4146-0010

AAAC Multilevel DBS

Сухие стандарты аминокислот и ацилкарнитинов

Инструкция по применению

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Турку, Финляндия

ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РАБОТ

CE
/Штамп: Wallac Oy/

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Код партии



№ упаковки



Номер по каталогу


Использовать до


Обратитесь к инструкции по применению


Изготовитель


Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

4146-0010 AAAC Многоуровневые DBS

НАЗНАЧЕНИЕ

Продукт AAAC Многоуровневые DBS предназначен только для проведения работ. Он может использоваться для качественного и количественного исследования для обнаружения перечисленных ниже (Таблица 1) аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитина в образцах фильтровальной бумаги с сухими пятнами крови человека.

Таблица 1 Аналиты, содержащиеся в AAAC Многоуровневых DBS

Название аналита	**Сокращение**
Аминокислоты	
Аланин	Ala
Аргинин	Arg
Цитруллин	Cit
Глицин	Gly
Лейцин	Leu
Метионин	Met
Орнитин	Orn
Фениланин	Phe
Пролин	Pro
Тирозин	Tyr
Валин	Val
Кетоны	
Сукцинилацетон	SA
(Ацил)карнитины	
Свободный карнитин	C0
Ацетилкарнитин	C2
Пропионил-карнитин	C3
Бутирил-карнитин	C4
Изовалерил-карнитин	C5
Глутарил-карнитин	C5DC
Гексаноил-карнитин	C6
Деканоил-карнитин	C8
Додеканоил-карнитин	C10
Тетрадеканоилкарнитин (Меристоилкарнитин)	C12
Гексадеканоилкарнитин (Палмитоилкарнитин)	C14
Октадеканоилкарнитин (Стеароилкарнитин)	C16

Образцы AAAC Многоуровневых DBS могут использоваться в системе тестирования для проверки работы общей системы тестирования, оценки точности тестирования и для определения систематической аналитической погрешности, причиной которой могут стать отличительные особенности реагентов или аналитических инструментов.

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Невскрытый продукт сохраняет стабильность при температуре от -30 до -16° C до истечения срока годности, указанного на этикетке. После вскрытия продукт сохраняет стабильность до 4 недель при температуре от +2 до +8° C в оригинальной герметичной упаковке на замке-молнии с осушителем и при правильном использовании, описанном в разделе Использование продукта.

КОМПЛЕКТАЦИЯ

Компонент	**Количество**
AAAC Многоуровневые сухие капли крови L1-L6	3 кассеты фильтровальной бумаги, каждая из которых содержит по 1 сухому пятну крови каждого уровня

Продукт изготавливается из цельной человеческой крови. Концентрация гемоглобина составляет около 170 г/л до дозирования на фильтровальную бумагу, а уровень гематокрита составляет примерно 50-55%. Уровни обогащения анализируемого вещества и их линейные относительные коэффициенты разбавления (самый высокий уровень обогащения 6 обозначен как 1):

Уровень	Коэффициент разбавления от 6 уровня
1	Необогащённый эндогенный уровень
2	1:16
3	1:8
4	1:4
5	1:2
6	1

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Приблизительные гравиметрические целевые значения

Аналит	L6	L5	L4	L3	L2	L1
Ala	2857	1429	714	357	179	0
Arg	1424	712	356	178	89	0
Cit	1038	519	259	130	65	0
Gly	2422	1211	605	303	151	0
Leu	1109	554	277	139	69	0
Met	548	274	137	69	34	0
Orn	1510	755	377	189	94	0
Phe	1101	550	275	138	69	0
Pro	1579	790	395	197	99	0
Tyr	1706	853	426	213	107	0
Val	1085	543	272	136	68	0
SA	63	32	16	7.9	4.0	0
C0	1265	632	316	158	79	0
C2	355	177	89	44	22	0
C3	44	22	11	5.5	2.8	0
C4	23	12	5.8	2.9	1.5	0
C5	18	8.9	4.4	2.2	1.1	0
C5DC	48	24	12	6.0	3.0	0
C6	25	13	6.3	3.2	1.6	0
C8	19	10	4.8	2.4	1.2	0
C10	21	11	5.3	2.7	1.3	0
C12	23	12	5.8	2.9	1.4	0
C14	21	11	5.4	2.7	1.3	0
C16	63	32	16	7.9	3.9	0
C18	43	22	11	5.4	2.7	0

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА

Выбить диск образца из фильтровальной бумаги из каждого уровня высохшего пятна крови с помощью автоматического или ручного панчера. Диаметр диска и работа с образцом должны соответствовать процедурам, применяемым в лабораторном исследовании пользователя. При стандартном диаметре выбивания 3,2 мм (1/8 дюйма) обычно можно получить 4 диска из одного сухого пятна крови.

Компания PerkinElmer не определяет значения относительной концентрации аналита на каждом уровне DBS, поэтому каждая лаборатория самостоятельно должна их определить с использованием собственной специальной тест-системы.

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для проведения работ. Компания PerkinElmer не определяет значения каких-либо исследуемых концентраций продукта, поэтому каждая лаборатория самостоятельно должна их определить с использованием собственной специальной тест-системы.

Данный продукт не предназначен для диагностики *in vitro*. Для оптимизации и калибровки пользовательской системы лабораторных испытаний необходимо следовать инструкциям производителя и использовать другой материал контроля качества в соответствии с местными нормативными актами или аккредитацией.

Этот продукт должен использоваться только обученным персоналом.

Этот продукт содержит компоненты, изготовленные из крови человека. Исходные материалы были проверены на наличие поверхностного антигена гепатита B, антител к гепатиту C и антител к ВИЧ 1 и 2 и признаны отрицательными. Тем не менее, следует соблюдать все рекомендуемые меры предосторожности при обращении с производными крови. Обратитесь к публикации Министерства здравоохранения и социального обеспечения США «Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories» или любым другим местным или национальным нормативным актам.

Обращайтесь со всеми образцами крови человека как с потенциально инфекционными.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными нормативными актами.

ТЕХНИЧЕСКАЯ СЛУЖБА

Для получения дополнительной информации об этом продукте, свяжитесь с PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com

Январь 2015

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

4145-0010

MSMS Maintenance Solution

Раствор аминокислот и ацилкарнитинов

Инструкция по применению

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Турку, Финляндия

ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РАБОТ

CE
/Штамп: Wallac Oy/

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Код партии



№ упаковки



Номер по каталогу


Использовать до


Добавить жидкость


Обратитесь к инструкции по применению


Изготовитель


Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

4145-0010 MSMS Maintenance Solution

НАЗНАЧЕНИЕ

Продукт Раствор для технического обслуживания MSMS (MSMS Maintenance Solution) предназначен только для проведения работ. Он может использоваться в качестве опционального инструмента для мониторинга производительности системы тандемного масс-спектрометра (MSMS).

ПРИНЦИП

Раствор для технического обслуживания MSMS содержит аналиты: аминокислоту (AA) и ацилкарнитин (AC) (Таблица 1) и их эквивалентные стабильные изотоп-меченые аналоги в примерном эквимолярном соотношении 1:1. Этот раствор может применяться самостоятельно, например для анализа формы общей ионной хроматограммы и соотношения интенсивности пиков между немечеными и стабильными изотоп-мечеными аналитами, а также в качестве показателя производительности прибора.

Таблица1. Аналиты и их стабильные изотоп-меченые аналоги, входящие в Раствор для технического обслуживания MSMS

Аналит	**Сокращение**	**Стабильный изотоп-меченый аналит(ы)**
Аминокислоты		
Аланин	Ala	$^{2}H_4$-Аланин
Аргинин	Arg	$^{2}H_4$,^{13}C-Аргинин
Цитруллин	Cit	$^{2}H_2$-Цитруллин
Глицин	Gly	^{15}N,2-1^{3}C-Глицин
Лейцин	Leu	$^{2}H_3$-Лейцин
Метионин	Met	$^{2}H_3$-Метионин
Орнитин	Orn	$^{2}H_2$-Орнитин $^{2}H_6$-Орнитин
Фениланин	Phe	$^{2}H_5$-Фениланин $^{13}C_6$-Фениланин
Пролин	Pro	$^{13}C_5$-Пролин
Тирозин	Tyr	$^{13}C_6$-Тирозин
Валин	Val	2H_8-Валин
3- (5-метил-1H-пиразол-3-ил) пропановая кислота		$^{13}C_5$-3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) пропановая кислота
(Ацил)карнитины		
Свободный карнитин	C0	$^{2}H_9$-Свободный карнитин
Ацетилкарнитин	C2	$^{2}H_3$-Ацетилкарнитин
Пропионил-карнитин	C3	$^{2}H_3$-Пропионил-карнитин
Бутирил-карнитин	C4	$^{2}H_3$-Бутирил-карнитин
Изовалерил-карнитин	C5	$^{2}H_9$-Изовалерил-карнитин
Глутарил-карнитин	C5DC	$^{2}H_6$-Глутарил-карнитин
Гексаноил-карнитин	C6	$^{2}H_3$-Гексаноил-карнитин
Октаноил-карнитин	C8	$^{2}H_3$-Октаноил-карнитин
Деканоил-карнитин	C10	$^{2}H_3$-Деканоил-карнитин
Додеканоил-карнитин	C12	$^{2}H_3$-Додеканоил-карнитин
Тетрадеканоилкарнитин (Миристоилкарнитин)	C14	$^{2}H_3$-Тетрадеканоилкарнитин
Гексадеканоилкарнитин (Палмитоилкарнитин)	C16	$^{2}H_3$- Гексадеканоилкарнитин
Октадеканоилкарнитин (Стеароилкарнитин)	C18	$^{2}H_3$- Октадеканоилкарнитин

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Невскрытый продукт сохраняет стабильность при температуре от -30 до -16° C до истечения срока годности, указанного на этикетке. После вскрытия продукт сохраняет стабильность до 4 недель при температуре от +2 до +8° C в оригинальном флаконе и при правильном использовании, описанном в разделе Использование продукта.

КОМПЛЕКТАЦИЯ

Компонент	Количество
Раствор для технического обслуживания MSMS	1 флакон, сухой

Разведите содержимое флакона с 1,0 мл смесью метанола марки LC-MS и воды в пропорции 80:20.

Для аналитов в Таблице 1 приведены приблизительно 1:1 эквимолярные соотношения немеченых и меченых аналогов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА

Разведите флакон с раствором для технического обслуживания MSMS, добавив 1,0 мл смеси метанола марки LC-MS и воды в пропорции 80:20. Встряхните флакон и обработайте ультразвуком, если необходимо, пока весь материал не растворится. В зависимости от чувствительности измерительной системы MSMS подготовьте дополнительное соответствующее рабочее разведение (например, 1:50) смеси метанола марки LC-MS и воды в пропорции 80:20.

Компания PerkinElmer не определяет значения концентрации аналита, поэтому каждая лаборатория самостоятельно должна их определить с использованием собственной специальной тест-системы.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для проведения работ. Компания PerkinElmer не определяет значения каких-либо исследуемых концентраций продукта, поэтому каждая лаборатория самостоятельно должна их определить с использованием собственной специальной тест-системы.

Данный продукт не предназначен для диагностики *in vitro*. Для оптимизации и калибровки пользовательской системы лабораторных испытаний необходимо следовать инструкциям производителя и использовать другой материал контроля качества в соответствии с местными нормативными актами или аккредитацией.

Этот продукт должен использоваться только обученным персоналом.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными нормативными актами.

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ТЕХНИЧЕСКАЯ СЛУЖБА

Для получения дополнительной информации об этом продукте, свяжитесь с PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com

Март 2015

/Штамп: Wallac Oy/

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3223-0010

Vanadis®
Core Buffer kit

Буферный набор Vanadis® Core

Инструкция по применению. Реагенты для 84 образцов.

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ IN VITRO

CE

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Медицинское изделие для диагностики in vitro



Код партии



№ упаковки



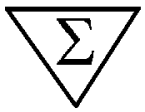
Годен до



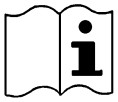
Температурные ограничения



Хранить в темноте



Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов



Обратитесь к инструкции по применению



Изготовитель



Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Vanadis® Core Buffer kit
Буферный набор Vanadis® Core

НАЗНАЧЕНИЕ

Буферный набор Vanadis® Core предназначен для диагностики *in vitro* и используется для разведения в экзонуклеазных реакциях, а также для разведения смеси меченных молекул ДНК и удаления из нее избыточного количества реагентов.

КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

Реагенты

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Отмывочный буфер	2 емкости, 60 мл	При температуре от +19 до +25 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке емкости.
Готовый к использованию водный буферный раствор, содержащий соль.		
Буфер для разведения	1 емкость, 45 мл	При температуре от +19 до +25 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке емкости.
Готовый к использованию водный буферный раствор, содержащий соль.		
Моющее средство	1 емкость, 50 мл	При температуре от +19 до +25 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке емкости. **Хранить в темноте.**
Готовый для использования раствор, содержащий Tween® 20.		
Сертификат контроля качества партии	1 шт.	

Vanadis является зарегистрированным товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.
Tween - зарегистрированная торговая марка компании Croda Americas LLC.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Для диагностического применения in vitro.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

СТАБИЛЬНОСТЬ

Отмывочный буфер, буфер для разведения и моющее средство сохраняют стабильность до даты истечения срока годности, указанной на этикетках емкостей, при условии, что они хранятся при температуре от +19 до +25 °C. Запрещается замораживать реагенты. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Моющее средство следует хранить в защищенном от света месте.

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Готов к использованию. Запрещается снимать алюминиевые крышки с отмывочного буфера, буфера для разведения или моющего средства. Дополнительную информацию об использовании реагентов см. во вкладыше картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 (арт. № 3222-001B) и в руководстве по эксплуатации Vanadis Core.

ПРИМЕЧАНИЕ. Использованные емкости подлежат утилизации. Не используйте их повторно.

Патент: см. на веб-сайте www.perkinelmer.com/patentinfo

Август 2018 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3222-001B

Vanadis Core® T21/T18/T13 Reagent Cartridge

Картридж с реагентами
Vanadis Core® T21/T18/T13

Амплификация по типу катящегося кольца и флуоресцентный анализ с использованием люминесцентного зонда

Инструкция по применению. Реагенты для 84 образцов.

Изготовитель:
Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ IN VITRO

CE 0537

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Медицинское изделие для диагностики in vitro



Код партии



№ упаковки



Номер по каталогу



Годен до



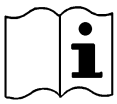
Температурные ограничения



Хранить в темноте



Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов



Обратитесь к инструкции по применению



Изготовитель



Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Vanadis Core® T21/T18/T13 Reagent Cartridge
Картридж с реагентами Vanadis Core® T21/T18/T13

НАЗНАЧЕНИЕ

Картридж с реагентами Vanadis Core® T21/T18/T13 — это качественный анализ для диагностики *in vitro,* предназначенный для использования в качестве вспомогательного средства при скрининге риска трисомии 21, 18 и/или 13 у плода с использованием внеклеточной ДНК беременных женщин после 10 недели беременности. Тест предназначен для пренатального скрининга, поэтому его результаты не стоит использовать в качестве единственного для постановки диагноза или принятия других решений по ведению беременности.

Для применения с целью оценки риска трисомии по 21-й хромосоме, сертификация ЕС в соответствии с директивой 98/79/EC (статья 9.3, приложение № 2, список B).

Для применения в других целях в соответствии с директивой 98/79/EC (статья 9.1).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ПРИНЦИП

Используемая в данном анализе внеклеточная ДНК (вкДНК) выделяется из крови беременной матери и содержит не только материнскую вкДНК, но и небольшую часть вкДНК плаценты. Процедура заключается в расщеплении вкДНК ферментом рестрикции. После этого выполняется гибридизация расщепленной вкДНК и ее лигирование с ДНК-зондами, специфическими для отдельных хромосом, в результате чего образуется кольцевая ДНК. Все не-кольцевые фрагменты ДНК удаляются в процессе их обработки экзонуклеазой. В завершение выполняется амплификация кольцевой молекулы ДНК, содержащей вкДНК, по типу катящегося кольца, в результате чего образуются продукты репликации по типу катящегося кольца, которые позже метятся ДНК-зондами с флуоресцентными метками, специфичными к конкретным хромосомам. [1],[2]

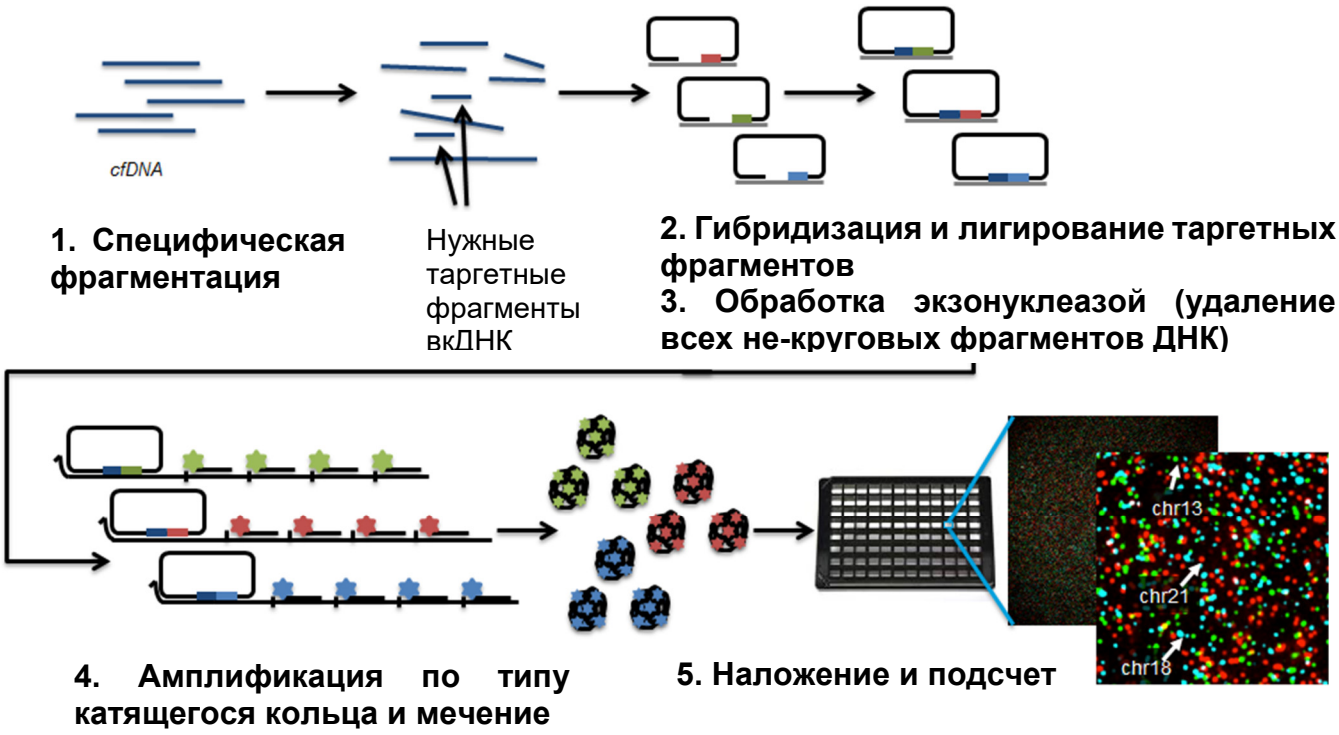
Продукты репликации по типу катящегося кольца с флуоресцентными метками переносятся на планшет Vanadis View®, после чего выполняется их визуализация и подсчет при помощи автоматического микроскопического сканера. Микроскоп делает несколько снимков каждой лунки, используя разные спектральные фильтры, *т. е.* каждый спектральный диапазон соответствует конкретной хромосоме. После этого в каждом образце производится подсчет продуктов репликации по типу катящегося кольца с флуоресцентными метками при помощи алгоритма анализа изображений. [1] Позже отношение числа продуктов репликации по типу катящегося кольца в каждой хромосоме переносится в программное обеспечение для расчета риска, *например,* в программу для пренатального скрининга LifeCycle™, позволяющую рассчитать вероятность развития трисомии.

