlb концентрац ей 180,3 мг/л	1	180,23	-0,01	180,28	0,16	180,21	- 0,03
		2	180,34		181,24		180,23	
		3	180,26		180,23		180,29	
		Сср	180,28		180,59		180,24	
Глюкоза 10 г/л	Контрольна я проба, содержаща я mAlb концентрац ей 11,6 мг/л	1	11,57	0,17	11,77	0,97	11,59	- 0,14
		2	11,66		11,68		11,58	
		3	11,63		11,69		11,58	
		Сср	11,62		11,71		11,58	
	Контрольна я проба, содержаща я mAlb концентрац ей 180,3 мг/л	1	180,37	0,013	181,27	0,23	180,26	- 0,01
		2	180,29		180,26		180,32	
		3	180,31		180,61		180,27	
		Сср	180,32		180,71		180,28	
Мочевина 100 г/л	Контрольна я проба, содержаща я mAlb концентрац ей 11,6 мг/л	1	11,58	0,25	11,78	1,06	11,6	- 0,06
		2	11,67		11,69		11,59	
		3	11,64		11,7		11,59	
		Сср	11,63		11,72		11,59	
	Контрольна я проба, содержаща я mAlb концентрац ей 180,3 мг/л	1	180,29	0,02	180,34	0,19	180,27	0,00 2
		2	180,4		181,3		180,29	
		3	180,32		180,29		180,35	
		Сср	180,34		180,64		180,30	

Интерферент, концентрация	Контрольная проба, содержащая mAlb в концентрации	Повтор	Номер серии YMA19012W		Номер серии YMA19013W	
			Результат, мг/л	Δ**, %	Результат, мг/л	Δ**, %
		1	11,78		11,96	

Ацетоаминофен 1 г/л	11,6 мг/л	2	11,91	2,10	11,72	2,27
		3	11,84		11,91	
		Сср*	11,84		11,86	
	180,3 мг/л	1	181,35	0,84	182,54	0,94
		2	182,19		181,95	
		3	181,89		181,47	
		Сср*	181,81		181,99	
Ацетоаминофен 5 г/л	11,6 мг/л	1	11,78	10,20	12,63	10,06
		2	11,91		12,97	
		3	11,84		12,7	
		Сср*	12,78		12,77	
	180,3 мг/л	1	184,32	2,27	185,73	3,07
		2	185,17		187,2	
		3	183,69		184,56	
		Сср*	184,39		185,83	
Ибупрофен 10 ммоль/л	11,6 мг/л	1	11,24	1,21	11,08	1,49
		2	11,38		11,32	
		3	11,16		11,11	
		Сср*	11,26		11,17	
	180,3 мг/л	1	168,94	4,06	176,35	2,81
		2	172,53		173,27	
		3	177,45		176,07	
		Сср*	172,97		175,23	
Ибупрофен 50 ммоль/л	11,6 мг/л	1	10,25	9,94	10,18	11,23
		2	10,63		10,44	
		3	10,46		10,03	
		Сср*	10,45		10,22	
	180,3 мг/л	1	162,76	10,83	161,31	11,11
		2	160,37		159,08	
		3	159,22		160,42	
		Сср*	160,78		160,27	
Аскорбиновая кислота 5 г/л	11,6 мг/л	1	10,86	6,52	10,58	7,62
		2	10,74		10,82	
		3	10,93		10,75	
		Сср*	10,84		10,72	
	180,3 мг/л	1	173,47	3,59	172,49	3,83
		2	172,85		174,46	
		3	175,19		173,22	
		Сср*	173,84		173,39	
Аскорбиновая кислота 20 г/л	11,6 мг/л	1	10,21	11,38	10,37	11,61
		2	10,09		10,15	
		3	10,54		10,24	
		Сср*	10,28		10,25	
	180,3 мг/л	1	161,49	9,55	160,28	10,80
		2	163,25		161,46	
		3	164,52		160,73	
		Сср*	163,09		160,82	

Заявленные характеристики:

При добавлении интерферирующих веществ в анализируемые образцы мочи человека были получены следующие результаты: добавление креатинина (≤ 10 г/л), глюкозы (≤ 10 г/л), мочевины (≤ 100 г/л) не оказывает интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. Добавление ацетоаминофена (в концентрации до 1 г/л), ибупрофена (в концентрации до 10 ммоль/л), аскорбиновой кислоты (в концентрации до 5 г/л) не оказывают интерферирующего воздействия на результаты тестов с помощью набора реагентов. **Заключение:** Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.

5.7 Линейный диапазон измерения

Содержимое	Проект оценки			Номер серии	
	Линейный диапазон			YMA19011W	
Концентрация контрольной пробы	10,4	53,7	97,0	140,3	183,6
Тест 1	11,0	49,0	99,6	160,8	189,0
Тест 2	11,2	61,1	94,9	155,6	162,1
Тест 3	11,3	57,8	107,7	123,2	179,6
Среднее значение	11,2	56,0	100,7	146,5	176,9
Анализ результатов	Коэффициент корреляции $r = 0,9977$				
Заявленные характеристики	Линейный диапазон: 10,0~200,0 мг/л, $r = 0,990$				
Заключение	Результат оценки соответствует заявленной эффективности.				

Содержимое	Проект оценки			Номер серии	
	Линейный диапазон			YMA19012W	
Концентрация контрольной пробы	10,4	53,7	97,0	140,3	183,6
Тест 1	11,3	53,8	107,0	156,5	173,4
Тест 2	11,1	46,8	95,1	120,8	174,2
Тест 3	10,4	57,8	96,8	160,6	184,6

Среднее значение	10,9	52,8	99,6	146,0	177,4
Анализ результатов	Коэффициент корреляции $r = 0,9980$				
Заявленные характеристики	Линейный диапазон: 10,0~200,0 мг/л, $r=0,990$				
Заключение	Результат оценки соответствует заявленной эффективности.				

Содержимое	Проект оценки			Номер серии	
	Линейный диапазон			YMA19013W	
Концентрация контрольной пробы	10,4	53,7	97,0	140,3	183,6
Тест 1	10,9	52,3	89,2	156,9	171,2
Тест 2	11,2	51,1	87,0	128,2	171,8
Тест 3	10,2	54,0	84,5	145,1	182,9
Среднее значение	10,8	52,5	86,9	143,4	175,3
Анализ результатов	Коэффициент корреляции $r = 0,9968$				
Заявленные характеристики	Линейный диапазон: 10,0~200,0 мг/л, $r \geq 0,990$				
Заключение	Результат оценки соответствует заявленной эффективности.				