Vanadis Core и Vanadis View являются зарегистрированными товарными знаками компании PerkinElmer, Inc.
LifeCycle является товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Схема анализа представлена ниже:

Рисунок 1.



СОДЕРЖАНИЕ

В каждом картридже с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 содержатся реагенты для 84 образцов.

Дата окончания срока годности продукта указана на наружной этикетке. Картридж с реагентами следует хранить при температуре от -30 до -16 °C. Обратите внимание, что буфер для мечения следует хранить при температуре от +19 до +25 °C. Все реагенты предназначены для однократного использования.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Картридж с реагентами	1 шт., пробирки 24 x 1,5 мл	При температуре от -30 до-16 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке компонента. Хранить в замороженном виде в защищенном от влаги и света месте в оригинальной упаковке. Перед использованием картридж с реагентами необходимо довести до температуры +2–+8 °C, после чего он будет сохранять стабильность в течение 3 дней. Примечание. Не замораживать.

Картридж с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 состоит из следующих реагентов:

- фермента рестрикции (57,5 мкл);
- смеси олигонуклеотидов (смеси олигонуклеотидов в буфере Трис и ЭДТА) (540 мкл);
- ДНК-лигазы (22,5 мкл);
- НАД (раствора никотинамидадениндинуклеотида) (235 мкл)
- экзонуклеаз 1 (390 мкл), 2 (125 мкл), 3 (60 мкл) и 4 (57,5 мкл);
- воды (1225 мкл);
- праймера репликации по типу катящегося кольца (олигонуклеотидов в солевом буфере) (1040 мкл);
- раствора dNTP (смеси дезоксинуклеотидов в солевом буфере) (360 мкл);
- ДНК-полимеразы (112,5 мкл);
- олигонуклеотидов для детекции (олигонуклеотидов с флуоресцентными метками в солевом буфере) (320 мкл);
- буферов [солевого буфера 1 (5 x 300 мкл), солевого буфера 2 (3 x 300 мкл)];
- контрольного материала ДНК (контроля A, B и C) (3 x 210 мкл).

ПРИМЕЧАНИЕ. Запрещается менять состав путем удаления реагентов. Подробные инструкции см. в разделе «ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Буфер для мечения	2 пробирки, 1,1 мл	При температуре от +19 до +25 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке компонента. Не замораживать.
Готовый к использованию водный буферный раствор, содержащий соль.		
Сертификат контроля качества партии	1 шт.	

МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА

Картридж с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 предназначен для использования с прибором Vanadis Core. Для анализа необходимы нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в компании Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов.

1. Прибор Vanadis Extract® (арт. № 2026-0020).
2. Прибор Vanadis Core (арт. № 2027-0020).
3. Прибор Vanadis View (арт. № 2028-0020).
4. Набор реагентов Vanadis Extract (арт. № 3220-0010).
5. Набор для связывания и отмывки Vanadis Extract (арт. № 3221-0010).
6. Буферный набор Vanadis Core (арт. № 3223-0010).
7. Планшет Vanadis View (арт. № 3224-0010).
8. Набор расходных материалов Vanadis Core (арт. № 4308-0010).
9. Инструмент для вскрытия картриджей с реагентами Vanadis Core (арт. № 61012813).
10. Противовес для картриджей с реагентами Vanadis Core (арт. № 4315-0010).
11. Одноразовые наконечники объемом 1000 мкл с фильтром в штативе для наконечников. В одной коробке содержится 40 штативов. Для обработки 84 образцов требуется 3 штатива (арт. № 2027-4010).
12. Одноразовые наконечники объемом 10–300 мкл с фильтром в штативе для наконечников. В одной коробке содержится 60 штативов. Для обработки 84 образцов требуется 2 штатива (арт. № 2027-4020)
13. Одноразовые наконечники объемом 0,5–50 мкл без фильтра в штативе для наконечников гнездового типа (4 уровня). В одной коробке содержится 30 штативов. Для обработки 84 образцов требуется 2 штатива (арт. № 2027-4030)
14. Мешки для мусора, 25 в рулоне (арт. № 2027-4050).

Vanadis Extract является зарегистрированным товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.
VWR является зарегистрированным товарным знаком, а Mega Star является товарным знаком компании VWR International Bvba.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительно требуется следующее:

- центрифуга, позволяющая одновременно обрабатывать не менее 2 планшетов с параметрами, соответствующими стандартам ANSI/SLAS 1-2004, и высотой до 60 мм с ускорением 1000 g при комнатной температуре (от +19 до +25 °C) или при контролируемой температуре от +15 до+25 °C в течение 2 минут (например, VWR® Mega Star™ 3.0);
- безворсовая ткань для технического обслуживания;
- 70 % раствор этанола для технического обслуживания;
- вода ЧДА для клинических лабораторий (CLRW, CLSI) или аналогичная ей деионизированная вода для очистки и технического обслуживания.

СБОР И ОБРАБОТКА ОБРАЗЦОВ РАЗЦОВ

Подробную информацию о сборе и обработке образцов см. во вкладыше набора реагентов Vanadis Extract (арт. № 3220-0010).

Планшеты с вкДНК можно хранить в холодильной камере прибора Vanadis Extract, а можно закрыть крышкой и перенести в холодильник (от +2 до +8 °C) и хранить в течение не более 100 часов.

Любые нарушения инструкции по сбору, хранению и обработке могут повлиять на результаты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностического исследования in vitro.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Все реагенты предназначены для однократного использования.

Все реагенты могут вызывать раздражение.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ПРОЦЕДУРЫ АНАЛИЗА

Информацию о техническом обслуживании см. в руководстве по эксплуатации Vanadis Core.

1. Процедура анализа с использованием прибора Vanadis Core

Подробную информацию см. в руководстве по эксплуатации Vanadis Core.

Продолжительность автоматизированного протокола Vanadis Core составляет приблизительно 22 часа и рассчитана на обработку 84 образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ. В течение одного цикла выполняется обработка от 1 до 3 планшетов с вкДНК, что составляет в общей сложности от 36 до 84 образцов.

Действия, которые необходимо выполнить до запуска Vanadis Core

1. Переместите картридж с реагентами из морозильной камеры (от -30 до -16 °C) в холодильник (от +2 до +8 °C) и оставьте размораживаться в течение не менее 5 часов. Картридж с реагентами сохраняет стабильность в течение трех дней при условии, что он хранится при температуре от +2 до +8 °C в защищенном от света месте.

2. Осторожно вскройте картридж с реагентами, используя инструмент для вскрытия картриджей с реагентами Vanadis Core, и установите пробирки с буфером для мечения в позиции D2 и D3, как показано на рисунке 2 ниже. **ПРИМЕЧАНИЕ. Не извлекайте реагенты и не снимайте колпачки с пробирок.** В случае выпадения полосок из картриджа с реагентами вставьте их назад в соответствии с цветовым кодированием, представленным на рисунке 2 (цветная пробирка в позиции 1). **Не используйте полоски, если они поломались.** Вместо этого возьмите новый картридж с реагентами.

   При установке крышки на место выровняйте скошенные углы дна картриджа и крышки.

Рисунок 2

	1	2	3	4	5	6	7	8
A (зеленый)	●	●	●	●	●	●	●	●
B (красный)	●	●	●	●				
C								
D (синий)	●	**D2**	**D3**					
E (черный)	●	●	●	●	●	●	●	●
F (белый)	●	●	●					

3. Непосредственно перед загрузкой обработайте картридж с реагентами на центрифуге при 1000 x *g* (± 50 x *g*) в течение 2 минут. Используйте поставляемый вместе противовес для картриджей с реагентами Vanadis Core (арт. № 4315-0010).

4. Каждый планшет с вкДНК, извлеченный из прибора Vanadis Extract (или из холодильника, в котором он хранился), необходимо обработать на центрифуге при 1000 x *g* (± 50 x *g*) в течение 20 секунд. В качестве противовеса можно использовать пустой планшет для вкДНК.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Подготовительные действия

Следуйте инструкциям на экране, выводимым пользовательским интерфейсом программного обеспечения, чтобы загрузить в прибор все необходимые расходные материалы. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем перейти к следующему действию, выводимому пользовательским интерфейсом программного обеспечения, необходимо закрыть крышку прибора. Не производите вручную никаких действий по загрузке или извлечению кареток в процессе загрузки или обработки.

1. На все расходные материалы (планшеты, пробирки, реагенты и т. д.) нанесены штрихкоды, поэтому их следует помещать в прибор на те позиции, которые будут указаны в пользовательском интерфейсе программного обеспечения, чтобы сканер штрихкодов смог их считать.

2. Начните с загрузки составляющих из набора расходных материалов Vanadis Core (4308-0010).

   - Отсканируйте шприц со средой для визуализации и контейнер со средой для визуализации в тех позициях, которые будут указаны в пользовательском интерфейсе программного обеспечения. Перед загрузкой снимите крышку с контейнера со средой для визуализации. Подсоедините трубку со средой для визуализации и поместите ее конец в контейнер со средой для визуализации. Подробную информацию о подсоединении трубки см. в руководстве по эксплуатации Vanadis Core. В завершение отсканируйте штрихкоды при помощи ручного сканера штрихкодов.

   - Когда из прибора выедет каретка, установите на нее опору для планшета View и планшет с блоттинг-мембраной. Опору для планшета View необходимо установить сеткой вверх (см. рисунок ниже).

   - Прибор переместит опору для планшета View с каретки на вакуумную установку, а планшет с блоттинг-мембраной расположит рядом с вакуумной установкой. После этого каретка снова выедет из прибора.

3. Снимите герметичную прокладку с планшета для анализа. Установите закрытый крышкой планшет для анализа на каретку.

4. Снимите герметичную прокладку с планшета Vanadis View (атр. № 3224-0010) и крышки для планшета View. Поместите закрытый крышкой планшет Vanadis View на каретку. **ПРИМЕЧАНИЕ. Будьте осторожны при перемещении планшета с одного прибора на другой. Используйте для этого оригинальную упаковку. Не допускайте попадания пыли и других веществ на мембрану.**

5. Когда из прибора выедет каретка, установите на нее следующее:
   - пустой штатив для наконечников, использованный в прошлом цикле, разместив его в отсеке для использованных наконечников;
   - крышку для сбора капель отходов среды для визуализации, разместив ее под штативом для наконечников. Ее необходимо установить внутрь отсека для использованных наконечников;
   - извлеченный из прибора Vanadis Extract (или из холодильника, в котором он хранился) планшет для вкДНК с образцами, которые необходимо обработать;
   - картридж с реагентами (с внесенным в него буфером для мечения).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

6. Когда из прибора выедет каретка для наливных реагентов, поместите на нее емкости с наливными реагентами.

7. После того, как будет произведено считывание штрихкодов на емкостях с наливными реагентами, на прибор будут выведены карты штативов для наконечников объемом 300 мкл и 1000 мкл, а из прибора выедет соответствующая каретка. Убедитесь, что содержимое штативов для наконечников точно соответствует данным на картах штативов для наконечников. **ПРИМЕЧАНИЕ. Прибор не проверяет позиции наконечников.** Убедитесь, что данные на картах штативов для наконечников точно соответствуют содержимому штативов. Прежде чем продолжить, удостоверьтесь, что содержимое всех штативов соответствует данным на картах штативов для наконечников.



8. Установите штативы для наконечников объемом 50 мкл в нужную позицию. На пользовательском интерфейсе программного обеспечения указано количество наконечников, необходимое для анализа, и производится подсчет уже имеющихся в приборе наконечников. В случае необходимости это число может быть изменено на основании введенных данных. Штативы для наконечников можно устанавливать друг на друга. В пользовательском интерфейсе программного обеспечения необходимо указать количество штативов, которые были установлены друг на друга в каждой из двух позиций. На карте штатива для наконечников отображается положение только тех наконечников, которые установлены в верхний штатив. Считается, что все нижние штативы полные. **ПРИМЕЧАНИЕ. Не устанавливайте штатив для наконечников на полупустой штатив.**

9. Как только будут загружены штативы для наконечников объемом 50 мкл, можно будет начать анализ. **ПРИМЕЧАНИЕ. Перед началом цикла убедитесь, что загрузочный лоток пустой.**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Цикл обработки на Vanadis Core

После начала анализа и до завершения цикла не нужно ничего вносить или выполнять каких-либо действий.

Действия, которые необходимо выполнить после завершения цикла обработки на Vanadis Core

ПРИМЕЧАНИЕ. Утилизируйте использованные наконечники, находящиеся в отсеке для использованных наконечников, и не используйте их повторно. Перед разгрузкой убедитесь, что загрузочный лоток пустой.

Планшет Vanadis View можно хранить не более 50 часов в приборе Vanadis Core или в оригинальной упаковке в темном месте при температуре от +19 до +25 °C.

1. Произведите разгрузку прибора Vanadis Core, как указано в пользовательском интерфейсе программного обеспечения.

2. Осмотрите планшет Vanadis View, чтобы удостовериться, что среда для визуализации была внесена во все лунки с образцами и в 9 лунок с контролями, а также в том, что мембрана не помутнела, а осталась прозрачной. Если мембрана помутнела, обратитесь к местному представителю компании PerkinElmer, Inc.

3. Переместите планшет Vanadis View на прибор Vanadis View для визуализации. **ПРИМЕЧАНИЕ. Будьте осторожны при перемещении планшета с одного прибора на другой. Для этого используйте оригинальную упаковку. Если планшет Vanadis View не был сразу перемещен в прибор Vanadis View, храните его в оригинальной упаковке в темном месте при температуре от +19 до +25 °C не более 50 часов.**

2. Процедура анализа с использованием прибора Vanadis View

Подробную информацию см. в руководстве по эксплуатации Vanadis View.

Продолжительность визуализации в приборе Vanadis View зависит от количества образцов и их состава. Для планшета с 84 образцами среднее время визуализации составляет 18 часов (±4 часа).

1. Поместите планшет Vanadis View на каретку прибора Vanadis View, как указано в пользовательском интерфейсе программного обеспечения, и запустите цикл после того, как прибор завершит проверку системы.

2. После завершения цикла извлеките планшет Vanadis View, как указано в пользовательском интерфейсе программного обеспечения.

Результаты можно просмотреть в программном обеспечении системы Vanadis. Подробную информацию см. в руководстве пользователя Vanadis View (программное обеспечение системы).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ

1. Для успешного использования картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 важно полностью понимать информацию, приведенную в настоящем вкладыше в упаковку, руководстве по эксплуатации Vanadis Core, руководстве пользователя Vanadis View (программное обеспечение системы) и руководстве по эксплуатации Vanadis View. Реагенты, входящие в состав теста, предназначены для комплексного использования. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.

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

3. В процессе работы с образцами и расходными материалами используйте перчатки во избежание попадания в образцы ДНК или ДНКазы из внешней среды.

4. Открытие дверцы прибора Vanadis Core во время цикла или извлечение или установка каретки вручную приведет к прерыванию цикла и утере обрабатываемых образцов. Наличие каких-либо предметов на загрузочном лотке Vanadis Core в процессе разгрузки также приведет к прерыванию цикла, если эти предметы будут мешать выезду кареток.

5. Подробная информация об очистке и техническом обслуживании приведена в руководстве по эксплуатации Vanadis Core.

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Программное обеспечение системы Vanadis производит расчет отношений, указывающих на относительное содержание ДНК в разных проанализированных хромосомах. Риск и Z-оценку трисомии 21, 18 и 13 можно рассчитать на основании отношений, используя для этого, *например*, программное обеспечение LifeCycle (версии 7.0 или более поздней версии). Согласно сведениям, полученным по результатам исследований аналитической эффективности, и данным, приведенным в литературе, риск трисомии 21, 18 и 13 определяется по пороговым значениям Z-оценки, составляющим 3,5, 3,15 и 3,15 соответственно, и/или по пороговому отношению риска, составляющему 1/100 [3] (все типы трисомии). Значения ниже пороговых указывают на низкий риск, а значения выше пороговых — на повышенный риск.

В LifeCycle возможны три варианта создания отчета о результатах в зависимости от предпочтений пользователя:

1. Только результат анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 с указанием пороговых значений Z-оценки, составляющих 3,5 или 3,15.
2. Результат анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 с указанием порогового отношения риска 1/100 и возраста матери как априорного риска (откорректирован с учетом предыдущих беременностей с риском развития трисомии).
3. Результат анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13, возраст матери и другая информация, влияющая на априорный

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

риск (*например,* результаты анализов на биомаркеры и сведения о толщине шейной складки), с указанием порогового отношения риска 1/100.

Контроль качества

Для автоматической проверки приемлемости цикла на основании ряда параметров, *например,* последовательности репликаций, а также соответствия числа и плотности норме, используются контроли. Подробную информацию см. в руководстве пользователя Vanadis View (программное обеспечение системы).

В картридже с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 содержатся 3 контроли.

Название	Репликации	Состав
Контроль A	3	ДНК с низкой концентрацией и составом нормального образца.
Контроль B	3	ДНК с высокой концентрацией и составом нормального образца.
Контроль C	3	ДНК со средней концентрацией и составом анеуплоидного образца для 21 хромосомы.

Если образец не соответствует как минимум одному критерию контроля качества, он будет отклонен как «неподдающийся определению».

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Как и при всех скрининговых тестах, окончательное клиническое заключение не должно основываться на результатах единственного теста, — его должен делать врач после оценки результатов всех клинических и лабораторных исследований. Необходимо соблюдать государственные или местные руководящие принципы по проведению пренатальных скрининговых исследований во всех случаях, когда данные принципы применимы. Wallac Oy не несет ответственности за принимаемые клинические решения.

Показатели риска, выявляемые программным обеспечением LifeCycle for Prenatal Screening, являются ориентирами для врачей при оценке вероятности патологических нарушений у плода. Их интерпретация должна производиться врачом с учетом всех других значимых факторов. Wallac Oy не несет ответственности за индивидуальные риски, вычисленные с помощью любых других программ.

Метод основан на анализе внеклеточной ДНК, выделенной из плаценты. Причиной снижения эффективности анализа могут служить факторы, влияющие на уменьшение количества или меняющие состав вкДНК плаценты, а также на относительное соотношение материнской вкДНК и вкДНК плаценты, включающие, кроме всего прочего, следующие: внутриутробную гибель плода, мозаицизм плаценты,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

материнский мозаицизм, частичную трисомию, транслокации, феномен исчезнувшего близнеца, трансплантацию органов матери или хирургические процедуры в организме матери. Поэтому следует соблюдать осторожность при интерпретации результатов анализа в условиях наличия факторов, способных повлиять на материнскую вкДНК или вкДНК плаценты, поскольку возможно снижение вероятности правильной классификации беременности как высокого или низкого риска.

Имеется недостаточное количество клинических данных о чувствительности и специфичности анализа при его использовании в условиях беременности двойней.

Разведение образцов вкДНК и другие манипуляции с образцами на планшете с вкДНК могут привести к неудачному завершению анализа.

В случае получения информации о том, что образец не поддается определению, или неудачного завершения анализа анализ необходимо повторить, использовав для этого новый свежий или замороженный образец плазмы.

Тест не подходит для использования у беременных женщин, больных раком или имеющих аномалии 21, 18 или 13 хромосом.

Данный тест не предназначен для использования в качестве диагностического теста.

Тест не предназначен для скрининга риска полиплоидии, *например* триплоидии.

Тест предназначен для анализа образцов, полученных от беременных женщин с встречаемостью трисомии не более 1/30. Наличие более 15 % образцов с положительными результатами на трисомию по завершении одного цикла может свидетельствовать о снижении эффективности теста.

Примечание. В случае необходимости данный тест можно использовать для определения пола плода. Однако функция определения пола плода не имеет медицинского назначения и не соответствует определению устройства для диагностики in vitro.

Также смотрите раздел «ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ».

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Было проведено внешнее клиническое исследование на ранее полученных образцах плазмы. Результаты исследования были заведомо известны, поскольку были подтверждены в ходе инвазивных тестов или визуального осмотра новорожденных. В общей сложности был проанализирован 751 образец, 744 из которых были предоставлены беременными одним плодом и 7 — беременными двойней. В общей сложности положительный результат на трисомию 21 был получен для 80 образцов. Четыре из всех положительных результатов на трисомию 21 приходились на беременности двойней с аномалиями развития плода.

Из всех 751 образца, один нормальный образец был отклонен после проведения оценки контроля качества образцов, в связи с чем не учитывался при анализе данных. Результаты анализа остальных 750 образцов на приборе Vanadis сравнивались с исходными клиническими результатами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Характеристики образцов[1]

Информация об образцах, проанализированных в ходе исследования, обобщена в таблицах 1–4.

Таблица 1. Одноплодные и беременности двойней

Тип образца	N	Один плод (%)	Двойня (%)
Положительный результат на трисомию 21	80	76 (95.0)	4 (5.0)
Подтвержденный отрицательный результат	670	667 (99.6)	3 (0.4)
Итого	750	743 (99.1)	7 (0.9)

Таблица 2. Возраст матери на момент сбора образца (лет)

Тип образца	N	Средняя	Медиана	ИКД*	Мин.	Макс.	№ отсутствует
Положительный результат на трисомию 21	80	37.4	38.0	34.0 - 41.1	28.4	45.0	0
Подтвержденный отрицательный результат	670	38.0	38.4	35.0 - 41.7	23.9	50.0	0
Итого	750	37.9	38.2	35.0 - 41.6	23.9	50.0	0

*Интерквартильный диапазон

Таблица 3. Вес матери на момент сбора образца (кг)

Тип образца	N	Средняя	Медиана	ИКД	Мин.	Макс.	№ отсутствует
Положительный результат на трисомию 21	80	63	61	55 - 67	43	136	3
Подтвержденный отрицательный результат	670	65	63	55 - 71	42	143	11
Итого	750	65	62	55 - 70	42	143	14

[1] Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 4. Гестационный срок на момент сбора образца (дней)

Тип образца	N	Средняя	Медиана	ИКД	Мин.	Макс.	№ отсутствует
Положительный результат на трисомию 21	80	106	104	97 - 112	83	157	0
Подтвержденный отрицательный результат	670	108	103	95 - 114	71	249	0
Итого	750	108	103	95 - 114	71	249	0

Для оценки результатов было использовано программное обеспечение LifeCycle for Prenatal Screening версии 7.0. Эффективность скрининга определяли путем распределения образцов в группы высокого и низкого риска трисомии 21 на основании предопределенных пороговых значений. Программное обеспечение LifeCycle for Prenatal Screening производило расчет риска тремя разными методами.

1. Только на основании результата анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 и порогового значения Z-оценки, составляющего 3,5.
2. Результат анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 с указанием порогового отношения риска 1/100 и возраста матери как базового риска (откорректирован с учетом предыдущих беременностей с риском развития трисомии).
3. Результат анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13, возраст матери и другая информация, влияющая на базовый риск (например, результаты анализов на биомаркеры и сведения о толщине шейной складки), с указанием порогового отношения риска 1/100.

Информация о возрасте матери была доступна для всех анализируемых образцов. Результаты анализов на биомаркеры и сведения о толщине шейной складки были доступны только для части образцов (для 58 положительных на трисомию 21 и 362 образцов без изменений). Таким образом, расчет результатов с учетом возраста матери, результатов анализов на биомаркеры и сведений о толщине шейной складки был выполнен только для группы из 428 образцов, для которой была доступна вышеуказанная информация.

Характеристики клинической эффективности[2]

При использовании всех трех описанных выше методов оценки все положительные на трисомию 21 образцы были правильно классифицированы как положительные. При использовании только результатов Vanadis ни один из нормальных образцов не был классифицирован как положительный на трисомию 21. При учете базового риска четыре нормальных образца были классифицированы как положительные на трисомию 21. При учете в процессе расчета риска возраста матери, результатов анализов на биомаркеры и сведений о толщине шейной складки один нормальный образец был классифицирован как положительный на трисомию 21. Данные

[2] Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

о чувствительности и специфичности картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13, полученные по результатам использования трех методов оценки, обобщены в таблице 6. Результаты специфичности, включая базовый риск, соответствовали ожидаемым, поскольку большинство образцов были предоставлены беременными женщинами с высоким риском развития плода с аномалиями.

Таблица 5. Результаты анализа на трисомию 21, рассчитанные только на основании результатов анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13.

Картридж с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 — Трисомия 21 хромосомы	**Исходный клинический результат**		
	Трисомия 21 хромосомы:	**Без изменений**	**Итого**
Повышенный риск	80	0	80
Низкий риск	0	670	670
Итого	80	670	750

Таблица 6. Чувствительность и специфичность, определенные только на основании результатов анализа с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13, а также в совокупности с базовым риском, биомаркерами и толщиной шейной складки.

Расчет риска — трисомия 21	**Чувствительность (95 % ДИ*)**	**Специфичность (95 % ДИ*)**
На основании результатов анализов с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13	100 % (80/80) (95.5 % - 100 %)	100 % (670/670) (99.5 % - 100 %)
На основании результатов анализов с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 и базового риска	100 % (80/80) (95.5 % - 100 %)	99.4 % (666/670) (98.5 % - 99.8 %)
На основании результатов анализов с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13, базового риска, а также результатов анализов на биомаркеры и сведений о толщине шейной складки	100% (58/58) (93.8% - 100%)	99.7% (361/362) (98.5% - 100%)

* 95 % доверительный интервал, рассчитанный по методу Клоппера-Пирсона.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Эффективность использования картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 при определении трисомии 13 и трисомии 18[3]

В связи с низким уровнем встречаемости случаев трисомии 13 и 18 в вышеописанном внешнем исследовании для определения чувствительности анализа к трисомии 13 и 18 были использованы данные двух дополнительных исследований. Положительные результаты на трисомию 13 и 18 в дополнительных исследованиях были получены методом амниоцентеза для определения кариотипа и/или биопсии ворсин хориона.

В ходе трех исследований было протестировано в общей сложности 1159 клинических образцов. Из общего количества образцов 70 были исключены из анализа в связи с отсутствием информации о кариотипе (35), по причине многоплодной беременности (20), в связи с наличием других отклонений в хромосомах (11), а также в связи с тем, что были перепутаны и показали противоречивые исходные результаты (4). Еще 3 образца из оставшихся 1089 были исключены из анализа после проведения оценки контроля качества образцов. Общая наблюдаемая частота обнаружения неподдающихся определению образцов для трех исследований составила 0,28 %. В общей сложности в анализ было включено 1086 образцов.

Исследование 1 — ранее описанное исследование на трисомию 21, которое также включало 3 образца на трисомию 13 и 10 образцов на трисомию 18. В качестве образцов были использованы ранее полученные образцы плазмы женщин с одноплодной беременностью, а заранее известные результаты были подтверждены в ходе цитогенетического анализа или визуального осмотра новорожденных. 3 из 680 образцов оказались положительными на трисомию 13, 10 — на трисомию 18, а в остальных
667 изменения замечены не были.

Исследование 2 проводилось на 237 ранее полученных образцах, 20 из которых были исключены из анализа по вышеописанным причинам. 207 из 217 были взяты у женщин с высоким риском, проходящим инвазивное тестирования, без указания определяемого типа трисомии. Кроме того, в исследование были включены еще 3 образца с подтвержденными положительными результатами на трисомию 13 и 7 образцов с подтвержденными положительными результатами на трисомию 18. В общей сложности в ходе исследования было проанализировано 5 положительных образцов на трисомию 13, 11 положительных образцов на трисомию 18 и 201 образец без изменений. Исследование проводилось внутри страны в январе 2018 года с использованием автоматизированного рабочего процесса.

Исследование 3 проводилось на 208 образцах, взятых у женщин с высоким риском и последующим инвазивным тестированием по поводу высокого риска скринига первого триместра, НИПТ и УЗИ скрининга; 19 образцов были исключены из анализа по вышеописанным причинам. 2 из 189 образцов оказались положительными на трисомию 13, 15 — на трисомию 18, а в остальных 172 изменения замечены не были. Исследование проводилось внутри страны в ноябре 2017 года с использованием автоматизированного рабочего процесса.

[3] Исследование 1 выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.
Исследования 2 и 3 выполнены компанией Vanadis Diagnostics, PerkinElmer Company, Соллентуна, Швеция.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

На основании результатов трех вышеуказанных исследований был проведен мета-анализ. Результаты (таблица 7) свидетельствуют о том, что картридж с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 позволил правильно идентифицировать 32 из 36 образцов, положительных на трисомию 18, и 10 из 10 образцов, положительных на трисомию 13. Данные о чувствительности и специфичности картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13, полученные по результатам трех вышеуказанных исследований, приведены в таблице 8.

Таблица 7. Комбинированная таблица с результатами использования картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 в ходе исследований 1–3.

Исходный результат		**Результаты анализов с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13**		
Все исследования	**N**	**T13**	**T18**	**Без изменений**
T13	10	10	0	0
T18	36	0	32	4
Без изменений	1040	1	5	1034

Таблица 8. Чувствительность и специфичность картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13.

Патологическое состояние	**Чувствительность (95 % ДИ*)**	**Специфичность (95 % ДИ*)**
T13	100% (10/10) (69.2% - 100.0%)	99.9% (1039/1040) (99.5% - 100.0%)
T18	88.9% (32/36) (73.9% - 96.9%)	99.5% (1035/1040) (98.9% - 99.8%)

ANALYTICAL PERFORMANCE CHARACTERISTICS[4]

Повторяемость и воспроизводимость

Было проведено два исследования для оценки показателей повторяемости и воспроизводимости при использовании картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13.

- Исследование повторяемости состояло из 10 циклов и проводилось в течение 37 дней с использованием одной партии реагентов на одном приборе.
- Исследование воспроизводимости состояло из 18 циклов и проводилось в течение 30 дней с использованием трех партий реагентов на трех приборах.

Исследование проводилось на трех пулах плазмы, образованных путем объединения образцов плазмы беременных женщин:

[4] Исследования проводилось компанией Vanadis Diagnostics, PerkinElmer Company, Соллентуна, Швеция.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- пул плазмы с трисомией 21 и кариотипом плода 47, XY, +21;
- пул эуплоидной плазмы с кариотипом плода 46, XX;
- пул эуплоидной плазмы с кариотипом плода 46, XY.

Во время каждого цикла проводился анализ двух репликаций из пула с трисомией 21 и пяти репликаций из каждого эуплоидного пула.

Для каждого образца и класса трисомии был произведен расчет нормализированного значения хромосомы (Z-оценки), указывающего на разницу между измеренным нормализированным отношением хромосомы для конкретного образца и средним нормализированным отношением хромосомы для всех образцов, которые были проанализированы в течение того же цикла, выраженным в форме количества стандартных отклонений. Образцы со значением Z-оценки выше порогового были отнесены к положительным на анализируемый тип трисомии.

Два результата из пула с кариотипом 46, XY были классифицированы как неподдающиеся определению. Эти два результата были получены на разных приборах и с использованием разных партий наборов, поэтому, принимая во внимание уровень определения, нет основания делать выводы о невоспроизводимости.

Все 310 поддающихся определению образцов продемонстрировали 100 % соответствие, при этом 52 из 52 оказались положительными на трисомию 21, а в 258 из 258 изменения обнаружены не были. Кроме того, наблюдалось 100 % соответствие при определении пола.

Таблица 9. Повторяемость и воспроизводимость результатов скрининга на трисомию с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13. В ходе распределения в группы риска трисомии 21 использовалось предопределенное пороговое значение 3,5.

Тип образца		**Картридж с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 Результаты проверки — пулы**		
		Результаты распределения в группы риска трисомии		
Пул с образцами	**Количество репликаций**	**Без изменений**	**T21**	**Не поддается определению**
47,XY,+21	52	0	52	0
46,XX	130	130	0	0
46,XY	130	128	0	2

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10. Воспроизводимость результатов скрининга для определения пола плода с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13.

Тип образца		Картридж с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13 Результаты проверки — пулы		
		Результаты определения пола		
Пул с образцами	**Количество репликаций**	**Женский**	**Мужской**	**Не определен**
47,XY,+21	52	0	52	0
46,XX	130	130	0	0
46,XY	130	0	128	2

Интерферирующие вещества

Была проведена оценка влияния шести потенциально интерферирующих веществ на эффективность скрининга с использованием картриджа с реагентами Vanadis Core T21/T18/T13. Каждое вещество добавляли в пулы плазмы для достижения концентрации, указанной в таблице 9, в соответствии с документом CLSI EP07-A2 [3]. В ходе анализа влияния каждого отдельного вещества использовалось восемь репликаций с потенциально интерферирующими веществами и восемь репликаций контрольных образцов. Было установлено, что ни одно из веществ не оказывает отрицательного влияния на эффективность анализа.

Таблица 11. Вещества, протестированные на интерферирующее влияние.

Исследуемое вещество	**Добавленная концентрация исследуемого вещества (в плазме)**
ЭДТА	3.4 мкмоль/л
Несвязанный билирубин	20 мг/дл
Связанный билирубин	33 мг/дл
Альбумин человеческой сыворотки	120 г/л
Триглицериды	3 г/дл
Гемоглобин	5 г/л

ГАРАНТИЯ

Все представленные данные о производительности были получены в ходе описанных исследований. Любое изменение процедуры не рекомендовано производителем и может негативно повлиять на результат, в этом случае компания Wallac Oy и ее подразделения не несут гарантийных обязательств.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Компания Wallac Oy, ее подразделения и авторизованные дистрибьюторы в этом случае не несут ответственности за ущерб, прямой или косвенный.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Dahl, F., et al. (2018): Imaging single DNA molecules for high precision NIPT. Scientific Reports **8**: 4549.

[2] Dahl, F.: Non Invasive Prenatal Testing by digital counting of fluorescently labelled DNA molecules. Poster P01.065A. European Society of Human Genetics 2016.

[3] Wright, D., Wright, A., and Nicolaides, K.H. (2015): A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol. **45**: 48–54.

[4] CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline–Second Edition; CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Патент: см. на веб-сайте www.perkinelmer.com/patentinfo

© PerkinElmer, Inc., 2018. Все права защищены.

Ноябрь 2018 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3221-0010

Vanadis® Extract Bind and Wash kit

Набор для связывания и отмывки Vanadis® Extract

Инструкция по применению.

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ IN VITRO

CE

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Медицинское изделие для диагностики in vitro



Код партии



№ упаковки



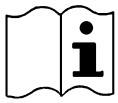
Номер по каталогу



Годен до



Температурные ограничения



Обратитесь к инструкции по применению



Изготовитель



GHS02 Огнеопасно

Опасно!



GHS07 Опасность для здоровья

Опасно!



GHS05 Коррозийно

Опасно!



GHS09 Опасно для окружающей среды

Опасно!



Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Vanadis® Extract Bind and Wash kit 3221-0010

Набор для связывания и отмывки Vanadis® (арт. № 3221-0010)

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор для связывания и отмывки Vanadis® Extract предназначен для дальнейшей очистки выделенной внеклеточной ДНК в целях диагностики *in vitro*.

КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

Набор состоит из трех упаковок, P1 (2 шт.) и P2. Храните набор при температуре от +19 до +25 °C.

Срок хранения нераспечатанного теста указан на внешней этикетке. Запрещается использовать какие бы то ни было компоненты после истечения срока их годности.

Реагенты

Упаковка P1, 2 шт.

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Связывающий буфер	1 флакон, 640 мл	При температуре от +19 до +25 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке флакона.

Готовый к использованию водный буферный раствор, содержащий изопропанол, тиоцианат гуанидиния и Triton® X-100.

Опасно! Связывающий буфер является легковоспламеняющейся жидкостью, равно как и его пары. Вызывает серьезные травмыглаз. Опасно для здоровья при проглатывании. Вредно для водных организмов с длительными последствиями.

Сертификат контроля качества партии	1 шт.

Vanadis является зарегистрированным товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.
Triton является зарегистрированной торговой маркой компании Union Carbide Chemicals & Plastics Technology.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Упаковка P2

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Промывочный раствор	2 флакона, 750 мл	При температуре от +19 до +25 °C до даты истечения срока годности, указанной на этикетке флакона.

Готовый к использованию водный буферный раствор, содержащий этанол (70 %).

Опасно! Отмывочный раствор является легковоспламеняющейся жидкостью, равно как и его пары.

Сертификат контроля качества партии	1 шт.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Для диагностического применения in vitro.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Связывающий буфер является легковоспламеняющейся жидкостью, равно как и его пары. Вызывает серьезные травмыглаз. Опасно для здоровья при проглатывании. Вредно для водных организмов с длительными последствиями. Отмывочный раствор является легковоспламеняющейся жидкостью, равно как и его пары.

Во избежание травм при работе с компонентами набора всегда используйте защитные очки, одноразовые перчатки и защитную одежду.

Все реагенты могут вызывать раздражение.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Дополнительную информацию об использовании реагентов см. во вкладыше набора реагентов Vanadis Extract (арт. № 3220-0010) и в руководстве по эксплуатации Vanadis Extract.

ГАРАНТИЯ

Все представленные данные были получены в ходе описанных исследований. Любое изменение процедуры не рекомендовано производителем и может негативно

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

повлиять на результат, в этом случае компания Wallac Oy и ее подразделения не несут гарантийных обязательств.

Компания Wallac Oy, ее подразделения и авторизованные дистрибьюторы в этом случае не несут ответственности за ущерб, прямой или косвенный.

Патент: см. на веб-сайте www.perkinelmer.com/patentinfo

Июнь 2018 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3220-0010

Vanadis® Extract Reagent kit

Набор реагентов Vanadis® Extract

Инструкция по применению. Реагенты для 96 образцов.

Изготовитель:
Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ IN VITRO

CE

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Медицинское изделие для диагностики in vitro



Код партии



№ упаковки



Номер по каталогу


Годен до


Температурные ограничения


Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов


Обратитесь к инструкции по применению


Изготовитель


GHS08 Серьезная опасность для здоровья

Опасно!


GHS07 Опасность для здоровья

Внимание!


Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Vanadis® Extract Reagent kit
Набор реагентов Vanadis® Extract

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов Vanadis® Extract предназначен для выделения внеклеточной ДНК из плазмы в целях диагностики *in vitro*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ПРИНЦИП

Плазма, выделенная из периферической цельной крови, содержит внеклеточную ДНК (вкДНК). У беременных женщин часть вкДНК секретируется плацентой.В течение беременности количество вкДНК плаценты увеличивается. Как правило, сбор образцов осуществляется, начиная с 10 недели беременности, позволяя, таким образом, обеспечить достаточное для анализа количество вкДНК плаценты.

Процедура выделения внеклеточной ДНК начинается с этапа расщепления белков плазмы протеиназой, с последующей адсорбцией вкДНК магнитными шариками, покрытыми диоксидом кремния. После этапа отмывки для удаления остатков плазмы и других возможных примесей выделенная вкДНК освобождается от магнитных шариков и растворяется в буфер.

КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

Все наборы реагентов Vanadis Extract содержат реагенты для анализа 96 образцов, разделенные на восемь комплектов, каждый из которых предназначен для 12 образцов. Прибор Vanadis Extract® позволяет проводить анализ образцов группами по 12, 24, 36 или 48 шт., обеспечивая таким образом максимально эффективное использование реагентов.

Набор состоит из двух упаковок, P1 и P2. Упаковку P1 следует хранить при температуре от +2 до +8 °C, а упаковку P2 — при температуре от +19 до +25 °C.

Срок хранения нераспечатанного набора указан на внешней этикетке. Запрещается использовать какие бы то ни было компоненты после истечения срока их годности.

Vanadis и Vanadis Extract являются зарегистрированными товарными знаками компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты

Упаковка P1

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Протеиназа К	8 пробирок, 1,0 мл	При температуре от +2 до +8 °С до даты истечения срока годности, указанной на этикетке пробирки. После вскрытия сохраняет стабильность в течение 4 часов до начала постановки при температуре от +19 до +25 °С.

Протеиназа К добавляется для повышения эффективности на стадии элюирования. Протеиназа К используется для расщепления белков плазмы.

Опасно! Протеиназа К вызывает раздражение, а при вдыхании может вызывать симптомы аллергии или астмы либо затруднение дыхания.

Магнитные шарики	8 пробирок, 0,4 мл	При температуре от +2 до +8 °С до даты истечения срока годности, указанной на этикетке пробирки. После вскрытия сохраняют стабильность в течение 4 часов до начала постановки при температуре от +19 до +25 °С.

Суспензия магнитных шариков, покрытых диоксидом кремния. Шарики поставляются в воде, а в качестве консерванта используется 0,02 % азид натрия. Магнитные шарики связывают ДНК в процессе ее выделения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Элюирующий буфер	16 пробирок, 1,9 мл	При температуре от +2 до +8 °С до даты истечения срока годности, указанной на этикетке пробирки. После вскрытиясохраняет стабильность в течение 4 часов до начала постановки при температуре от +19 до +25 °С.

Готовый к использованию трис-HCl буферный раствор (pH 8,5). Элюирующий буфер используется для выделения вкДНК в раствор.

Сертификат контроля качества партии	1 шт.

Упаковка Р2

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Раствор ДСН	16 пробирок, 1,7 мл	При температуре от +19 до +25 °С до даты, указанной на этикетке пробирки. После вскрытия сохраняет стабильность в течение 4 часов до начала использования при температуре от +19 до +25 °С.

Готовый к использованию 10 % ДСН (додецилсульфат натрия) в водном растворе. Раствор ДСН используется для повышения эффективности протеиназы К.

Предупреждение. Раствор ДСН вызывает раздражение кожи и серьезное раздражение глаз.

Сертификат контроля качества партии	1 шт.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА

Этот набор реагентов Vanadis Extract предназначен для использования с прибором Vanadis Extract. Для анализа необходимы нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в компании Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов.

1. Прибор Vanadis Extract (арт. № 2026-0020).
2. Набор для связывания и отмывки Vanadis Extract (арт. № 3221-0010).
3. Планшеты для образцов Vanadis Extract (арт. № 4305-0010).
4. Реакционные планшеты Vanadis Extract (арт. № 4306-0010).
5. Трубки и пробирки Vanadis Extract (арт. № 4307-0010).
6. Одноразовые наконечники объемом 1000 мкл с фильтром в штативе для наконечников. В одной коробке содержится 40 штативов. Для обработки 48 образцов требуется 2 штатива (арт. № 2027-4010)
7. Одноразовые наконечники объемом 4 мл с фильтром в штативе для наконечников. В одной коробке содержится 30 штативов. Для одного цикла требуется 3 штатива (арт. № 2026-4020).
8. Мешки для мусора, 25 в рулоне (арт. № 2026-4030)

Дополнительно требуется следующее:

- Cell-Free DNA BCT® CE производства компании Streck (пробирки для сбора крови) (№ по каталогу 218997);
- центрифуга для пробирок типа Eppendorf объемом 2 мл, например, микроцентрифуга MiniStar™ silverline компании VWR® для сбора капель жидкости с крышки реагента;
- вортекс-миксер для пробирок типа Eppendorf объемом 2 мл с адаптером для горизонтального перемешивания содержимого пробирок типа Eppendorf объемом 2 мл, например, Vortex Genie® компании VWR® для перемешивания содержимого пробирок с магнитными микроносителями;
- центрифуга для обработки пробирок для сбора крови Cell-Free DNA BCT® CE компании Streck и планшетов с плазмой, например Mega Star™ 3.0 компании VWR®;
- пробирки Sarstedt® для хранения плазмы в морозильной камере, например, пробирки объемом 5 мл (номер по каталогу 62.611);
- Безворсовая ткань для технического обслуживания
- 70 % раствор этанола для технического обслуживания
- вода ЧДА для клинических лабораторий (CLRW, CLSI) или аналогичная ей деионизированная вода для очистки и технического обслуживания;
- аналитические весы с дискретностью 10 мг для технического обслуживания;
- инструмент для еженедельного технического обслуживания Vanadis Extract (арт. № 2026-4040);
- пробирки для еженедельного технического обслуживания Vanadis Extract (арт. № 2026-4050);

BCT является зарегистрированным товарным знаком компании Streck, Inc.
VWR является зарегистрированным товарным знаком, а MiniStar и Mega Star являются товарными знаками компании VWR International Bvba.
Genie является зарегистрированным товарным знаком компании Scientific Industries, Inc.
Sarstedt является зарегистрированным товарным знаком компании Sarstedt AG and Co.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- флакон с моющим средством для технического обслуживания Vanadis Extract (арт. № 2026-4070);
- распечатанные штрихкоды.

Дополнительное оборудование:

- термоблок для пробирок с реагентами, объемом 2 мл, для поддержания температуры +50 °C (не менее +45 °C и не более +55 °C).

СБОР И ОБРАБОТКА ОБРАЗЦОВ

Произведите забор крови в пробирки для забора крови объемом 10 мл Cell-Free DNA BCT® CE производства компании Streck в соответствии с указаниями производителя пробирок. Образцы цельной крови можно хранить в течение 5 дней в пробирках для забора крови при температуре от +19 до +25 °C в защищенном от солнца месте.

Можно использовать образцы плазмы. См. раздел «ПРОЦЕДУРА» ниже.

Любые нарушения инструкции по сбору, хранению и обработке могут повлиять на результаты.

Нанесение штрихкодов на пробирки для сбора крови (Cell-Free DNA BCT® CE производства компании Streck) и пробирки для хранения (Sarstedt®)

- Штрихкоды (включая свободную зону) следует располагать на расстоянии 20–100 мм от дна пробирки.
- Длина штрихкода не должна превышать 74 мм.
- Размер свободной зоны должен составлять 2 x 3 мм, см. рисунок 1 ниже.
- Ширина штрихкода должна быть не менее 12 мм.
- Поддерживаются следующие типы штрихкодов: Code 128, Code 39, Codabar и UPC-A.
- Качество штрихкода должно соответствовать классу A или B по стандарту ISO. Штрихкод должен содержать не более 20 символов (допускается использование только цифр и букв), а ширина модуля (размер по оси x, ширина самых узких полос) должна составлять от 6,5 до 20 мм.
- При нанесении штрихкодов на пробирки для сбора крови одна сторона пробирки должна оставаться свободной, чтобы можно было автоматически определить уровень плазмы.
- При нанесении штрихкодов на пробирки для сбора крови их следует размещать непосредственно поверх имеющейся этикетки Cell-Free DNA BCT® CE компании Streck.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рисунок 1. Правильное расположение штрихкода.



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Для диагностического применения in vitro.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Обращайтесь со всеми образцами крови как с потенциально инфицированными. Тем не менее, должны соблюдаться все необходимые меры предосторожности при работе с продуктами переработки крови. С ними можно ознакомиться в публикации министерства здравоохранения США «Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories» (Биозащита в микробиологических и биомедицинских лабораториях) или других местных или национальных нормативных документах.

Протеиназа К вызывает раздражение, а при вдыхании может вызывать симптомы аллергии или астмы либо затруднение дыхания. Раствор ДСН вызывает раздражение кожи и серьезное раздражение глаз.

Во избежание травм при работе с компонентами набора всегда используйте защитные очки, одноразовые перчатки и защитную одежду.

Все реагенты могут вызывать раздражение.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ПРОЦЕДУРА

ПРИМЕЧАНИЕ. Информацию о техническом обслуживании см. в руководстве по эксплуатации Vanadis Extract.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Перед началом цикла проверьте контейнеры с жидкими и твердыми отходами и при необходимости опорожните их.

Следуйте инструкциям на экране, выводимым пользовательским интерфейсом программного обеспечения, чтобы загрузить в прибор все необходимые расходные материалы. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем перейти к следующему действию, выводимому пользовательским интерфейсом программного обеспечения, необходимо закрыть крышку прибора. Не производите вручную никаких действий по загрузке или извлечению кареток в процессе загрузки или обработки.

ПРИМЕЧАНИЕ. Перед началом цикла необходимо снять колпачки с пробирок для образцов или пробирок для хранения и с пробирок с реагентами.

Отделение плазмы (выделение плазмы из образца цельной крови)

ПРИМЕЧАНИЕ. Этот этап можно пропустить, если вы работаете с пробирками с замороженной плазмой. См. раздел «Выделение вкДНК».

Протокол отделения плазмы позволяет перенести плазму из обработанной на центрифуге цельной крови, собранной в пробирки для сбора крови объемом 10 мл Cell-Free DNA BCT® CE производства компании Streck, на планшеты для плазмы Vanadis Extract (арт. № 4305-0010).

1. Начните с обработки на центрифуге пробирок для сбора крови, на которые были нанесены этикетки, задав ускорение 1300 x *g* в течение 30 минут при комнатной температуре (от +19 до +25 °C), чтобы отделить плазму, после чего поместите пробирки в прибор Vanadis Extract. Встроенная камера определяет наличие или отсутствие в пробирке достаточного для анализа количества плазмы.

2. Внимательно следите за тем, чтобы на пробирках для сбора крови отсутствовали загрязнения, надписи или этикетки с противоположной штрихкоду стороны.

   Чтобы отделить плазму, нажмите кнопку «Отделить плазму» и следуйте инструкциям на пользовательском интерфейсе программного обеспечения. Сперва загружают пробирки для сбора крови, потом планшеты для плазмы и необходимые наконечники. Пользовательский интерфейс программного обеспечения произведет расчет нужного количества наконечников. Убедитесь, что содержимое штативов для наконечников точно соответствует данным на картах штативов для наконечников. **ПРИМЕЧАНИЕ. Прибор не проверяет позиции наконечников.** Убедитесь, что данные на картах штативов для наконечников точно соответствуют содержимому штативов. Прежде чем продолжить, удостоверьтесь, что содержимое всех штативов соответствует данным на картах штативов для наконечников. После этого прибор выделит плазму из образца и перенесет ее на планшет для плазмы.

   ПРИМЕЧАНИЕ. Перед началом цикла убедитесь, что загрузочный лоток пустой.

3. После того, как будут распределены все образцы плазмы, планшеты с плазмой следует обработать на центрифуге при 2400 x *g* в течение 20 минут при

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

комнатной температуре (от +19 до +25 °C), чтобы все ненужные примеси, которые могли остаться в плазме, осели на дно планшета с плазмой.

4. Если на этом этапе возникнет необходимость подождать, чтобы собрать достаточное количество образцов для запуска анализа, образцы плазмы можно будет заморозить (при температуре от -80 до -60 °C) для использования в будущем, подготовив пробирки для хранения (см. раздел «Подготовка пробирок для хранения»).

После завершения протокола вся лабораторная посуда будет извлечена.

Подготовка пробирок для хранения

1. Чтобы подготовить пробирки для хранения, нажмите кнопку «Подготовка пробирок для хранения» и следуйте инструкциям на пользовательском интерфейсе программного обеспечения. Сперва загружают планшеты с плазмой, потом пробирки для хранения и необходимые наконечники. Пользовательский интерфейс программного обеспечения произведет расчет нужного количества наконечников. Убедитесь, что содержимое штативов для наконечников точно соответствует данным на картах штативов для наконечников. **ПРИМЕЧАНИЕ. Прибор не проверяет позиции наконечников.** Убедитесь, что данные на картах штативов для наконечников точно соответствуют содержимому штативов. Прежде чем продолжить, удостоверьтесь, что содержимое всех штативов соответствует данным на картах штативов для наконечников.

   ПРИМЕЧАНИЕ. Перед началом цикла убедитесь, что загрузочный лоток пустой.

2. После завершения протокола извлеките всю лабораторную посуду и храните пробирки при температуре от -80 до -60 °C.

3. Прежде, чем приступить к выделению вкДНК, пробирки для хранения с замороженной плазмой оставляют при комнатной температуре (от +19 до +25 °C) или размораживают на водяной бане (от +19 до +25 °C) в течение примерно 30 минут или до полной разморозки. Прежде, чем приступить к выделению вкДНК, необходимо убедиться, что содержимое пробирок полностью оттаяло. В случае наличия сгустков в размороженной плазме необходимо обеспечить их растворение путем переворачивания пробирок или замены воды на водяной бане с холодной на воду, температура которой составляет от +19 до +25 °C. После этого размороженные пробирки следует обработать на центрифуге при 400 x *g* в течение 1 минуты и только после этого помещать в прибор Vanadis Extract. Время хранения размороженной плазмы при температуре от +19 до +25 °C до начала процедуры выделения вкДНК не должно превышать 3 часов. Если нет возможности начать процедуру выделения вкДНК в течение 3 часов, возвратите пробирки в морозильную камеру для хранения при температуре от -80 до -60 °C и повторно разморозьте, когда они понадобятся.

Выделение вкДНК

Примечание. Этот набор рассчитан не более чем на восемь отдельных циклов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ. Трубки со стержнями и пробирки для элюции следует помещать на штативы партиями по шесть штук.