5.8 Точность

Содержимое	Проект оценки		Номер серии	
	Точность		YMA19011W	
Концентрация контрольной пробы	28,6 мг/л		137,4 мг/л	
Номер	результат испытания	отклонение	результат испытания	отклонение
1	28,0	-2,10%	136,5	-0,66%
2	30,0	4,90%	127,6	-7,13%
3	27,1	-5,24%	118,9	-13,46%

Анализ результатов	Относительное отклонение: см. результаты выше
Заявленные характеристики	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%.
Заключение	Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.

Содержимое	Проект оценки		Номер серии	
	Точность		YMA19012W	
Концентрация контрольной пробы	28,6 мг/л		137,4 мг/л	
Номер	результат испытания	отклонение	результат испытания	отклонение
1	31,4	9,79%	134,4	-2,18%
2	26,6	-6,99%	128,1	-6,77%
3	30,4	6,29%	124,9	-9,10%
Анализ результатов	Относительное отклонение: см. результаты выше			
Заявленные характеристики	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%.			
Заключение	Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.			

Содержимое	Проект оценки		Номер серии	
	Погрешность		YMA19013W	
Концентрация контрольной пробы	28,6 мг/л		137,4 мг/л	
Номер	результат	отклонение	результат	отклонение

	ИСПЫТАНИЯ		ИСПЫТАНИЯ	
1	32,2	12,59%	145,8	6,11%
2	30,1	5,24%	130,2	-5,24%
3	32,2	12,59%	155,8	13,39%
Анализ результатов	Относительное отклонение: см. результаты выше			
Заявленные характеристики	Относительная погрешность результатов тестирования контрольной пробы не более 20%.			
Заключение	Результаты оценки соответствуют заявленным характеристикам.			

5.8.1. Повторяемость (внутрисерийная сходимости) и воспроизводимость (междусерийная)

Номер	Контрольная проба, содержащая MAIb в концентрации 28,6 мг/л			Контрольная проба, содержащая MAIb в концентрации 137,4 мг/л		
	Номер серии YMA19011 W	Номер серии YMA19012 W	Номер серии YMA19013 W	Номер серии YMA19011 W	Номер серии YMA19012 W	Номер серии YMA19013 W
	1 BT	2Bт	3Bт	1 BT	2Bт	3Bт
1	26,8	31,0	25,4	133,3	143,3	140,0
2	28,7	25,5	31,2	122,6	142,6	140,6
3	24,7	28,7	24,5	146,4	129,3	147,4
4	29,5	26,0	25,9	147,3	144,4	131,6
5	24,5	30,3	24,9	146,0	121,0	150,6
6	30,7	28,8	29,6	125,3	131,1	127,0
7	29,2	30,3	24,7	132,4	142,2	142,6
8	25,4	28,3	26,3	140,1	126,7	148,2
9	28,8	31,4	30,2	133,6	150,2	137,7

10	28,4	30,6	26,0	135,2	132,6	141,2
среднее значение	27,67	29,09	26,87	136,22	136,34	140,69
Стандартное отклонение	2,174	2,041	2,487	8,647	9,418	7,326
Внутрисерийная точность	7,9%	7,0%	9,3%	6,3%	6,9%	5,2%
среднее значение (межсерийное)	27,88			137,75		
Стандартное отклонение (межсерийное)	2,356			8,477		
Межсерийная точность	8,5%			6,2%		

Повторяемость (внутрисерийная сходимость) не превышает 10 %, воспроизводимость (междусерийная) не превышает 15 %. Результаты соответствуют требованиям.

5.9. Определение Нюок-эффекта

Исследование эффекта прозоны в наборе реагентов серии YMA19011W

Концентрация образцов	Уровень напряжения 1 (mV)	Уровень напряжения 2 (mV)	Уровень напряжения 3 (mV)	Средняя величина напряжения (mV)
10.1	198	195	205	199,3
14.1	243	236	241	240,0
17.6	272	277	259	269,3
20.1	311	295	304	303,3
35.5	448	427	453	442,7
73.3	851	822	828	833,7
143.9	1369	1297	1433	1366,3
222.1	1965	2038	1903	1968,7
353.3	2874	2937	3056	2955,7
725.3	5512	5138	5289	5313,0
1338.8	7088	7422	7139	7216,3
1621.4	8155	8503	8006	8221,3

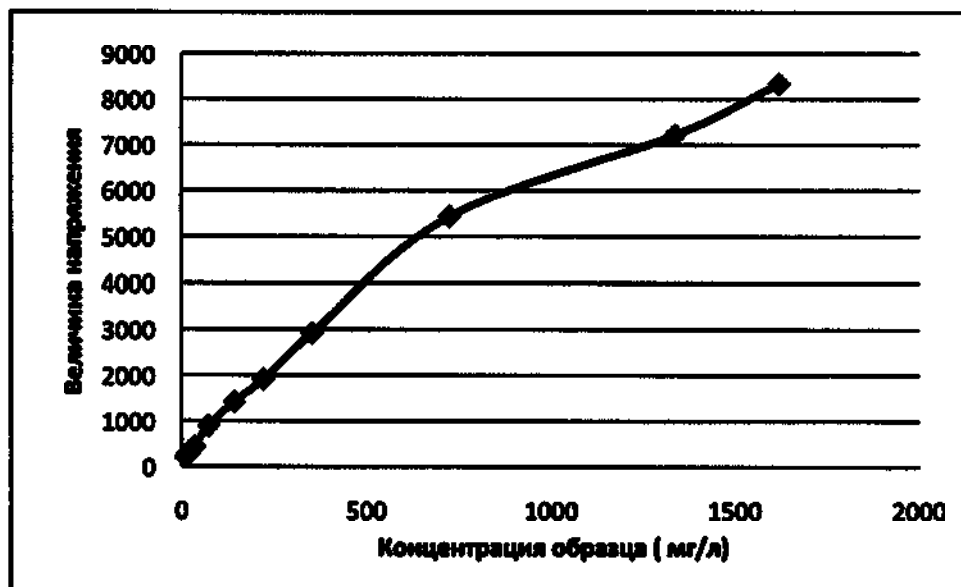


Таблица 3. Исследование эффекта прозоны в наборе реагентов серии YMA19012W

Концентрация образцов	Уровень напряжения 1 (mV)	Уровень напряжения 2 (mV)	Уровень напряжения 3 (mV)	Средняя величина напряжения (mV)
10,1	180	211	189	193,3
14,1	227	227	228	227,3
17,6	281	246	252	259,7
20,1	284	340	323	315,7
35,5	441	420	486	449,0
73,3	811	903	904	872,7
143,9	1383	1315	1283	1327,0
222,1	1819	1941	1964	1908,0
353,3	2881	3084	2711	2892,0
725,3	5214	5605	5202	5340,3
1338,8	6712	7645	7575	7310,7
1621,4	7651	8374	7619	7881,3