Чтобы выделить вкДНК, нажмите кнопку «Выделить вкДНК» и следуйте инструкциям на пользовательском интерфейсе программного обеспечения. В процессе выделения используются планшеты с плазмой (см. раздел «Отделение плазмы») или пробирки для хранения с плазмой (см. раздел «Подготовка пробирок для хранения»). Выбор протокола зависит от настроек образца:

a) выделение вкДНК и ее перенос с планшетов с плазмой на планшет для вкДНК. Этот протокол используется при работе со свежими образцами плазмы, полученными в результате отделения плазмы;
b) выделение вкДНК и ее перенос с планшетов с плазмой и из пробирок для хранения на планшет для вкДНК. Этот протокол используется при работе со свежими и замороженными образцами плазмы;
c) выделение вкДНК и ее перенос из пробирок для хранения на планшет для вкДНК. Этот протокол используется при работе с замороженными образцами плазмы.

ПРИМЕЧАНИЕ. В случае работы с замороженными образцами плазмы необходимо обеспечить их разморозку в соответствии с указаниями, приведенными в разделе «Подготовка пробирок для хранения».

В случае, если образцы плазмы хранятся в любых других пробирках, кроме указанных, их необходимо вручную перенести в пробирки для хранения и только потом приступать к выделению вкДНК.

1. Разморозку плазмы следует производить в соответствии с указаниями, приведенными в разделе «Подготовка пробирок для хранения».

2. Для переноса плазмы объемом не менее 3 мл в пробирку для хранения используйте пипетку.

   ПРИМЕЧАНИЕ. На все расходные материалы (планшеты, пробирки, реагенты и т. д.) нанесены штрихкоды, поэтому их следует помещать в прибор на те позиции, которые будут указаны в пользовательском интерфейсе программного обеспечения, чтобы сканер штрихкодов смог их считать.

   ПРИМЕЧАНИЕ. Разрешается использовать только неповрежденные планшеты.

3. Загрузите набор для связывания и отмывки Vanadis Extract (арт. № 3221-0010). Подсоедините отмывочный раствор к трубке, обозначенной буквой A, а связывающий буфер к трубке, обозначенной буквой B.

4. Загрузите образцы и планшет для вкДНК, накрыв его крышкой с планшета с образцами Vanadis Extract (арт. № 4305-0010). Перед загрузкой снимите герметичную прокладку с планшета для вкДНК и крышки для планшета для вкДНК.

5. Загрузите наконечники, как указано в пользовательском интерфейсе программного обеспечения. Убедитесь, что содержимое штативов для

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

наконечников точно соответствует данным на картах штативов для наконечников. **ПРИМЕЧАНИЕ. Прибор не проверяет позиции наконечников.** Убедитесь, что данные на картах штативов для наконечников точно соответствуют содержимому штативов. Прежде чем продолжить, удостоверьтесь, что содержимое всех штативов соответствует данным на картах штативов для наконечников.

6. Загрузите реагенты из набора реагентов Vanadis Extract (арт. № 3220-0010). **ПРИМЕЧАНИЕ.** Следите за тем, чтобы правильно расположить реагенты в пробирках без колпачков в приборе. Предварительно необходимо выполнить следующие действия:

   a. проверить раствор ДСН на наличие в нем осадка. В случае наличия осадка полностью очистите раствор в термоблоке при температуре от +45 до +55 °C в течение 10 минут;
   b. пять раз переверните пробирки с раствором ДСН, протеиназой K и элюирующим буфером. Коротко обработайте их на центрифуге в течение 1–2 секунд;
   c. установите таймер и обработайте пробирки с магнитными микроносителями в вортекс-миксере в течение 1 минуты на скорости 3200 об/мин (± 200 x об/мин). Установите пробирки горизонтально, чтобы максимально увеличить взаимодействие с вортекс-миксером. При переворачивании пробирок после обработки в вортекс-миксере магнитные шарики на дне пробирок должны отсутствовать. Коротко обработайте пробирки на микроцентрифуге до достижения ею максимальной скорости или не более одной секунды.

   ПРИМЕЧАНИЕ. Магнитные шарики относятся к чувствительным реагентам. Недостаточное время обработки в вортекс-миксере и слишком продолжительная обработка на центрифуге оказывают отрицательное влияние на эффективность анализа. Подготовку данного реагента следует осуществлять непосредственно перед его загрузкой в прибор.

7. Загрузите расходные материалы, содержащиеся в реакционных планшетах Vanadis Extract (арт. № 4306-0010), а также трубки и пробирки Vanadis Extract (4307-0010). **ПРИМЕЧАНИЕ.** Удостоверьтесь, что с пробирок для элюции сняты колпачки, а сами пробирки и трубки со стержнями правильно установлены на дно штатива.

После начала анализа и до завершения цикла не нужно ничего вносить или выполнять каких-либо действий.

ПРИМЕЧАНИЕ. Перед началом цикла убедитесь, что загрузочный лоток пустой.

Хранение планшетов с вкДНК

Если нет возможности сразу обработать планшет с вкДНК на приборе Vanadis Core®, его можно хранить в холодильной камере прибора Vanadis Extract, а можно извлечь из прибора, закрыть крышкой и поместить на хранение в холодильник (от +2 до

Vanadis Core является зарегистрированным товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

+8 °C) на период не более 100 часов. Нарушение указаний по хранению может привести к снижению эффективности анализа.

Произведите разгрузку прибора Vanadis Extract, как указано в пользовательском интерфейсе программного обеспечения.

ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ

1. Для успешного использования набора с реагентами Vanadis Extract, набора для связывания и отмывки Vanadis Extract, планшетов с образцами Vanadis Extract, реакционных планшетов Vanadis Extract, а также трубок и пробирок Vanadis Extract важно полностью понимать информацию, приведенную в настоящем вкладыше в упаковку и руководстве по эксплуатации Vanadis Extract. Реагенты, входящие в состав теста, предназначены для комплексного использования.

2. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке. После вскрытия реагентов срок их использования ограничен периодом времени, указанным в списке реагентов, приведенном во вкладыше этого набора.

3. Любые отклонения от протокола могут негативно повлиять на результаты.

4. В процессе работы с образцами и расходными материалами используйте перчатки во избежание попадания в образцы ДНК или ДНКазы из внешней среды.

5. Открытие дверцы прибора Vanadis Extract во время цикла или извлечение или установка каретки вручную приведет к прерыванию цикла и утере обрабатываемых образцов. Наличие каких-либо предметов на загрузочном лотке Vanadis Extract в процессе разгрузки также приведет к прерыванию цикла, если эти предметы будут мешать выезду кареток.

6. Подробная информация об очистке и техническом обслуживании приведена в руководстве по эксплуатации Vanadis Extract.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Для стабилизации материнского клеточного материала перед переносом плазмы используйте только подходящие для этого пробирки для сбора крови. В случае использования других типов пробирок возможна утеря результатов или получение неверных результатов.

Также смотрите раздел «ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ».

Патент: см. на веб-сайте www.perkinelmer.com/patentinfo

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ГАРАНТИЯ

Все представленные данные были получены в ходе описанных исследований. Любое изменение процедуры не рекомендовано производителем и может негативно повлиять на результат, в этом случае компания Wallac Oy и ее подразделения не несут гарантийных обязательств.

Компания Wallac Oy, ее подразделения и авторизованные дистрибьюторы в этом случае не несут ответственности за ущерб, прямой или косвенный.

Октябрь 2018 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3093-0020

NeoLSD™ MSMS kit

Набор NeoLSD™ MSMS

Инструкция по применению. Реагент для 960 анализов

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ *IN VITRO*

CE

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Медицинское изделие для диагностики *in vitro*



Код партии



№ упаковки



Номер по каталогу



Использовать до



Температурный диапазон



Добавить жидкость



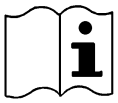
Хранить в темноте



Не допускать попадания солнечного света/воздействия тепла



Содержимого достаточно для проведения ‹n›-количества тестов



Обратитесь к инструкции по применению



Изготовитель



Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования

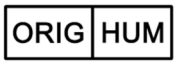
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



GHS07 Опасность для здоровья



GHS02 Огнеопасно



Человеческого происхождения

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NeoLSD™ MSMS kit
НАБОР NeoLSD™ MSMS

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор NeoLSD™ MSMS предназначен для количественного измерения активности ферментов β-глюкоцереброзидазы (ABG), сфингомиелиназы (ASM), α-глюкозидазы (GAA), β-галактоцереброзидазы (GALC), α-галактозидазы A (GLA) и α-L-идуронидазы (IDUA) в сухих пятнах крови (СПК) у новорожденных. Анализ активности ферментов предназначен для помощи в скрининге новорожденных на следующие лизосомные болезни накопления (ЛБН): болезнь Гоше, болезнь Ниманна — Пика A/B, болезнь Помпе, болезнь Краббе, болезнь Фабри и мукополисахаридоз I типа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) представляют собой группу из почти 50 наследственных заболеваний. Совокупная заболеваемость во всем мире составляет приблизительно 1 случай на 7000—8000 живорожденных детей [1]. Эти болезни являются результатом дисфункции, дефицита или отсутствия лизосомального фермента. Неспособность метаболизировать дефицитным ферментом специфический для болезни субстрат приводит к его постепенному накоплению в лизосомах тканей. Мутации, вызывающие ЛБН, очень неоднородны. Болезни могут иметь разную тяжесть течения, сопровождаться распространенными симптомами и проявляться в разном возрасте. Поскольку симптомы отсутствуют при рождении, ранняя диагностика этих болезней с помощью клинических наблюдений может быть затруднена. Для лечения некоторых ЛБН применяется заместительная терапия или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, однако в случае задержки получения необходимой терапии могут возникнуть необратимые повреждения. Инфантильные формы некоторых ЛБН (болезни Помпе и Краббе) при отсутствии лечения могут быть смертельными в течение первого года жизни. [2]. Ранняя диагностика и лечение крайне важны для благополучия людей с этими заболеваниями.

Диагностику ЛБН проводят путем выявления недостаточной активности пораженного фермента с последующим анализом кодирующего данный фермент гена на наличие мутаций. Набор NeoLSD MSMS предназначен для количественного анализа основанного на методе тандемной масс-спектрометрии, который одновременно определяет дефицит активности лизосомальных ферментов, при болезни Гоше, болезни Ниманна — Пика A/B, болезни Помпе, болезни Краббе, болезни Фабри и мукополисахаридозе I типа (ABG, ASM, GAA, GALC, GLA и IDUA, соответственно). Сообщается, что заболеваемость для этих шести расстройств составляет 1 : 50 000 для болезни Гоше [6], 1:250 000 для болезни Ниманна — Пика A/B,[1], 1 : 40 000 для болезни Помпе [7], 1 : 100 000 для болезни Краббе [6], 1 : 50 000 для болезни Фабри [6] и 1 : 100 000 для мукополисахаридоза I типа [6].

NeoLSD является товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА

Активность ферментов оценивают путем измерения продукта, который образуется, когда фермент вступает в реакцию с синтезированным субстратом для образования специфичного продукта.

Активность шести лизосомальных ферментов, присутствующих в 3.2 мм диске, выбитом из сухого пятна крови (СПК), одновременно измеряется с помощью набора NeoLSD MSMS. Выбитые диски инкубируют с помощью смеси аналитических реагентов, которая содержит:

- шесть субстратов, каждый из которых соответствует одному лизосомальному ферменту;
- шесть стабильных по массе меченных изотопами внутренних стандартов (IS), каждый из которых химически схож с одним из образуемых продуктов;
- буфер для поддержания pH реакции и для переноса ингибиторов с целью ограничения активности конкурирующих ферментов, если они присутствуют, и добавок для усиления целевых ферментных реакций.

Субстраты для проведения реакции присутствуют в аналитической смеси в избытке; доля субстратов, которые расщепляются ферментами в норме в типичном образце, составляет примерно 1—2%. Количество каждого образуемого продукта прямо пропорционально активности фермента в выбитом диске СПК. Шесть ферментных продуктов и шесть внутренних стандартов перечислены в таблице 1. Внутренние стандарты — это меченные дейтерием соединения соответствующих ферментативных продуктов.

Таблица 1. Точная молекулярная масса внутренних стандартов (IS) и ферментативных продуктов (P), измеренная с помощью набора NeoLSD MSMS.

Ферментативный продукт	Точная ММ	Внутренний стандарт	Точная ММ
ABG P	383.34	ABG IS	390.38
ASM P	397.36	ASM IS	404.40
GALC P	411.37	GALC IS	416.40
IDUA P	425.23	IDUA IS	430.26
GLA P	483.27	GLA IS	488.31
GAA P	497.29	GAA IS	502.32

Экстракция пятна крови и ферментативная реакция происходят в водно инкубационной смеси. Субстраты разработаны таким образом, чтобы быть гидрофильными и легко растворяться в данной смеси. После инкубации смесь активно смешивают с раствором для экстракции НЕОЛБН и водой, а затем дают возможность разделиться на водный слой и органический слой. Измеряемая расщепленная часть субстрата является неполярной, поэтому она преимущественно растворяется в органическом слое, таким образом тандемный масс-спектрометрический анализ проводят на аликвоте данной органической фазы. Фракция нерасщепленных субстратов остается в водном слое и не вводится в масс-спектрометр. Этот процесс значительно снижает фоновые сигналы анализа.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Внутренние стандарты и продукты, вырабатываемые ферментами, измеряются с помощью проточно-инжекционного анализа — тандемной масс-спектрометрии (FIA-MSMS) с использованием метода мониторинга множественных реакций (MRM). Ферментативная активность (A_e) выражается в микромолях (мкмоль) в час (ч) на литр (л) и рассчитывается из отношения пиков для каждого измеряемого продукта и связанного с ним внутреннего стандарта и известных концентраций внутреннего стандарта с использованием приведенной ниже формулы:

$$A_e = \{ RRF \times (P/IS) \times [IS] \times V \} / (3.1 \times t_i)$$

В этом уравнении P/IS представляет собой отношение интенсивности продукта к интенсивности внутреннего стандарта, [IS] представляет собой концентрацию внутреннего стандарта в анализе, выраженную в микромолях, V — объем анализа, выраженный в микролитрах, а t_i — время инкубации для анализа в часах. Уравнение предполагает, что 3.2 мм выбитый диск СПК содержит 3.1 мкл крови. RRF — это относительный коэффициент отклика, который можно принять равным 1.0, если это не определено дополнительно. RRF можно использовать для выравнивания показателей систем тандемной масс-спектрометрии в пределах одной лаборатории или между лабораториями, если это необходимо. Исходные данные тандемной масс-спектрометрии обрабатываются с использованием программного обеспечения NeoLynx (TQD MSMS и Xevo TQD MSMS) и программного обеспечения Simplicity™ (QSight™ MD). Программное обеспечение показывает интенсивности P (скорректированное по RRF) и IS, которые затем можно экспортировать для дальнейших расчетов.

КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

В каждом наборе NeoLSD MSMS содержатся реактивы для проведения 960 анализов.

Набор состоит из четырех упаковок, P1 1/2, P1 2/2, P2 и P3, из-за разных условий доставки. Компоненты должны храниться согласно указаниям, приведенным ниже, и инструкциям на этикетке.

Реагенты, поставляемые в упаковках P1 1/2 и P1 2/2, предназначены для комплексного использования, как указано в сертификате контроля качества. Не смешивайте реагенты или штрихкоды наборов из разных партий.

Дата окончания срока годности невскрытой упаковки указана на наружной этикетке.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты

Упаковка P1 1/2

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
NeoLSD Kit Controls (Контрольные пробы НЕОЛБН) C1, C2, C3	3 кассеты фильтровальной бумаги, каждая из которых содержит 2 набора сухих пятен крови	Невскрытые контрольные пробы стабильны при температуре от -30 до -16° C до истечения срока годности, указанного на этикетке пакета. После вскрытия контрольные пробы сохраняют стабильность до 8 недель при температуре от -30 до -16° C в оригинальной упаковке в герметичном полиэтиленовом пакете.

Значения для контрольных проб набора, измеренные изготовителем, приведены в сертификате качества, содержащемся в наборе. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и приемлемый диапазон.

Контрольные пробы производятся из крови человека с величиной гематокрита 45—50%.

NeoLSD Substrates and Internal Standards (Субстраты и внутренние стандарты НЕОЛБН)	5 пробирок, лиофилизированные	Невскрытые субстраты и внутренние стандарты стабильны при температуре от -30 до -16° C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. Хранить в темноте в оригинальном полиэтиленовом пакете с осушителем. После восстановления субстраты и внутренние стандарты сохраняют стабильность до 8 недель при температуре от +2 до +8° C.

Лиофилизированные субстраты и внутренние стандарты представляют собой смесь из 6 синтетических субстратов, соответствующих 6 меченых стабильными изотопами внутренних стандартов и олеата натрия.

Значения для внутренних стандартов указаны в сертификате контроля качества партии, имеющемся в наборе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Barcode labels for the plate (Этикетки со штрихкодами для планшетов)	30 шт.	Примечание: штрихкоды индивидуальны для каждой партии.
Lot-specific quality control certificate (Сертификат контроля качества партии)	1 шт.	

Упаковка P1 2/2

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
NeoLSD Assay Buffer (Буферный раствор НЕОЛБН)	1 флакон, 35 мл	Невскрытый буфер стабилен при температуре от +2 до +8° C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. После вскрытия буферный раствор можно использовать до 8 недель, если он хранится в соответствии с инструкциями на внешней этикетке.
Готовый к употреблению сукцинат-буферный (pH 4.7) солевой раствор содержит акарбозу, N-ацетилгалактозамин (NAG), моногидрат D-сахаровой кислоты-1,4-лактона, таурохолат натрия и хлорид цинка.		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Упаковка 2

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
NeoLSD Extraction Solution (Раствор для экстракции НЕОЛБН)	1 флакон, 700 мл	Невскрытый раствор стабилен при температуре от +2 до +25° C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. После вскрытия раствор для экстракции сохраняет стабильность до 8 недель при температуре от +2 до +25° C. Хранить в темноте.

Раствор для экстракции содержит этилацетат.

ПРИМЕЧАНИЕ. Очень легковоспламеняющаяся жидкость и пар. Вызывает сильное раздражение глаз. Может вызывать сонливость или головокружение. Многократное воздействие может вызвать сухость и растрескивание кожи.

Neo MSMS Flow Solvent (Растворитель проточной системы НЕО МС/МС)	1 флакон, 800 мл	Невскрытый растворитель стабилен при температуре от +2 до +30° C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. После вскрытия растворитель проточной системы сохраняет стабильность в течение 8 недель в обычных лабораторных условиях.Беречь от воздействия тепла и света.

Готовый к употреблению растворитель проточной системы содержит ацетонитрил, воду и муравьиную кислоту.

ПРИМЕЧАНИЕ. Очень легковоспламеняющаяся жидкость и пар. Опасно для здоровья при проглатывании, контакте с кожей или при вдыхании. Вызывает сильное раздражение глаз.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Упаковка P3

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Microplate, U-bottomed (Микропланшеты, U-образные)	20 шт.	При температуре от +2 до +30 °C.
96-луночные микропланшеты из полипропилена с U-образным дном используют для начальной стадии экстракции и инкубации СПК, а также для заключительной стадии измерения на масс-спектрометре.		
Microplate, Deep well (Микропланшет с глубокими (ячейками) лунками)	10 шт.	При температуре от +2 до +30 °C.
Микропланшеты с глубокими лунками используются для стадии жидкостно-жидкостной экстракции.		
Adhesive aluminum foil microplate covers (Клеящиеся алюминиевые фольги для микропланшетов)	20 листов	При температуре от +2 до +30 °C.
Клеящаяся алюминиевая фольга используется для герметизации микропланшетов с U-образным дном во время первой инкубации, а также для герметизации микропланшетов с глубокими лунками во время центрифугирования для предотвращения испарения.		
Adhesive microplate covers (Клеящиеся пленки для микропланшетов)	10 листов	При температуре от +2 до +30 °C.
Клеящиеся крышки микропланшетов используются для герметизации микропланшетов с U-образным дном во время восстановления растворителя проточной системы и измерения на масс-спектрометре для предотвращения перекрестного загрязнения во время манипуляций.		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА

Для этого требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов.[1]

1. Система скрининга QSight MD, масс-спектрометрическая система скрининга TQD или масс-спектрометрическая система скрининга Xevo TQD
2. Встряхиватель для инкубатора для работы при комнатной температуре (от +19 до +25° C), +37° C и 400 об/мин, например, TriNEST™ (произв. № 1296-0050) или эквивалент
3. Панчер для выбивания из фильтровальной бумаги дисков диаметром 3.2 мм (1/8 дюйма) [напр. Wallac DBS Puncher (произв. № 1296-071), Panthera-Puncher™ 9 (произв. № 2081-0010) или эквивалент]
4. Программное обеспечение MSMS Workstation (произв. № 5002-0540), используемое для расчета результатов в системе скрининга QSight MD

Дополнительно требуется следующее:

- метанол, класс ВЭЖХ
- Реагентная вода для клинических лабораторий (РВКЛ, согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)) или аналогичная деионизированная вода
- ацетонитрил, класс ЖХМС
- ручной или автоматический дозатор (10–200 мкл)
- наконечники для дозатора
- пипетки или мерные цилиндры для измерения миллилитровых объемов жидкостей и реагентов
- емкости для реагентов (устойчивые к этилацетату, например из полипропилена)
- микропланшетная центрифуга, способная удерживать микропланшеты с глубокими лунками при 700 × g
- подогреваемый воздухом испаритель для микропланшетов с подачей сухого фильтрованного воздуха или сухого азота
- лабораторная качалка/смеситель
- ультразвуковая ванна
- Химический вытяжной шкаф
- фильтровальная бумага, содержащая устройство для сбора проб (бланк), соответствующая применимым местным нормам
- влагопоглощающие пакеты, содержащие приблизительно 2 г силикагеля

ПРОМЫВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ АППАРАТА

Неконцентрированный и концентрированный промывочный раствор: объемная смесь ацетонитрила и воды в соотношении 84 : 16. Метод выборки тандемной масс-спектрометрии включает циклы промывки между каждым образцом. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 500 мл промывочного раствора перед началом анализа. Для обоих аппаратов используется один промывочный раствор.

[1] Уточните наличие у местного дистрибьютора.

TriNEST и Panthera-Puncher являются торговыми марками PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Промывочный раствор для уплотнений СВЭЖХ Acquity: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 10 : 90. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 500 мл промывочного раствора для уплотнений перед началом анализа.

ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Кровь скрининга новорожденных рекомендуется брать из пятки, нанося ее непосредственно на фильтровальную бумагу [3].Если образец не помещается сразу же на фильтровальную бумагу (как того требует метод), то запрещается использовать пробирки или капиллярные трубки, содержащие ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) или цитраты.

Подходящее время забора образцов необходимо уточнять в местных нормативных документах.

Метод исследования сухих образцов крови требует профессиональных навыков их взятия, хранения и транспортировки. Техника забора проб подробно описана в стандартах и руководствах, например, в документе NBS01-A6 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [3]. В них также содержится рекомендация касательно временных рамок, в пределах которых должна быть взята кровь для проведения скрининга новорожденного (рекомендация стандарта CLSI касается забора крови через 24 часа после рождения).

Информация, указанная в устройстве для сбора проб, должна быть приведена в полном объеме.

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

Стабильность образцов

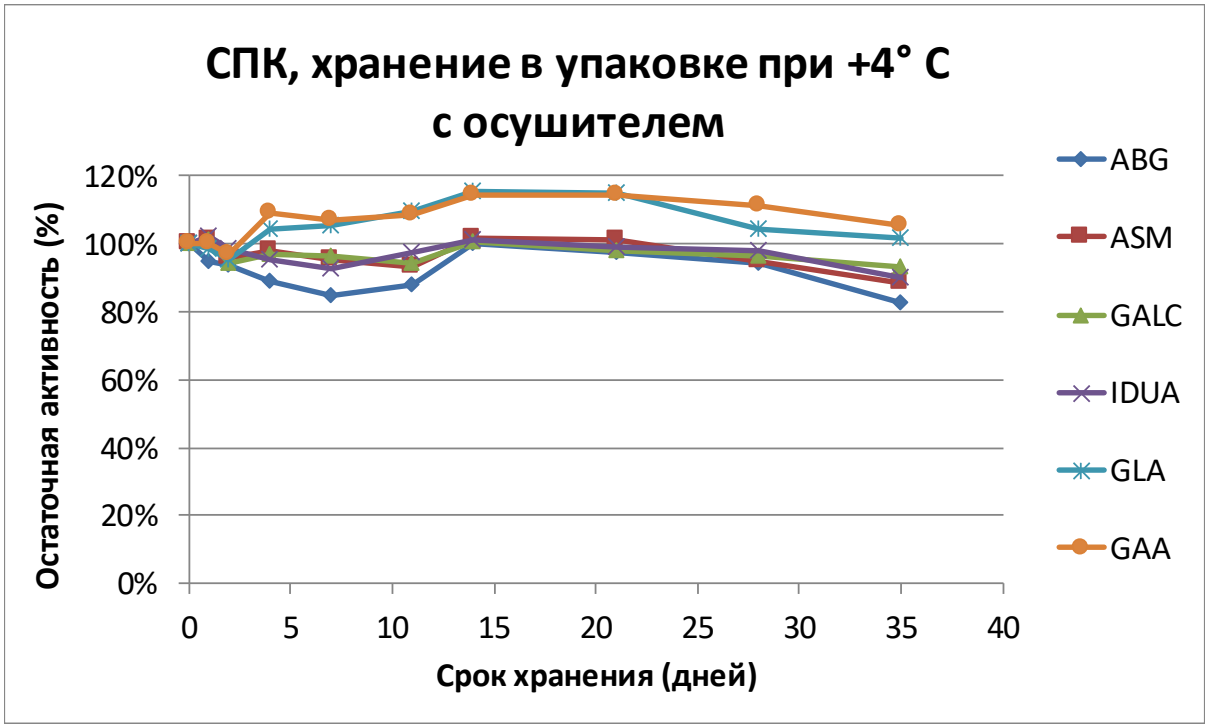
Необходимо проявлять особое внимание к условиям хранения и транспортировки сухих пятен крови (СПК). Хранение образцов в условиях повышенной температуры и влажности увеличивает риск ложноположительных результатов скрининга. Для долгосрочного хранения образцы следует держать при температуре -20° C в защищенных от влаги условиях [3].

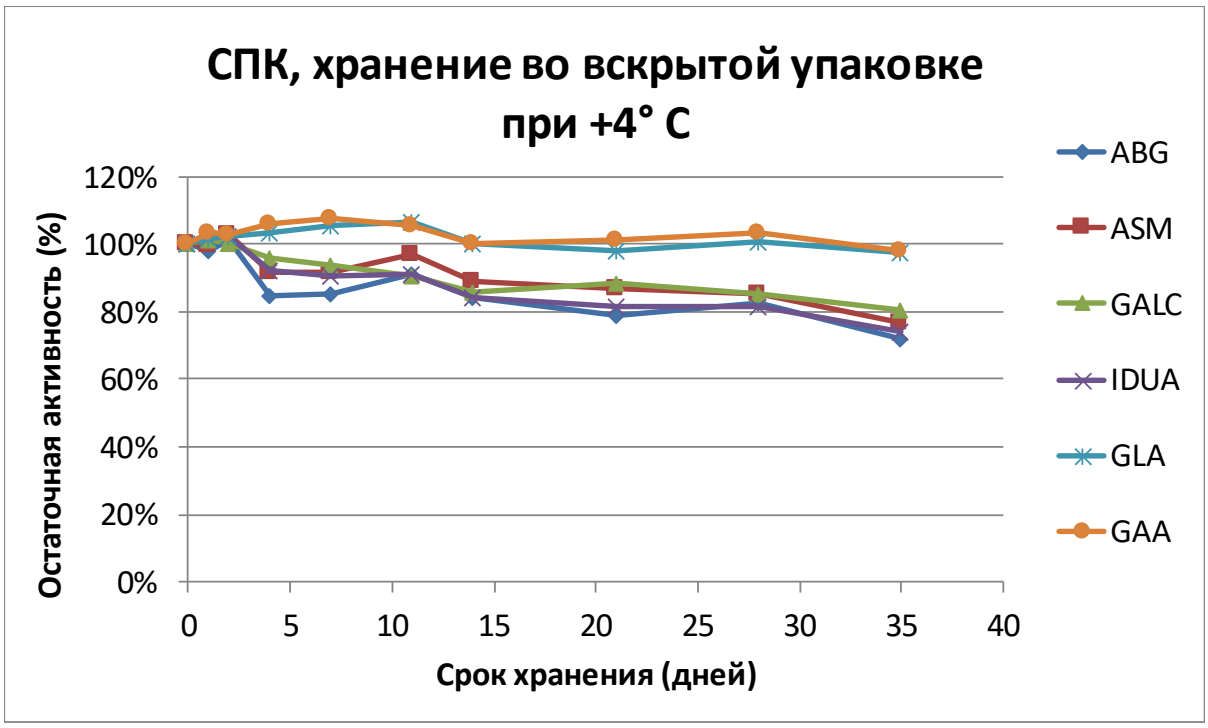
Влияние срока, температуры и влажности во время хранения на активность ЛБН было изучено на нескольких пробах сухих пятен цельной крови взрослого человека[2]. Результаты для одной пробы с нормальным уровнем активности при температуре +4° C (вскрытая упаковка и герметизированный пакет с осушителем), +21° C ОВ 25—70%, +27° C ОВ 40% и +35° C ОВ 80% приведены на диаграммах ниже.

[2] Исследования проведены в компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

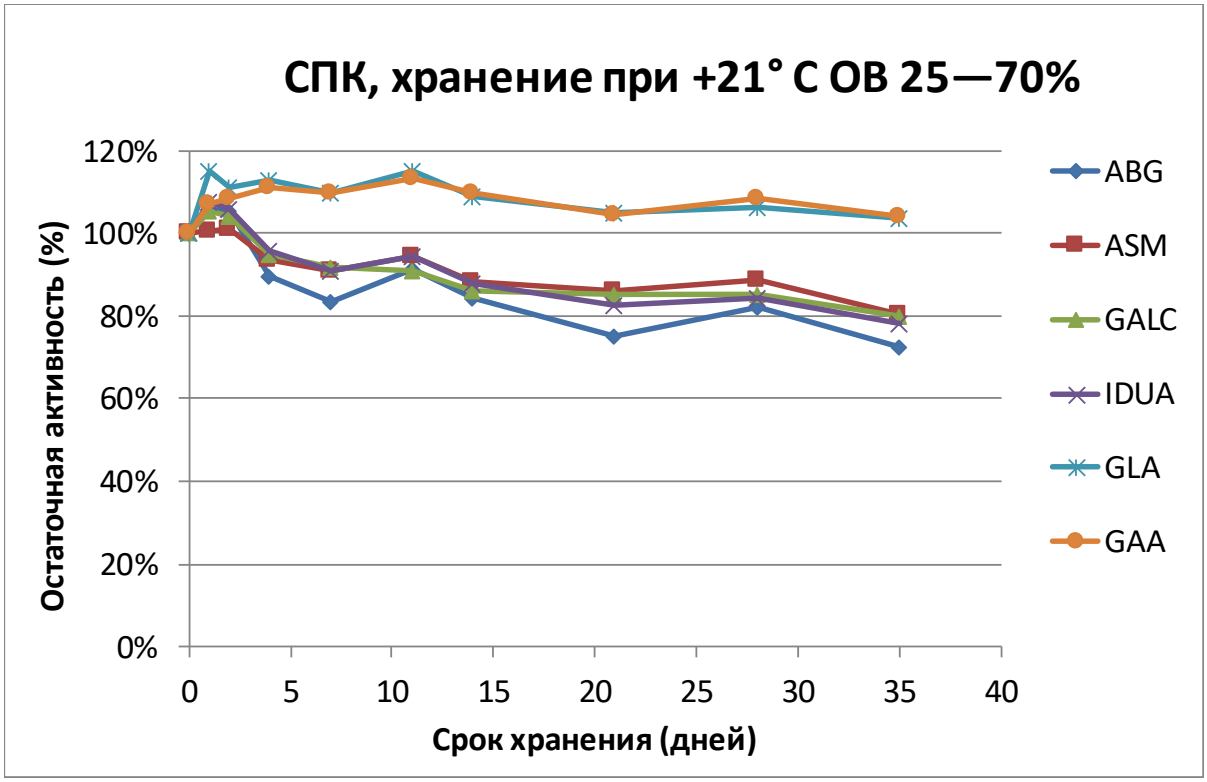
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

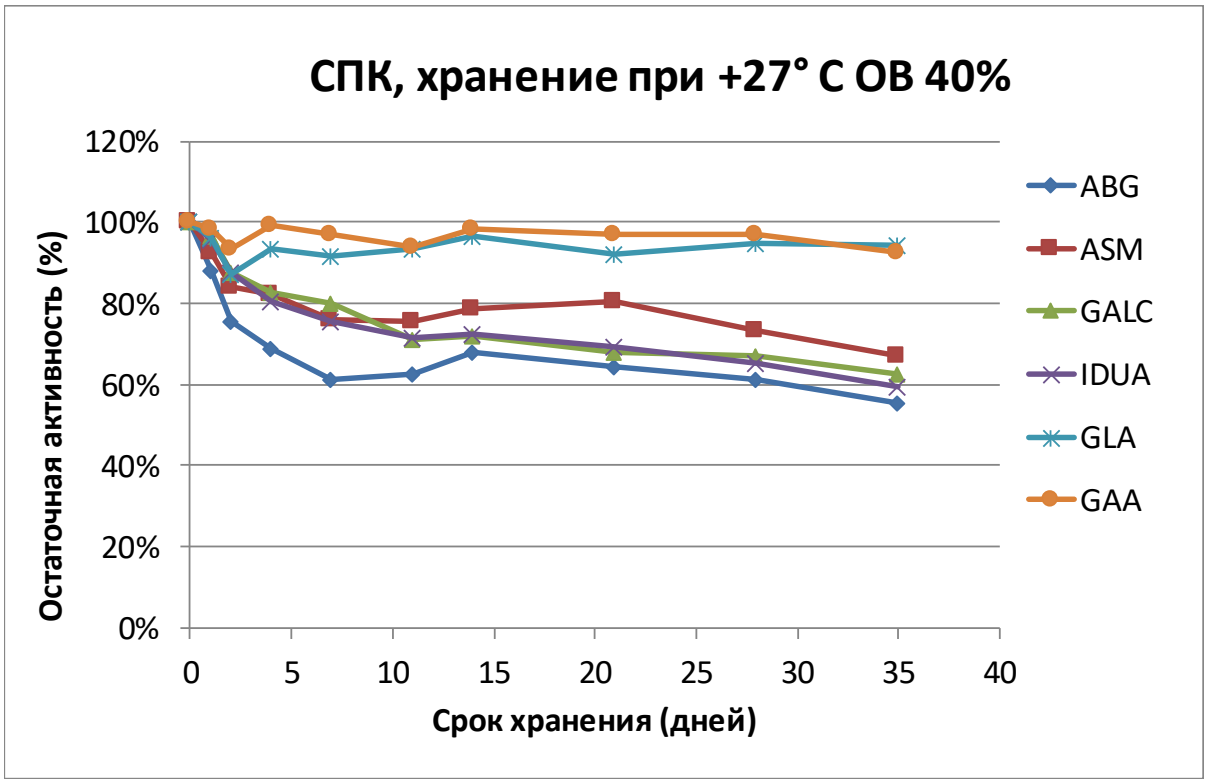
Активность представлена в процентах от значений активности первоначальных анализов.