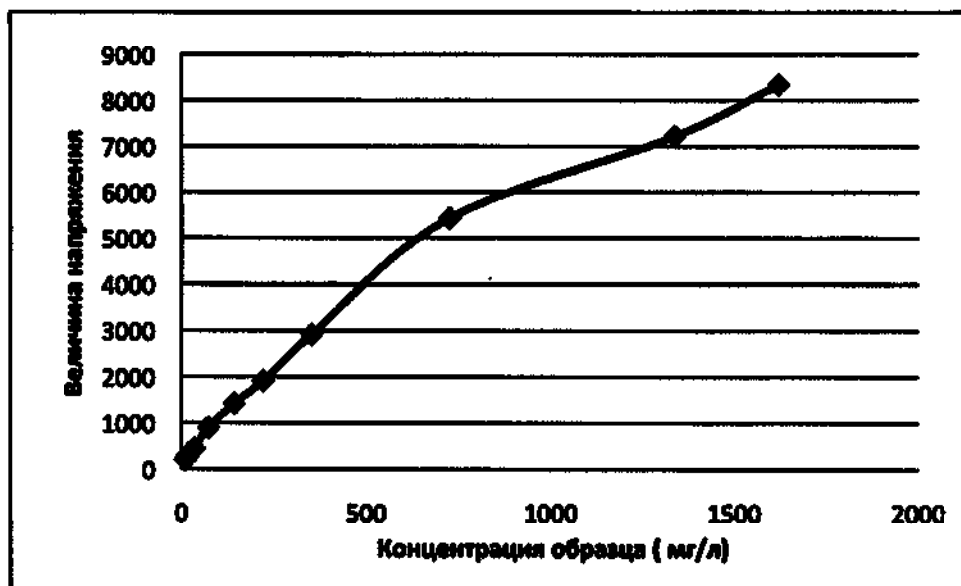
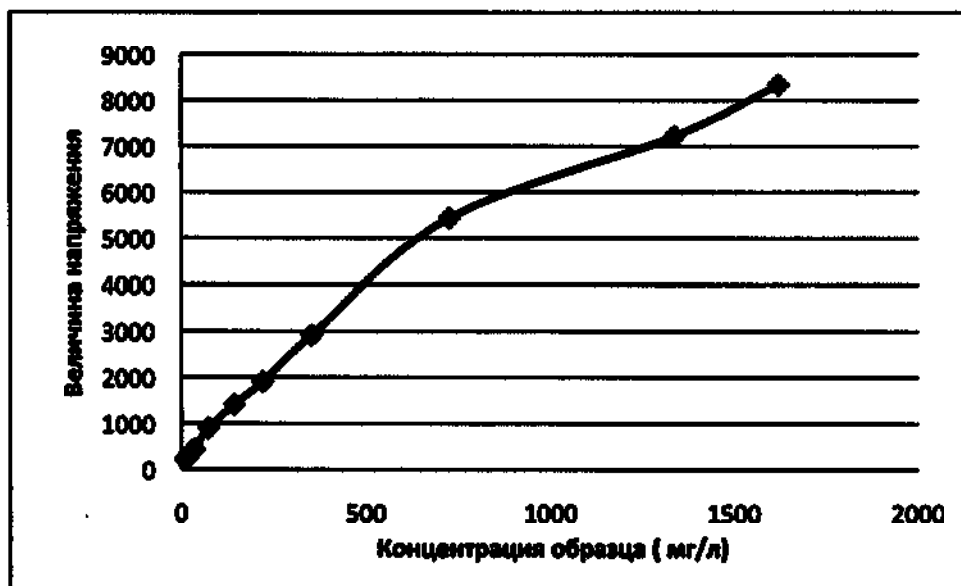


Таблица 4. Исследование эффекта прозоны в наборе реагентов серии YMA19013W

Концентрация образцов	Уровень напряжения 1 (mV)	Уровень напряжения 2 (mV)	Уровень напряжения 3 (mV)	Средняя величина напряжения (mV)
10,1	185	211	194	196,7
14,1	261	246	258	255,0
17,6	254	293	255	267,3
20,1	329	328	313	323,3
35,5	421	454	452	442,3
73,3	907	874	906	895,7
143,9	1492	1288	1468	1416,0
222,1	1975	1861	1888	1908,0
353,3	2863	2940	2946	2916,3
725,3	5335	5437	5543	5438,3
1338,8	7212	7113	7335	7220,0
1621,4	8964	8659	7398	8340,3



Согласно приведенным результатам выявлено, что интенсивность обнаружения mAlb не изменяется на образцах с высокой концентрацией до 1600 мг/л; другими словами, в концентрациях до 1600 мг/л mAlb прозоновый эффект (Hook-эффект) отсутствовал.

6 Заключение

По итогам оценки функциональных характеристик - Набор реагентов для количественного определения *in vitro* микроальбумина (MAIb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (MAIb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay)) определено, что все функциональные характеристики (аналитическая чувствительность, аналитическая специфичность, время достижения устойчивых результатов, аналитический линейный диапазон, точность, повторяемость (внутрисерийная сходимость), воспроизводимость (междусерийная), Hook-эффект соответствуют характеристикам, указанным производителем.

GP NANJING GETEIN BIO-MEDICAL CO., LTD.

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Номер протокола: Y-R-QC-003

Название: YL-6E2

Номер партии: 18001 Номер продукции: M0014

Дата производства: 17.04.2022 г. Срок действия до: 16.04.2024 г.