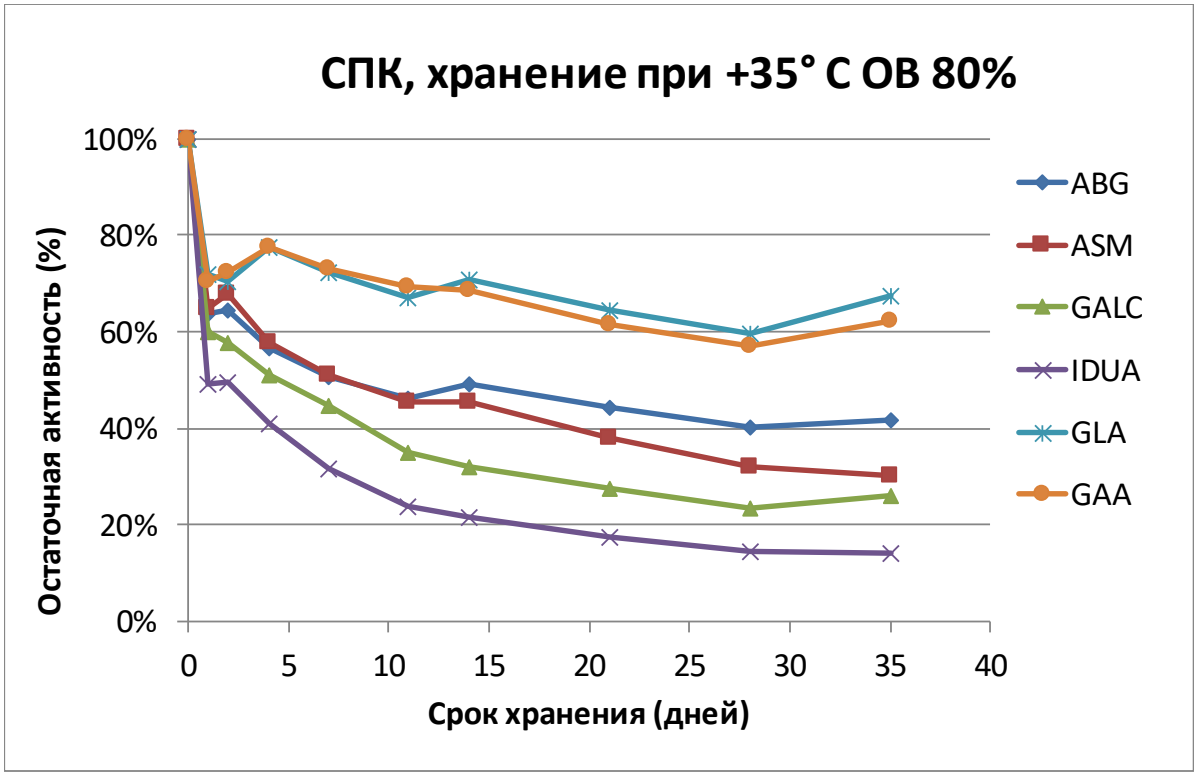


Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru





Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностического исследования *in vitro*.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Данный набор содержит контрольные пробы, полученные из компонентов человеческой крови. Человеческая кровь была проверена методами, одобренными FDA, или аналогичными на наличие поверхностного антигена гепатита B, антител к гепатиту C и ВИЧ I и II типов с отрицательным результатом анализа. Тем не менее, должны соблюдаться все необходимые меры предосторожности при работе с продуктами переработки крови. С ними можно ознакомиться в публикации министерства здравоохранения США «Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories» (Биозащита в микробиологических и биомедицинских лабораториях) или других местных или национальных нормативных документах.

Обращайтесь со всеми образцами как с потенциально инфицированными.

Растворитель проточной системы НЕО MC/MC содержит ацетонитрил и является легковоспламеняющимся веществом. Опасно для здоровья при проглатывании, контакте с кожей или при вдыхании. Вызывает сильное раздражение глаз. См. паспорт безопасности материала.

Раствор для экстракции НЕОЛБН содержит этилацетат и является легковоспламеняющимся веществом. Вызывает сильное раздражение глаз. Может вызывать сонливость или головокружение, многократное воздействие может вызвать сухость и растрескивание кожи. См. паспорт безопасности материала.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Храните оба раствора вдали от источников тепла, горячих поверхностей, искр, открытого огня и других источников воспламенения. Не курить! Использовать только в химическом вытяжном шкафу. Надевать соответствующую защитную спецодежду, перчатки и средства защиты глаз. В случае контакта или случайного пролития промыть большим количеством воды и обратиться к врачу. Не выливать в канализацию.

Все реагенты могут вызывать раздражение.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Более подробную информацию об эксплуатации и обслуживании масс-спектрометра см. в руководстве пользователя системы скрининга методом тандемной масс-спектрометрии.

Стабильность компонентов после вскрытия упаковки

Жидкие реагенты:

После вскрытия упаковки и восстановления субстратов и внутренних стандартов НЕОЛБН с помощью буферного раствора НЕОЛБН инкубационную смесь следует хранить в темном месте до 8 недель при температуре от +2 до +8° C. После замораживания инкубационную смесь следует довести до комнатной температуры, затем повторно растворить в ультразвуковой ванне в течение 5 минут перед использованием.

После вскрытия буферный раствор можно использовать до 8 недель, если он хранится в соответствии с инструкциями на внешней этикетке.

После вскрытия растворитель проточной системы сохраняет стабильность в течение 8 недель в обычных лабораторных условиях. Беречь от воздействия тепла и света.

После вскрытия раствор для экстракции можно использовать до 8 недель, если он хранится в соответствии с инструкциями на внешней этикетке. Во время процедуры анализа раствор для экстракции можно держать на свету, однако его следует вернуть на хранение в темное место после завершения процедуры.

Контрольные пробы:

После вскрытия контрольные пробы сохраняют стабильность до 8 недель при температуре от -30 до -16° C в оригинальной упаковке в герметичном полиэтиленовом пакете.

Планшеты с выбитыми контрольными пробами в лунках можно хранить при температуре от +2 до +8° C до 24 часов перед добавлением инкубационной смеси.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Подготовка реагентов

- **Растворитель проточной системы:** оставьте 150 мл растворителя проточной системы для восстановления образца. Налейте 150 мл растворителя проточной системы в чистый стеклянный флакон с колпачком.

- **Инкубационный коктейль:** доведите буферный раствор НЕОЛБН до комнатной температуры перед использованием. Добавьте 6.6 мл буферного раствора НЕОЛБН в одну пробирку с субстратами НЕОЛБН и внутренними стандартами (S + IS). Обрабатывайте ультразвуком в течение 10 минут при температуре окружающей среды в ультразвуковой ванне. Качайте пробирку еще в течение 20 минут на лабораторной качалке. Примечание. Избегайте встряхивания инкубационной смеси, чтобы предотвратить вспенивание.

- **Гасящий раствор:** объемная смесь метанола и раствора для экстракции НЕОЛБН в соотношении 50 : 50. Приготовьте 100 мкл для каждой реакции или обрабатываемой лунки (или 10 мл на 96-луночный планшет). Приготовьте раствор в стеклянном флаконе с крышкой и соответствующей этикеткой при комнатной температуре. Для анализа необходимо приготовить свежий раствор для гашения.
- **Этикетки со штрихкодами:** прикрепите этикетки со штрихкодами на микропланшеты. Каждый уникальный штрихкод должен присутствовать на 2 микропланшетах с U-образным дном и 1 микропланшете с глубокими лунками.

Процедура анализа

ПРИМЕЧАНИЕ. Поскольку анализ NeoLSD MSMS проводится с ночной инкубацией (16—20 часов), описанная ниже процедура делится на разделы «День 1» и «День 2».

День 1

1. Приготовьте инкубационную смесь, как описано выше. Предварительно подогрейте шейкер инкубатора до температуры +37° С.

2. Выбейте контрольные и исследуемые образцы в лунки микропланшета с U-образным дном. Сначала каждый планшет должен содержать 2 пустые лунки без выбитых дисков (A1 и A2). Поместите по одному экземпляру контрольных проб СПК C1, C2 и C3 после пустых лунок и по одному экземпляру контрольных проб СПК в конце планшета после образцов пациента. Убедитесь, что во всех лунках, кроме двух пустых, находятся диски из фильтровальной бумаги.

   Примечание. Для минимизации вариации в контрольных пробах рекомендуется избегать внешних краев сухих пятен крови, т. е. выбивать не более 4 дисков из каждого сухого пятна крови в кассетах контрольных проб.

3. С помощью пипетки перенесите 30 мкл инкубационной смеси в каждую исследуемую лунку, включая 2 пустые лунки.

4. Плотно накройте микропланшет клеящейся алюминиевой фольгой для микропланшетов. Поместите микропланшет в предварительно нагретый встряхивающий инкубатор.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

5. Инкубируйте в течение 18 часов ± 2 часа в инкубационном шейкере при температуре 37° C и 400 об/мин.

   Примечание. Запишите время начала инкубации, поскольку общее время инкубации необходимо для расчета ферментативной активности.

День 2

Примечание. Этапы 6—11 ниже следует выполнять в химическом вытяжном шкафу для ограничения воздействия паров органических растворителей.

6. Приготовьте раствор для гашения, как описано выше.

7. Извлеките микропланшет из инкубатора и запишите время остановки инкубации. Осторожно снимите клеящуюся алюминиевую фольгу, чтобы избежать перелива.

8. Погасите реакцию, добавив 100 мкл раствора для гашения в каждую исследуемую лунку. Смешайте содержимое каждой лунки 10 раз пипетируя вверх и вниз.

   Примечание. Отключите блок инкубатора, чтобы он остыл до температуры окружающей среды перед следующим этапом.

   Примечание. Этап гашения следует выполнить в течение ½ часа после удаления планшета из шейкера инкубатора.

9. Перенесите всю жидкость из каждой лунки в соответствующую лунку планшета с глубокими лунками, оставив выбитые диски СПК на месте.

   Примечание. Убедитесь, что жидкость наносится на дно каждой лунки планшета с глубокими лунками.

10. Добавьте в каждую лунку 400 мкл раствора для экстракции НЕОЛБН.

11. Добавьте 200 мкл воды (CLRW, CLSI) в каждую лунку. Смешайте содержимое каждой лунки 20 раз пипетируя вверх и вниз. Накройте каждый планшет с глубокими лунками клеящейся алюминиевой фольгой.

12. Центрифугируйте накрытый планшет с глубокими лунками в течение 5 минут при 700 × g, ±10%.

    Примечание. Этапы 13—15 ниже следует выполнять в химическом вытяжном шкафу для ограничения воздействия паров органических растворителей.

13. Содержимое лунок планшета разделится на верхний органический слой и нижний водный слой. Перенесите 50 мкл органического верхнего слоя в соответствующие лунки микропланшета с U-образным дном. Не прикасайтесь к водному слою.

14. Сушите содержимое на испарителе микропланшетов, используя потоки чистого, сухого воздуха или азота при температуре +40° C, в течение приблизительно 5 минут, пока все лунки полностью не высохнут.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

15. Добавьте в каждую лунку 100 мкл растворителя проточной системы. Накройте каждый планшет клеящейся пленкой.

16. Загрузите планшет в шейкер инкубатора и встряхивайте его при температуре окружающей среды и 400 об/мин в течение 10 минут.

17. Извлеките планшет из шейкера инкубатора и загрузите его в систему скрининга методом тандемной масс-спектрометрии, не снимая клеящиеся пленки. Выполните анализ методом тандемной масс-спектрометрии, используя настройки сервисного представительства PerkinElmer. Анализ методом тандемной масс-спектрометрии следует выполнять в пределах 24 часов после встряхивания (этап 16).

ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ

1. Для успешного применения набора необходимо тщательно изучить вкладыш из упаковки и руководство пользователя системы скрининга методом тандемной масс-спектрометрии.

2. Контрольные пробы, внутренние стандарты, субстраты и буферный раствор, поставляемые в наборе, предназначены для комплексного использования, как указано в сертификате контроля качества. Не смешивайте реагенты или штрихкоды наборов из разных партий. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.

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

4. Обращайтесь с планшетами аккуратно, чтобы диски не выскочили из лунок. Избегайте резкого опускания планшета и проявляйте осторожность, чтобы не ударить планшеты, особенно перед добавлением инкубационной смеси.

5. Все этапы с использованием раствора для экстракции НЕОЛБН следует выполнять в химическом вытяжном шкафу для ограничения воздействия паров на оператора.

6. Следите за тем, чтобы не касаться нижнего водного слоя при переносе верхнего органического слоя в микропланшет с U-образным дном, так как эти два слоя не должны смешиваться.

7. Рекомендуется впрыскивать растворитель проточной системы перед анализом, чтобы уравновесить систему при необходимости.

8. Параметры промывки для системы скрининга TQD MSMS должны включать 2 × 100 мкл промывочного раствора для шприцев, а затем 2 × 100 мкл промывочного раствора для портов системы.. Параметры промывки для системы скрининга Xevo TQD MSMS должны включать 500 мкл неконцентрированного и 100 мкл концентрированного промывочного раствора, при этом линии обоих промывочных растворов с фильтрующими выводами находятся в одном флаконе для промывочного раствора. Параметры промывки для ЖХ для системы скрининга QSight MD должны включать Clean valve flow rate (скорость потока для очистки клапана) 20 мкл/с, Valve Clean Solvent 1 & 2 (растворитель для очистки

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

клапана 1 и 2) объемом 80 мкл, при этом трубки концентрированных и неконцентрированных промывочных растворов с фильтрующими выводами находятся в одном флаконе для промывочного раствора, а Post Clean Solvent 1 (растворитель после очистки 1) установлен на «1». Промывочный раствор для уплотнений в системе скрининга Xevo TQD должен соответствовать инструкциям производителя.

9. Температура автоматического пробоотборника должна поддерживаться на уровне комнатной температуры.

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Активность фермента рассчитывается путем деления измеренной интенсивности ферментативного продукта на величину интенсивности внутренних стандартов в конечном исследуемом образце по следующей формуле:

$$\text{активность фермента} = \frac{\text{интенсивность продукта}}{\text{интенсивность внутреннего стандарта}} x \frac{(\text{концентрация внутреннего стандарта} \times \text{объем внутреннего стандарта})}{(\text{объем крови} \times \text{время инкубации})} \text{xRRF}$$

где интенсивность продукта и внутреннего стандарта выражается в единицах подсчета системы тандемной масс-спектрометрии, концентрация внутреннего стандарта — в микромолях; объемы внутреннего стандарта и крови — в мкл, а время инкубации — в часах. Константами в уравнении являются объем внутреннего стандарта (30 мкл) и объем крови (3.1 мкл). Относительный коэффициент отклика (RRF) можно использовать для выравнивания систем тандемной масс-спектрометрии в пределах лаборатории или между лабораториями, если это необходимо. Убедитесь, что показатели концентрации внутреннего стандарта соответствуют показателям, приведенным в сертификате контроля качества партии.

После расчета активности фермента для каждой лунки среднее значение пустых лунок на каждом планшете (A1—A2) вычитается из активности контрольных и исследуемых образцов, чтобы получить результат для контрольных и исследуемых образцов.

Перед анализом результатов анализа образцов пользователь должен выполнить указанные ниже действия.

- Чтобы удостовериться в бесперебойной работе системы тандемной масс-спектрометрии во время отдельных инъекций образца рекомендуется следить за кривыми общей ионной хроматограммы (TIC) и уровнями интенсивности внутренних стандартов на протяжении выполнения анализа. Для этой процедуры ожидаемую форму TIC следует проверять в соответствии с руководством NBS04-A [4], а сигнал для внутренних стандартов должен быть в диапазоне, рекомендованном техническим персоналом PerkinElmer во время установки аппарата или внедрения набора. Если форма TIC неприемлема или результаты анализа внутренних стандартов выходят за допустимые пределы, анализ образца в этой лунке следует повторить.

- Следите за показателями активности контрольных проб НЕОЛБН, чтобы убедиться в правильном выполнении анализа.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Контроль качества

Для гарантии точности результатов должны всегда использоваться контрольные образцы. Контрольные пробы должны анализироваться в двух повторностях с каждым планшетом. Контрольные образцы НЕОЛБН для трех различных уровней входят в состав набора. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и приемлемый диапазон для контрольных проб C2 и C3. Установленное среднее значение должно быть в пределах ±2 стандартных отклонений значений, указанных в сертификате контроля качества. Приемлемый диапазон для контрольной пробы C1 указан в сертификате контроля качества. Обратите внимание на то, что предел не должен превышать принятый в лаборатории граничный уровень.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Ниже приведены причины неправильного результата:
- образец неравномерно пропитался кровью
- диск пробы вырезан слишком близко к краю пятна крови
- диск пробы вырезан из середины пятна крови
- неправильный сбор образцов, например чрезмерное сдавливание места прокола, может вызвать гемолиз или примешивание к образцу тканевой жидкости. Расслоение последовательных капель крови в образце может исказить результаты измерений.
- ненадлежащим образом высушенные образцы, например, нагревание или наложение устройств для сбора образцов в процессе высушивания
- сырость и влага или воздействие прямых солнечных лучей недопустимы для сухих образцов крови
- отсутствие элюции крови из образца в связи с его повреждением
- загрязнение пятна крови на фильтровальной бумаге, например, фекалиями
- имеются данные, что у пациенток с болезнью Фабри активность фермента GLA может быть нормальной при рождении, однако позже у них могут появиться симптомы [5]

См. также раздел «ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ».

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА[3]

Технические характеристики аналитического метода для набора NeoLSD MSMS были продемонстрированы с использованием системы скрининга QSight 210 MD (произв. № BC004945, здесь упоминается как QSight), системы скрининга TQD MSMS (произв. № 1445-006, здесь упоминается как TQD) или системы скрининга Xevo TQD MSMS (произв. № 1445-0090, здесь упоминается как Xevo).

[3] Исследование проведено в компании PerkinElmer, Inc., г. Уолтем, Массачусетс (США).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прецизионность

Точность для нескольких партий наборов и систем скрининга методом тандемной масс-спектрометрии была определена в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP05-A3 [9].

Отклонения анализа NeoLSD MSMS в пределах лаборатории были определены с использованием сухих пятен крови. Исследование прецезионности QSight проводили в течение 22 рабочих дней путем измерения 54 планшетов, в каждом из которых имелось 2 повтора на пробу, с использованием 3 партий наборов и 3 аппаратов QSight. Общее количество измерений составило 108 на каждый образец. Метод дисперсионного анализа был использован для расчета компонентов дисперсии (таблица 2).

Таблица 2. Сходимость, отклонения в пределах лаборатории, между партиями и общий разброс анализа NeoLSD MSMS с использованием системы QSight (активность фермента моль/л/ч).