Источник: мышь

Тип: моноклональное антитело к микроальбумину

Буфер для хранения: 100 mM фосфатный буфер.

Инструкции по хранению: при хранении непродолжительное время (<1 недели) при 4°C, применяется криоконсервация при -20°C для хранения в течение двух лет, при этом не допускается повторный цикл замораживания-оттаивания.

Пункт контроля	Стандарт	Результат	Заключение
Внешний вид	Визуально, жидкость без осадка	Жидкость без осадка	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт
Концентрация	Ультрафиолетовая спектрофотометрия, 10-15 мг/мл	14,88 мг/мл	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт
Титр	Метод ELISA, 10^6 - 10^7	10^7	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт
Чистота	SDS-PAGE, чистота $\geq 80\%$	$>80\%$	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт

Инспектор / дата: QC01 '26.04.2018' Проверка / дата: QC02 26.04.2022

Утверждение / дата: /штамп/ 26.04.2022

Адрес: г.Нанкин, район Люхэ, открытая промышленная зона Яньцзян, ул. Бофу, 9

Тел.: 025-68568588, индекс: 211505, факс: 025-68568500

Версия: 01



南京基蛋医药有限公司
Nanjing Genein Bio-Medical Co., Ltd

Отчет об исследовании

Наименование материала: YL-RM08

Лот №: 22001

Дата производства: 2022.04.19

Кат. №: P0004

Годен до: 2024.04.18

Биологический материал: Кролик

Тип: Поликлональное антитело

Метод очистки: Иммуноаффинная хроматография

Буфер хранения: 10мМ натрий-фосфатный буфер pH=7.4±0.1, 0.02% NaN₃

Условия хранения: Краткосрочное (<1 недели): При 4°C. Избегать повторного замораживания.

Параметр	Критерий оценки	Результат	Заключение
Внешний вид	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	☒ Соответствует ☐ Не соответствует
Концентрация белка (метод BCA)	≥ 15 мг/мл	18.59 мг/мл	☒ Соответствует ☐ Не соответствует
Чистота (SDS-PAGE)	≥80%	80%	☒ Соответствует ☐ Не соответствует

Контролер/Дата: QC01 2022.04.22

Аудитор/Дата: QC02 2022.04.22

Утвердил/Дата: Минмин Тян 2022.04.22

Рекombинатный антиген микроальбумина

Сертификат анализа

Номер партии: A4AFC01131

Дата производства: 17.07.2022 г. Срок действия до: 01/2025

Источник: сыворотка крови человека

Молекулярная масса: 66KD

Условия хранения: 2-8 °C

Пункт контроля	Стандарт	Результат	Заключение
Внешний вид	Визуально, жидкость светло-желтого цвета без осадка	Жидкость светло-желтого цвета	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт
Концентрация	Измерение концентрации белка методом BSA, >5 мг/мл	20 мг/мл	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт
Чистота	SDS-PAGE, измерение чистоты белка ≥90%	>90%	-СТАНДАРТ ✓ -не стандарт

Инспектор / дата: QC01 24.07.2022 Проверка / дата: QC02 24.07.2022

Утверждение / дата: Тянь Миньминь 24.07.2022

Адрес: г.Нанкин, район Люхэ, открытая промышленная зона Яньцзян, ул. Бофу, 9

Тел.: 025-68568588, индекс: 211505, факс: 025-68568500

Версия: 01

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ МАТЕРИАЛОВ

РАЗДЕЛ 1: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВА/СМЕСИ И КОМПАНИИ/ПРЕДПРИЯТИЯ

1.1	Идентификатор продукта	Набор реагентов для количественного определения <i>in vitro</i> микровальбумина (mAlb) в образцах мочи человека иммунофлуоресцентным методом (mAlb Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay))
	Торговое название Название модели	
1.2	Соответствующие идентифицированные области применения вещества или смеси и использование не рекомендуется	
	Выявленное использование(я)	Реагент для диагностики <i>in vitro</i> . Только для профессионального использования.
1.3	Сведения о поставщике паспорта безопасности	
	Идентификация компании	Гетейн Биотек, Инк. No.9 Wofu Road, район Луфа, Наньхай, 211505 Китай
	телефон	+86 25 68568508
	факс	+86 25 68568500
	Электронная почта	tech@getein.com.cn overseas@getein.com.cn
1.4	Телефон экстренной помощи	+86 25 68569089

РАЗДЕЛ 2: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ

2.1	Рейтинги NEPA (шкала 0–4)		Здоровье = 0; Огонь = 0; Реактивность = 0
2.2	Классификация вещества или смеси Классификация по GHS: Не классифицируется как опасный груз. Классификация в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008: Продукт не классифицируется в соответствии с Регламентом CLP. Классификация в соответствии со стандартом информирования об опасностях OSHA (29 CFR 1910.1200): Продукт не классифицируется в соответствии со стандартом информирования об опасностях OSHA (29 CFR 1910.1200). Маркировка в соответствии с GHS и GLP : Не применимо. Пиктограммы опасности : Не применимо. Сигнальное слово : Не применимо Указания на опасность: Данная смесь считается неопасной. Меры предосторожности: Не применимо Другие опасности: см. раздел 11. Результаты оценки PBT и vPvB : Не применимо. Потенциальные хронические последствия для здоровья: КАНЦЕРОГЕННЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Этот материал не является канцерогеном. Классифицируется как HET NTP, OSHA и IARC. МУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ: Недоступно . Не применимо ТЕРАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ: Не доступен. Не применимо		

РАЗДЕЛ 3: СОСТАВ/ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИНГРЕДИЕНТАХ

3.1 Смеси	Описание: Устройство для тестирования реагентов для диагностики <i>in vitro</i>. Ламинаризованная тест-полоска, состоящая из твердого материала-носителя, пропитанного иммунохроматографическими реагентами.	
	Опасные компоненты:	Нет

3.2	Дополнительная информация	См. раздел 16
-----	---------------------------	---------------

РАЗДЕЛ 4: МЕРЫ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

4.1 Описание мер первой помощи
Хранить в оригинальной упаковке

при температуре от 4 до 30°C.

Общая информация	помощи применим только в случае серьезного неправильного использования, при котором устройство разбивается и подвергается воздействию химических веществ, содержащихся в тест-полоске.
Вдыхание	Подать свежего воздуха; в случае жалоб обратитесь к врачу.
Контакт с кожей	Вымойте кожу водой с мылом.
Зрительный контакт	Осторожно промойте водой в течение нескольких минут. В случае жалоб обратитесь к врачу.
Проглатывание	Прополоскать рот водой. Проконсультируйтесь с врачом.
4.2 Наиболее важные симптомы и эффекты, как острые, так и отсроченные.	Нет.
4.3 Указание на необходимость немедленной медицинской помощи. Следующие меры первой и требуется специальное лечение	Нет.

РАЗДЕЛ 5: МЕРЫ ПОЖАРОТУШЕНИЯ

5.1 Средства пожаротушения	CO ₂ , порошок или водный распылитель. Тушить более крупные пожары можно с помощью водного распыления или спиртостойкой пены.
Подходящие средства пожаротушения	
5.2 Особые опасности, исходящие от вещества или смеси	В случае пожара могут возникнуть следующие выбросы: Опасные дым и пары.
5.3 Советы пожарным.	Используйте методы пожаротушения, соответствующие окружающим условиям. При тушении пожара надевайте полный защитный костюм и автономный дыхательный аппарат (SCBA).

РАЗДЕЛ 6: МЕРЫ ПРИ СЛУЧАЙНОМ ВЫБРОСЕ

6.1 Личные меры предосторожности, защитное снаряжение и аварийные процедуры	См. раздел 8 о мерах защиты при обращении с реагентами.
6.2 Экологические меры предосторожности	Не известно
6.3 Методы и материалы для локализации и уборки	Соберите материал и утилизируйте как отходы в соответствии с Раздел 13
6.4 Ссылка на другие разделы	8, 13

РАЗДЕЛ 7: ОБРАЩЕНИЕ И ХРАНЕНИЕ

7.1 Меры предосторожности	Избегать попадания в глаза, кожу и слизистые оболочки. Храните в недоступном для детей месте. С образцами следует обращаться как с потенциально инфекционными материалами. Информацию об обращении с биологически опасными материалами см. в Директиве 2000/54/EC. Мойте руки перед перерывами и после работы. Очистите рабочие места гипохлоритом или другим дезинфицирующим средством. Используйте согласно инструкции по применению.
7.2 Особенности применения	Вентиляционный и инженерный контроль: Никаких специальных вентиляционных и инженерных мер не требуется. Защита органов дыхания: Для использования этих продуктов не требуется никакой специальной защиты органов дыхания. Если необходима защита органов дыхания, используйте только средства защиты, соответствующие нормам штата США или ЕС. Защита тела: Общая защитная одежда

РАЗДЕЛ 8: КОНТРОЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ/ПЕРСОНАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ МАТЕРИАЛОВ

Защита глаз:



Защита глаз/лица Рекомендуется использовать защитные очки. (EN166)

Защитные перчатки:



Защита рук Одноразовые перчатки. (EN374).

РАЗДЕЛ 9: ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

9.1	Информация об основных физических и химических свойствах	
	Появление	Ламинированная тест-полоска, состоящая из твердых материалов-основ, пропитанных высушенными химическими/биохимическими реагентами. Белый.
	Цвет	Без запаха.
	Запах	Неприменимо
	Порог запаха (ppm) pH (значения)	Не определено
	Точка плавления (°C) / Точка замерзания (°C) Не сдерживает	Не определено
	Точка кипения/диапазон кипения (°C): Не определено	
	Температура вспышки (°C) Не применимо	Неприменимо
	Скорость испарения (BA = 1)	Не определено
	Горючесть (твердое тело, газ)	Неприменимо
	Диапазоны пределов взрываемости	Неприменимо
	Давление паров (мм рт. ст.)	Неприменимо
	Плотность пара (Воздух=1)	Неприменимо
	Плотность (г/мл)	Не определено
	Растворимость (вода)	Не определено
	Растворимость (Другое)	Не определено
	Коэффициент распределения (n-октанол/вода)	Не определено
	Температура самовоспламенения (°C) Не определено	
	Температура разложения (°C) Не определено	
	Вязкость (мПа.с)	Не определено
	Взрывоопасные свойства	Не взрывной.
	Окислительные свойства	
9.2	Дополнительная информация	Нет в наличии

РАЗДЕЛ 10: СТАБИЛЬНОСТЬ И РЕАКТИВНОСТЬ¹

10.1	Реактивность	Неизвестно.
10.2	Химическая стабильность	Продукт стабилен в соответствии с рекомендованными
10.3	Возможность опасных реакций	Неизвестно. Опасной полимеризации не происходит.
10.4	Conditions to avoid	Нет
10.5	Incompatible materials	Неизвестно.
10.6	Опасные продукты распада	Не окислительный.

РАЗДЕЛ 11: ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

11.1 Информация о токсикологическом воздействии

11.1.1 Смеси

Острая токсичность.	На основании имеющихся данных критерии классификации:	не встречался.
Раздражение	На основании имеющихся данных критерии классификации являются:	не встречался.
Коррозионная активность.	На основании имеющихся данных критерии классификации являются:	не встречался.
Сенсибилизация.	На основании имеющихся данных критерии классификации являются:	не встречался.
Токсичность при повторных дозах	Нет данных	
Канцерогенность	На основании имеющихся данных критерии классификации:	не встречался.
Мутагенность	Нет данных	
Токсичность для репродукции.	На основании имеющихся данных критерии классификации являются:	не встречался.
¹ STOT-однократное воздействие.	На основании имеющихся данных критерии классификации:	¹ не встречался.
STOT-повторное воздействие.	На основании имеющихся данных критерии классификации являются:	не встречался.
Опасность при аспирации.	На основании имеющихся данных критерии классификации:	не встречался.
Последствия для здоровья и симптомы		
Контакт с кожей	Значительного вредного воздействия не ожидается.	
Контакт с глазами	Значительных вредных последствий не ожидается.	
Проглатывание	Никаких существенных вредных последствий не ожидается.	

11.2 Другая информация Не применимо

РАЗДЕЛ 12: ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

12.1 Токсичность	Продукт не содержит значительных количеств ингредиентов, которые являются экологически токсичными.
12.2 Стойкость и разлагаемость	Продукт пригоден для вторичной переработки и биоразлагаем.
12.3 Биоккумулятивный потенциал	Ничего не предвиделось.
12.4 Мобильность в почве	Предполагается, что продукт будет иметь низкую подвижность в почве.
12.5 Результаты оценки PBT и vPvB	Неприменимо
12.6 Другие побочные эффекты	Неприменимо

РАЗДЕЛ 13: СООБРАЖЕНИЯ УТИЛИЗАЦИИ

13.1 Обращение с отходами

Чтобы обеспечить соблюдение требований, мы рекомендуем вам обратиться за информацией в соответствующие (местные) органы власти и/или в утвержденную компанию по утилизации отходов.

Европейский рубрикатор отходов 18 01 03.

Упаковка

Утилизация должна осуществляться в соответствии с местным, государственным или национальным законодательством. Упаковочные материалы подлежат вторичной переработке или биоразлагаемы. Для получения дополнительной информации обратитесь к местному поставщику услуг.

РАЗДЕЛ 14: ТРАНСПОРТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Должны быть отправлены в соответствии со всеми применимыми местными, государственными и федеральными нормами. Обработка, использование или хранение этого набора или его компонентов может наложить требования и варианты доставки. Как предлагается для доставки (только для одного комплекта).

Правильное транспортное наименование ООН: Не применимо.

Номер ООН : Не применимо.

Группа упаковки: Не применимо.

Морской загрузчик: Не доступен.

Количество опасного вещества, подлежащее отчетности: Недоступно.

Специальные положения для транспортировки: Не применимо.

Классификация DOT для оптовых поставок: Не опасный товар. Не является материалом, контролируемым DOT (США).

Классификация TDG: Не опасный товар. Не контролируется TDG.

Классификация ADR/RID: Не опасный товар. Не контролируется ADR (Европа)

Классификация IAO/IMDG: Не опасный товар. Не контролируется IMDG.

Классификация ИКАО/IATA: Не опасный товар. Не контролируется IATA.

РАЗДЕЛ 15: НОРМАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Инвентаризация TSCA: Большинство компонентов имеют активный коммерческий статус в TSCA.

SARA 301/302/309: Никакие химические вещества в этом продукте не перечислены как особо опасные вещества в 40 CFR 355, Emergency.

Планирование и уведомление (Приложение А к Части 355).

WHMIS: Не контролируется WHMIS.

Положение 65 штата Калифорния : в продуктах этого уровня отсутствуют химические вещества, предусмотренные Предложением 65, которые требовали бы предупреждения.

в соответствии с Калифорнийским Законом о безопасной питьевой воде и контроля за токсичностью.

Регламент REACH Список веществ, вызывающих особую озабоченность (SVHC): Ни один из ингредиентов не указан в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1907/2006 и Регламентом (ЕС) 2021/2080.

Оценка химической безопасности : Оценка химической безопасности не проводилась.

РАЗДЕЛ 16: ПРОЧАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Содержание и формат данного паспорта безопасности соответствуют Директиве Комиссии ISO ISO11014:2009.

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Информация в данном паспорте безопасности была получена из источников, которые мы считаем надежными. Однако информация предоставляется без каких-либо гарантий, явных или подразумеваемых, относительно ее правильности. Условия или методы обращения, хранения, использования или утилизации продукта находятся вне нашего контроля и могут быть за пределами нашего знания. По этой и другим причинам мы не берем на себя ответственность и категорически отказываемся от ответственности за убытки, ущерб или расходы, возникшие в результате или каким-либо образом связанные с обращением, хранением, использованием или утилизацией продукта. Этот паспорт безопасности был подготовлен и должен использоваться только для этого продукта. Если продукт используется в качестве компонента другого продукта, данная информация MSDS может быть неприменима.

□ Сокращения и аббревиатуры:

NFPA: Национальная ассоциация гидроэнергетики.

GHS: Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ.

CLP: Классификация, маркировка и упаковка.

NTPE: Национальная программа токсикологии.

OSHA: Управление охраной труда и гигиены труда.

MAIR: Международное агентство по исследованию рака.

PBT: стойкий, биоккумулятивный и токсичный.

vPvB: очень стойкий и очень биоккумулятивный.

CAS: Chemical Abstracts Service (подразделение Американского химического общества).

LC50: Летальная концентрация, 50 процентов.

LD50: Смертельная доза, 50 процентов.

DOT: Министерство транспорта США.

TDG: Программа перевозки опасных грузов.

ДОПОГ: Европейское соглашение о международной дорожной перевозке опасных грузов.

RID: Правила международной перевозки опасных грузов по железной дороге.

ИМО: Международная морская организация.

ИМДС: Международный морской кодекс опасных грузов.

IATA: Международная ассоциация воздушного транспорта.

ИКАО: Международная организация гражданской авиации.

TSCA: Закон о контроле над токсичными веществами.

WHMIS: Информационная система об опасных материалах на рабочем месте

Несколько нам известно, информация, содержащаяся в настоящем документе, является точной. Однако ни вышеупомянутый поставщик, ни какая-либо из его дочерних компаний не несут никакой ответственности за точность или полноту информации, содержащейся в настоящем документе. Окончательное определение пригодности любого материала является исключительной ответственностью пользователя. Все материалы могут представлять неизвестную опасность, поэтому их следует использовать с осторожностью. Хотя здесь описаны некоторые опасности, мы не можем гарантировать, что это единственные существующие опасности.

ЦЕНТР СОВМЕСТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
Институт эталонных материалов и измерений

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

ERM® - DA470k/IFCC

ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ СЫВОРОТКА

Белки в восстановленном материале ¹⁾	Массовая концентрация	
	Сертифицированное значение ²⁾ [г/л]	Неопределенность ³⁾ [г/л]
α_2 макроглобулин (A2M)	1,43 ⁴⁾	0,06
α_1 кислый гликопротеин (AAG)	0,617 ⁵⁾	0,013
α_1 антитрипсин (AAT)	1,12 ⁵⁾	0,03
альбумин (ALB)	37,2 ⁴⁾	1,2
β -2-микроглобулин (B2M)	0,00217 ⁶⁾	0,00007
дополнение 3с (C3с)	1,00 ⁴⁾	0,04
дополнение 4 (C4)	0,162 ⁴⁾	0,007
гаптоглобин (HPT)	0,889 ⁴⁾	0,021
иммуноглобулин А (IgA)	1,80 ⁴⁾	0,05
иммуноглобулин G (IgG)	9,17 ⁴⁾	0,18
иммуноглобулин М (IgM)	0,723 ⁴⁾	0,027
трансферрин (TRF)	2,36 ⁵⁾	0,08
транстиретин (TTR)	0,220 ⁵⁾	0,018

- 1) Когда материал восстанавливают в соответствии с указанной процедурой (см. стр. 3).
- 2) Сертифицированные значения представляют собой неовзвешенные средние значения из 6-14 принятых средних значений, независимо полученные 5-14 лабораториями с использованием ERM-DA470 в качестве калибратора (Baudner et al., отчеты EUR 15423 и 16882 Европейского сообщества, Люксембург (1993)) или чистого белкового препарата.
- 3) Расширенная неопределенность с коэффициентом охвата $k = 2$, соответствующим уровню достоверности около 95%, оцененному в соответствии с Руководством по выражению неопределенности в измерениях (GUM), ISO, 1995.
- 4) Эта сертифицированная массовая концентрация прослеживается до указанного значения массовой концентрации в USNRP 12-0576C (Reimer et al., Am. J. Clin. Pathol. 77 (1982) 12-19), используемого в качестве калибратора для присвоения значений ERM-DA470, с применением процедур, описанных для сертификации ERM-DA470 и в отчете для ERM-DA470k/IFCC.
- 5) Сертифицированное значение в калибраторе ERM-DA470 было получено путем калибровки с использованием чистого белкового препарата (Blip-Jensen, Clin. Chem. Lab. Med. 39 (2001) 1090-1097). В последующем сертифицированное значение в ERM-DA470k/IFCC можно отследить до Международной системы единиц (СИ) через ERM-DA470, с применением процедур, описанных в отчете о сертификации ERM-DA470 (см. пункт 2) и в отчете о сертификации для ERM-DA470k/IFCC.
- 7) Сертифицированное значение в чистом белковом препарате было получено с помощью аминокислотного анализа (A. Muñoz, et al., Anal. Biochem. 408 (1) (2011), 124-131) и подтверждено определением сухой массы (S. Blip-Jensen, Clin. Chem. Lab. Med. 39 (2001) 1090-1097). В последующем сертифицированное значение в ERM-DA470k/IFCC можно проследить до Международной системы единиц (СИ) с помощью чистого белкового препарата.

Этот сертификат действителен в течение одного года после покупки.

Дата продажи:

Минимальное количество используемой пробы составляет

2 μ л.

Принято в качестве ERM®, Гел, июль 2008 г.

Последняя редакция: Гел, апрель 2015 г.

Подписал:



Проф. Д-р Хендрик Зюнс
Европейская комиссия
Центр совместных исследований
Институт эталонных материалов и измерений
Rietzseweg 111
B-2440 Geel, Belgium (Гел, Бельгия)

ПРИМЕЧАНИЕ

Европейский эталонный материал ERM®-DA470/LFCC был произведен и сертифицирован в 2008 году для двенадцати белков и сертифицирован в 2015 году для бета-2-микроглобулина под ответственность IRMM в соответствии с принципами, изложенными в технических руководствах соглашения о сотрудничестве European Reference Materials® между BAMIRMM-LGC. Информация об этих указаниях доступна в сети Интернет (<http://www.emm-ctm.org>).

ОПИСАНИЕ ПРОБЫ

Каждая проба представляет собой лиофилизированную форму порции сыворотки объемом 1,0 мл с добавками (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота (HEPES), азид натрия, бензамидин гидрохлорид, хлорид натрия и аprotинин). Материал хранится под газообразным азотом в стеклянных флаконах с резьбой, резиновыми пробками и полипропиленовыми закрывающимися крышками. Массовая доля воды в пробе составляет $(4,3 \pm 0,6)$ мг/г. Лيوфилизированный порошок необходимо восстановить $(1,00 \pm 0,01)$ г дистиллированной воды.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД, ИСПОЛЪЗУЕМЫЙ ДЛЯ СЕРТИФИКАЦИИ

1. Турбидиметрия
2. Нефелометрия
3. Визуальная спектрометрия
4. Флуорометрический иммуноферментный анализ
5. Хемилюминесцентный иммуноанализ

УЧАСТНИКИ

Abbott Diagnostics, Ирвинг (US)
A&T Corporation, Канзас (JP)
Acomed Statistik, Лейпциг (DE)
Andrew M. Johnson, Гринборо (US)
Asahikawa Medical College (JP)
Azienda Ospedaliera Policlinico - Модена (IT)
Beckman Coulter, Бери (US)
Blutspendedienst SRK - Бери (CH)
Центр переливания крови - Льеж, Служба крови Красного креста Бельгии (BE) (акред. ISO 15189 BELAC 331-MED)
Центр амилоидоза и белка острой фазы, UCL - Отделение медицины, Лондон (GB)
Centro Interdipartimentale sulla Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Università Degli Studi di Milano (IT) (акред. ISO/IEC 17025 Accredia 217 rev. 01)
Dade Behring Marburg GmbH - A Siemens Company, Марбург (DE)
DAKO Denmark, Глоструп (DK)
Denka Seiken, Токио (JP)
Eiken Chemical Co., Токио (JP)
Фонд исследований крови (FBR), Старборо (US)
Больница Университета Градец-Кралов (CZ)
Институт эталонных материалов и измерений (IRMM), Центр совместных исследований, Европейская комиссия, Гел (BE) (акред. ISO 34 BELAC 268-TEST)
Klinisk Kemilaboratorium, Лундский университет (SE) (акред. ISO/IEC 17025 SWEDAC 1340)
Районная больница Альтэттинг - Бургхаузен (DE)
Лаборатория иммунологии, Медицинский центр Лион-Юг (FR)
Laboratorio di Biotecnologie e Tecnologie Biomediche, Policlinico San Matteo, Павия (IT)
LSI Medience, Токио (JP)
Medical Biological Laboratories Co., Нагано-Кен (JP)
Nitto Boseki, Фукусима (JP)
Больница Университета Оденсе (DK)
Olympus Life and Materials Science, Слэри (IE)
Отделение эталонов белков, Больница св. Джорджа, Лондон (GB)
Roche Diagnostics GmbH, Пенцберг (DE)
Sanyo Chemical Industries, Киото (JP)
Tosoh Corporation, Токио (JP)
Università degli Studi di Pavia (IT)
Universitetssjukhuset i Lund (SE) (акред. ISO/IEC 17025 SWEDAC 1424)
Wako Pure Chemicals Industries, Осака (JP)

ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ

Избегайте проглатывания, а также контакта с кожей. Не сливайте отходы в канализацию.

Каждая порция донорской крови, использованная при производстве материала, была протестирована на наличие антигена HBs, HCV, HIV1/HIV2 и антител к HTLV1 и была признана отрицательной. Однако с изделием необходимо обращаться с должной осторожностью, как и с любым материалом человеческого происхождения. Продукт предназначен только для анализа "in vitro".

НАЗНАЧЕНИЕ И ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Материал в первую очередь предназначен для калибровки диагностических устройств in vitro на основе иммуноанализа или контрольных продуктов для сертифицируемых белков. Что касается любого калибратора, то следует убедиться, что он является заменяемым. Материал получают аналогично ERM-DA470, использование которого привело к значительному сокращению различий между методами и лабораториями для сертифицируемых белков (S.R. Goodall, Ann. Clin. Biochem. 34 (1997) 582-587; T.B. Ledue and A.M. Johnson Clin. Chem. Lab. Med. 39 (2001) 1129-1233). В ходе процедуры присвоения значений было подтверждено, что существенных матричных эффектов не наблюдалось, и что различные методы давали согласованные результаты. Однако, когда материал используется в качестве калибратора, его заменяемость должна быть проверена для конкретного соответствующего анализа.

Все содержимое флакона должно быть восстановлено.

Восстановление материала

Чтобы сделать материал готовым к использованию, он должен быть восстановлен в соответствии со следующей процедурой:

- Достаньте флакон из морозильной камеры во второй половине дня перед использованием и поместите флакон на 1 час в помещение, где находятся весы.
- Через 1 час осторожно постучите донным флакона по поверхности стола. Убедитесь, что весь материал осел на дно флакона. Снимите закручивающуюся крышку.
- Взвесьте флакон вместе с резиновой пробкой. Запишите массу или нажмите кнопку "TARE (ТАРА)" на весах. Осторожно поднимайте резиновую пробку до тех пор, пока воздух не попадет во флакон и канавка в резиновой пробке не станет доступной.
- Добавьте 1,00 мл воды через канавку и вставьте резиновую пробку на место. Взвесьте флакон и запишите массу. Если вы использовали функцию "ТАРА", это значение можно использовать непосредственно для массы m . В противном случае, чтобы получить m , следует вычесть первую массу из второй.
- Концентрацию конкретного белка в растворе, скорректированную на восстановительную массу, можно получить, умножив сертифицированное значение для этого белка на $m_{intended} / m$, где $m_{intended}$ - масса, предназначенная для добавления (1,000 г).
- Оставьте флакон при комнатной температуре на один час, затем осторожно переворачивайте его не менее пяти раз (не встряхивая) в течение следующего часа.
- Оставьте флакон при комнатной температуре на ночь. В день использования осторожно переверните флакон пять раз в течение одного часа.

ХРАНЕНИЕ

Неоткрытые флаконы следует хранить при температуре $-(20 \pm 2)^{\circ}\text{C}$. При условии, что любое микробное загрязнение во время процедуры восстановления было исключено, раствор ERM-DA470k/IFCC можно использовать в течение одной недели. Рекомендуется закрыть флакон оригинальной крышкой после использования и хранить его при температуре от 2 до 8 $^{\circ}\text{C}$.

Однако Европейская комиссия не может нести ответственность за изменения, которые происходят во время хранения материала на территории заказчика, особенно вскрытых образцов.

ЮРИДИЧЕСКОЕ УВЕДОМЛЕНИЕ

Ни IRMM, ни его подрядчики, а также никто из лиц, действующих от их имени:

(a) не дают никаких гарантий или заверений, будь то явные или подразумеваемые, что использование каких-либо информации, материала, устройства, метода или процесса, раскрываемых в настоящем документе, не нарушает никаких частных прав на интеллектуальную собственность;

и

(b) не несут никакой ответственности в отношении ущерба, возникшего в результате использования каких-либо информации, материала, устройства, метода или процесса, раскрываемых в настоящем документе, за исключением убытков или ущерба, возникших исключительно и непосредственно в результате любого проявления небрежности со стороны IRMM.

ПРИМЕЧАНИЕ:

Подробные технические отчеты доступны на сайте www.itpm.jrc.be. Бумажную копию можно получить в Центре совместных исследований, Институт эталонных материалов и измерений по отдельному запросу.

Европейская комиссия – Центр совместных исследований
Институт эталонных материалов и измерений (IRMM)
Retieseweg 111, B-2440 Geel (Belgium) (Гел, Бельгия)
Телефон: +32-(0)14-571.722 - Телефакс: +32-(0)14-590.406

Перевод выписки с английского и китайского языков на русский

СЕРТИФИКАТ

Логотип:

**Комитет по содействию
международной торговле КНР**

Комитет по содействию международной торговле КНР Китайская Палата международной торговли

**Комитет по содействию международной торговле КНР
Китайская Палата международной торговли**

СЕРТИФИКАТ

№ 233200B0/005530

**НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЕМ, что печать ГЕТЕИН БИОТЕК,
ИНК. (GETEIN BIOTECH, INC.) на приложенном ДОКУМЕНТЕ
является подлинной.**

**Комитет по содействию
международной торговле КНР
Печать**

**Подпись
уполномоченного
лица: Цзян Люян**

Дата: 08 декабря 2023 года

Сайт для проверки сертификата: <http://www.rzccpit.com/validate.html>

Печать Гегеин Биотек Инк.

Перевод данного текста выполнен мной, переводчиком Нетепиной Анастасией Михайловной.

Российская Федерация

Город Москва

Первого февраля две тысячи двадцать четвёртого года

Я, Квитко Федор Александрович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Нетепиной Анастасии Михайловны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 62/137-н/77-2024- 9-1033

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

16.02.2024

Ф.А. Квитко



Всего прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 2/2 лист(а)(ов)

Нотариус 16.02.2024