ABG	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Общий разброс	
		мкмоль/л/ч	СО	КВ%	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	108	1.05	0.11	10.7	0.24	22.7	0.02	2.4	0.24	22.8
2	108	2.33	0.30	13.0	0.38	16.5	0.11	4.8	0.40	17.2
3	108	6.56	0.71	10.8	0.93	14.1	0.19	2.8	0.95	14.4
4	108	13.0	1.21	9.30	1.73	13.3	0.50	3.9	1.80	13.9
5	108	14.7	2.35	15.9	2.97	20.2	0.29	2.0	2.99	20.3

ASM	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Общий разброс	
		мкмоль/л/ч	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	108	0.56	0.06	10.0	0.08	14.0	0.02	3.9	0.08	14.5
2	108	1.12	0.09	8.1	0.11	9.6	0.05	4.1	0.12	10.4
3	108	3.47	0.24	6.9	0.27	7.7	0.09	2.5	0.28	8.1
4	108	7.40	0.71	9.6	0.83	11.2	0.25	3.3	0.86	11.7
5	108	12.2	1.13	9.3	1.32	10.9	0.40	3.3	1.38	11.4

GALC	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Общий разброс	
		мкмоль/л/ч	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	108	0.27	0.03	10.1	0.04	13.2	0.01	2.1	0.04	13.4
2	108	0.56	0.05	8.3	0.07	12.6	0.02	3.6	0.07	13.1
3	108	2.58	0.18	7.1	0.19	7.3	0.02	0.8	0.19	7.4
4	108	4.74	0.24	5.1	0.30	6.4	0.03	0.6	0.30	6.4
5	108	7.75	0.78	10.0	0.82	10.5	0.34	4.4	0.89	11.4

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

IDUA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Общий разброс	
		мкмоль/л/ч	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	108	0.76	0.11	15.1	0.12	15.6	0.02	2.3	0.12	15.8
2	108	1.33	0.12	9.1	0.18	13.5	0.03	2.4	0.18	13.7
3	108	2.71	0.20	7.2	0.25	9.2	0.09	3.3	0.26	9.7
4	108	7.75	0.55	7.0	0.69	8.9	0.04	0.5	0.69	8.9
5	108	16.4	1.78	10.8	2.01	12.2	0.34	2.1	2.04	12.4

GLA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Общий разброс	
		мкмоль/л/ч	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	108	1.03	0.11	10.7	0.16	15.9	0.03	2.6	0.17	16.1
2	108	2.46	0.19	7.5	0.26	10.4	0.04	1.7	0.26	10.5
3	108	6.44	0.49	7.6	0.64	9.9	0.01	0.2	0.64	9.9
4	108	12.2	0.58	4.8	0.95	7.8	0.20	1.6	0.97	7.9
5	108	17.6	1.15	6.5	1.27	7.2	0.15	0.8	1.28	7.3

GAA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Общий разброс	
		мкмоль/л/ч	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	108	0.95	0.08	8.4	0.12	12.7	0.02	1.7	0.12	12.8
2	108	2.80	0.22	7.8	0.24	8.5	0.05	1.7	0.24	8.7
3	108	8.01	0.55	6.9	0.58	7.2	0.11	1.4	0.59	7.3
4	108	17.1	1.76	10.3	1.95	11.4	0.29	1.7	1.97	11.5
5	108	24.7	1.54	6.2	1.81	7.3	0.23	0.9	1.82	7.4

Сходимость и отклонения анализа NeoLSD MSMS в пределах лаборатории были определены с использованием сухих пятен крови. Исследования прецизионности TQD и Xevo проводили в течение 20 рабочих дней путем измерения 40 планшетов, в каждом из которых имелось 2 повтора на пробу. Общее количество измерений составило 80 на каждый образец. Образцы исследовали в обеих системах тандемной масс-спектрометрии, TQD и Xevo, а дисперсионный анализ был использован для расчета дисперсии для систем TQD и Xevo, соответственно (таблицы 3 и 4).

Таблица 3. Сходимость и отклонения анализа NeoLSD MSMS в пределах лаборатории с использованием системы TQD (активность фермента мкмоль/л/ч).

ABG	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	80	1.15	0.20	17.6	0.26	22.3
2	80	2.00	0.26	13.1	0.26	13.1
3	80	7.59	0.96	12.6	0.96	12.6
4	80	12.4	2.00	16.2	2.04	16.5
5	80	19.0	2.01	10.6	2.14	11.3

ASM	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	80	0.90	0.14	15.1	0.15	17.0
2	80	1.90	0.18	9.7	0.19	9.9
3	80	8.51	0.84	9.9	0.91	10.7
4	80	13.5	1.28	9.5	1.39	10.3
5	80	21.0	1.75	8.3	1.93	9.2

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

GALC	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	0.44	0.10	23.1	0.10	23.1
2	80	0.50	0.07	14.2	0.08	15.6
3	80	2.32	0.25	10.7	0.27	11.6
4	80	4.13	0.70	16.8	0.75	18.3
5	80	5.63	0.59	10.4	0.63	11.1

IDUA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	0.94	0.14	15.5	0.16	17.3
2	80	1.79	0.17	9.7	0.18	10.3
3	80	7.23	0.60	8.3	0.60	8.3
4	80	11.9	1.46	12.3	1.47	12.4
5	80	16.1	1.15	7.1	1.18	7.3

GLA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	1.20	0.15	12.6	0.18	15.3
2	80	2.13	0.18	8.4	0.22	10.3
3	80	8.41	0.79	9.4	0.82	9.7
4	80	13.8	1.67	12.1	1.85	13.4
5	80	19.7	1.58	8.0	1.69	8.6

GAA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	1.29	0.19	14.8	0.21	16.3
2	80	2.53	0.21	8.3	0.23	9.0
3	80	10.2	0.78	7.7	0.78	7.7
4	80	16.5	1.85	11.3	1.95	11.9
5	80	22.3	1.49	6.7	1.53	6.9

Таблица 4. Сходимость и отклонения анализа NeoLSD MSMS в пределах лаборатории с использованием системы Xevo (активность фермента мкмоль/л/ч).

ABG	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	1.15	0.20	17.6	0.26	22.3
2	80	2.00	0.26	13.1	0.26	13.1
3	80	7.59	0.96	12.6	0.96	12.6
4	80	12.4	2.00	16.2	2.04	16.5
5	80	19.0	2.01	10.6	2.14	11.3

ASM	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	0.88	0.14	15.7	0.16	18.5
2	80	1.89	0.18	9.5	0.18	9.5
3	80	8.49	0.81	9.5	0.90	10.5
4	80	13.4	1.29	9.6	1.46	10.8
5	80	21.0	1.77	8.5	1.89	9.0

GALC	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	0.43	0.09	22.2	0.09	22.2
2	80	0.48	0.06	12.7	0.07	14.5
3	80	2.31	0.26	11.2	0.28	12.0
4	80	4.11	0.70	17.1	0.75	18.2
5	80	5.62	0.59	10.5	0.61	10.8

IDUA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			CO	КВ %	CO	КВ %
1	80	1.03	0.17	16.5	0.18	17.9
2	80	1.96	0.20	10.0	0.20	10.1
3	80	7.91	0.62	7.8	0.62	7.8
4	80	13.0	1.62	12.5	1.65	12.7
5	80	17.6	1.19	6.8	1.28	7.3

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

GLA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	80	1.17	0.15	12.5	0.18	15.4
2	80	2.07	0.17	8.2	0.21	10.3
3	80	8.23	0.77	9.3	0.82	9.9
4	80	13.5	1.62	12.0	1.79	13.2
5	80	19.3	1.52	7.9	1.63	8.5

GAA	n	Среднее	Сходимость		В пределах лаборатории	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	80	1.39	0.2	14.4	0.23	16.8
2	80	2.72	0.23	8.3	0.28	10.3
3	80	10.9	0.85	7.8	0.94	8.6
4	80	17.6	1.99	11.3	2.17	12.3
5	80	23.9	1.65	6.9	2.04	8.6

Отклонения между партиями набора NeoLSD MSMS были определены с использованием трех партий сухих пятен крови. Исследование проводили в течение 5 рабочих дней путем измерения 15 планшетов, в каждом из которых имелось 5 повторов на пробу. Общее количество измерений составило 150 на каждый образец. Образцы исследовали в обоих системах тандемной масс-спектрометрии, TQD и Xevo (таблица 5), а дисперсионный анализ был использован для расчета дисперсии для систем TQD и Xevo.

Таблица 5. Отклонения между партиями набора NeoLSD MSMS с использованием систем TQD и Xevo (активность фермента мкмоль/л/ч).

ABG	n	Среднее	Между партиями		Итого	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	150	1.13	0.06	5.1	0.16	14.4
2	150	2.04	0.12	5.8	0.27	13.3
3	150	7.75	0.07	0.9	0.94	12.2
4	150	12.8	1.01	7.9	2.16	16.8
5	150	19.4	1.31	6.8	2.75	14.2

ASM	n	Среднее	Между партиями		Итого	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	150	0.94	0.03	3.0	0.11	11.5
2	150	2.01	0.09	4.4	0.23	11.6
3	150	9.04	0.22	2.4	0.84	9.3
4	150	14.5	0.79	5.5	1.62	11.2
5	150	22.1	1.16	5.2	2.29	10.3

GALC	n	Среднее	Между партиями		Итого	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	150	0.45	0.02	3.3	0.14	30.9
2	150	0.50	0.02	3.8	0.08	15.4
3	150	2.33	0.07	3.0	0.33	14.0
4	150	4.06	0.05	1.2	0.52	12.9
5	150	5.58	0.11	2.0	0.71	12.7

IDUA	n	Среднее	Между партиями		Итого	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	150	0.92	0.06	6.1	0.14	15.3
2	150	1.80	0.02	1.2	0.19	10.5
3	150	7.17	0.27	3.8	0.77	10.7
4	150	11.6	0.37	3.2	1.25	10.8
5	150	15.8	0.23	1.4	1.43	9.0

GLA	n	Среднее	Между партиями		Итого	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	150	1.13	0.08	7.4	0.15	13.5
2	150	2.05	0.08	4.1	0.21	10.2
3	150	7.97	0.24	3.0	0.73	9.1
4	150	13.1	0.64	4.9	1.35	10.3
5	150	18.6	0.50	2.7	1.59	8.5

GAA	n	Среднее	Между партиями		Итого	
			СО	КВ %	СО	КВ %
1	150	1.29	0.04	3.4	0.16	12.4
2	150	2.57	0.03	1.1	0.22	8.6
3	150	10.4	0.22	2.1	0.89	8.6
4	150	16.6	0.11	0.7	1.33	8.0
5	150	22.6	0.19	0.8	1.54	6.8

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Линейность

Линейность была определена с использованием систем QSight, TQD и Xevo в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP06-A [10].

Было продемонстрировано, что метод анализа является линейным для шести ферментов, как показано в таблице 6.

Таблица 6. Диапазоны линейности для анализа NeoLSD MSMS, определенные с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Фермент	QSight		TQD		Xevo	
	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л/ч)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л/ч)	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л/ч)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л/ч)	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л/ч)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л/ч)
ABG	0.39	20.0	0.29	20.1	0.27	19.1
ASM	0.09	13.8	0.02	20.5	0.09	20.0
GALC	0.18	7.75	0.04	6.3	0.03	6.1
IDUA	0.08	22.3	0.05	17.2	0.05	18.8
GLA	0.60	20.4	0.26	20.9	0.26	20.3
GAA	0.11	25.3	0.05	24.2	0.05	26.2

Нижние пределы обнаружения

Пределы пустой пробы, а также пределы обнаружения и количественного определения вычисляли в соответствии с требованиями CLSI, изложенными в документе EP17-A2 [11].

Предел пустой пробы (LoB) для набора NeoLSD MSMS определяется как 95-й процентиль распределения пустых проб. LoB для системы QSight был определен с помощью 73 определений. LoD с использованием системы QSight основывается на 75 определениях образцов низкого уровня. LoB для систем TQD и Xevo был определен с помощью 120 определений. Предел обнаружения (LoD) основывается на 150 определениях образцов с низким содержанием исследуемого вещества в системах TQD и Xevo.

Предел пустой пробы и предел обнаружения, определенные с помощью систем QSight, TQD и Xevo, представлены в таблице 7.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 7. Значения LoB и LoD для анализа NeoLSD MSMS, определенные с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Фермент	QSight		TQD		Xevo	
	LoB (мкмоль/л/ч)	LoD (мкмоль/л/ч)	LoB (мкмоль/л/ч)	LoD (мкмоль/л/ч)	LoB (мкмоль/л/ч)	LoD (мкмоль/л/ч)
ABG	0.114	0.79	0.165	0.63	0.152	0.56
ASM	0.046	0.16	0.110	0.27	0.065	0.21
GALC	0.120	0.20	0.106	0.34	0.074	0.32
IDUA	0.044	0.13	0.059	0.24	0.054	0.24
GLA	0.519	0.80	0.476	0.97	0.426	0.92
GAA	0.080	0.31	0.073	0.39	0.056	0.44

Предел количественного определения (LoQ), определенный в системах QSight, TQD и Xevo, представлен в таблице 8.

Таблица 8. Значения LoQ для анализа NeoLSD MSMS, определенные с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Фермент	QSight	TQD	Xevo
	LoQ (мкмоль/л/ч)	LoQ (мкмоль/л/ч)	LoQ (мкмоль/л/ч)
ABG	0.79	0.69	0.67
ASM	0.16	0.90	0.88
GALC	0.20	0.34	0.32
IDUA	0.19	0.44	0.47
GLA	0.80	0.97	0.92
GAA	0.31	0.63	0.63

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Мешающее влияние

Мешающее влияние набора NeoLSD MSMS исследовалось в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP07-A2 [12].

Вещества, которые потенциально могут оказывать мешающее влияние на тандемную масс-спектрометрию (массовое перекрытие ±1 Да целевых аналитов), исследовали при различных концентрациях в растворителе проточной системы с помощью анализа методом впрыскивания в поток — тандемной масс-спектрометрии (FIA-MSMS). Следующие вещества не оказывали влияния на тандемную масс-спектрометрию (таблица 9) в приведенных ниже концентрациях.

Таблица 9. Мешающее влияние потенциального массового перекрытия.

Исследуемое вещество	Потенциальные помехи ММ	Соответствующий аналит НЕОЛБН	Соответствующая точная масса НЕОЛБН	Концентрация исследуемого вещества (мкмоль/л)
Пантопразол	383.08	ABG P	383.34	1.1, 3.3 и 10
Меропенем	383.15	ABG P	383.34	
Фелодипин	383.07	ABG P	383.34	0.08, 1.1, 3.3 и 10
Цетризин (M+2 пика)	390.15	ABG IS	390.38	1.1, 3.3 и 10
S-(5“-аденозил)-L-метионин	398.14	ASM P	397.36	
PTH-(E-фенилтиокарбамил)-лизин	398.12	ASM P	397.36	
Сульфасалазин/ сульфадиазин	398.07	ASM P	397.36	1.1, 3.3, 10 и 754
Перфеназин (M+2 пика)	405.15	ASM IS	404.40	1.1, 3.3 и 10
Лизиноприл	405.23	ASM IS	404.40	
Миконазол (M+2 пика)	415.98	GALC IS	416.40	
Спиронолактон	416.20	GALC IS	416.40	
Кальцитриол	416.33	GALC IS	416.40	
Домперидон	425.16	IDUA P	425.23	
Канамицин	484.24	GLA P	483.27	1.1, 3.3, 10 и 124

Вещества, потенциально влияющие на анализ, добавляли к цельной крови с тремя уровнями активности фермента ЛБН (недостаточным, граничным и нормальным). Вещества, перечисленные в таблице 10, не оказывали влияния на анализ в приведенных ниже концентрациях.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10. Вещества, не оказывающие влияния на анализ NeoLSD MSMS.

Исследуемое вещество	Добавленная концентрация исследуемого вещества (в крови)
Билирубин (несвязанный)	10 мг/дл
Билирубин (связанный)	15 мг/дл
Альбумин (ЧСА, из сыворотки человека)	2.5 г/дл
Гепарин (натрий)	7500 единиц Фарм. США/дл
Ацетаминофен	5.5 мг/дл
Кальцифедиол	10.5 мкг/дл
Хлоргексидина биглюконат	0.04%

В этом исследовании были выявлены следующие потенциальные мешающие компоненты (и ферменты, на определение которых сказывается это влияние).

Влияние EDTA на ASM: было обнаружено, что концентрация EDTA выше 0.04 г/дл оказывает мешающее влияние на анализ путем снижения активности ASM и может привести к получению ложноположительных результатов скрининга образца с уровнем активности ASM, приближенным к граничному значению.

Влияние цитрата на ABG и ASM: было обнаружено, что цитрат оказывает мешающее влияние на анализ путем повышения измеряемой активности ABG и снижения измеряемой активности ASM. Концентрация цитрарта выше 1.6 г/дл может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга образца с измеренным уровнем активности ABG, приближенным к граничному значению. Кроме того, концентрация цитрарта выше 0.8 г/дл может привести к получению ложноположительных результатов скрининга образца с измеренным уровнем активности ASM, приближенным к граничному значению.

Влияние гемоглобина на ABG и ASM: было обнаружено, что свободный добавленный гемоглобин (у гемолитических новорожденных) оказывает мешающее влияние на анализ ABG и ASM путем повышения активности ABG и ASM при концентрации выше 13 г/л. Дефицитные образцы, активность которых значительно ниже граничного уровня, также классифицируются как дефицитные. Влияние гемоглобина может привести к ошибочной классификации результата пациента с уровнем ABG или ASM, близким к граничному, как «нормального», когда фактически следует поставить диагноз «недостаточность ABG или ASM». Однако наблюдаемые концентрации гемоглобина, которые оказывали мешающее влияние на ABG и ASM, значительно выходят за пределы эндогенного контрольного интервала для гемоглобина, который составляет от 1 до 2 г/л (Приложение D в документе CLSI EP07-A2 [12]).

Влияние триглицеридов на GAA, GLA и IDUA: было обнаружено, что Intralipid® (триглицерид) оказывает мешающее влияние на анализ путем повышения измеряемой активности GAA, GLA и IDUA. Концентрация триглицеридов выше 0.15 г/дл с GAA и выше 0.30 г/дл с GLA может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга образца с измеренным уровнем активности GAA или GLA, приближенным к граничному значению. Кроме того, концентрация триглицеридов выше 0.75 г/дл может привести к получению

Intralipid является зарегистрированным товарным знаком компании Fresenius Kabi AB.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ложноотрицательных результатов скрининга образца с измеренным уровнем активности IDUA, приближенным к граничному значению. Однако мешающие концентрации триглицеридов выходят за пределы физиологической концентрации триглицеридов у новорожденных, которая составляет от 0.02 до 0.18 г/дл в сыворотке крови [13], что соответствует концентрации приблизительно 0.01—0.09 г/дл в цельной крови.

Регистрация результатов

Диапазон измерений для набора NeoLSD MSMS с использованием систем QSight, TQD и Xevo представлен в сводном виде в таблице 11.

Таблица 11. Диапазоны измерений для анализа NeoLSD MSMS, определенные с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Фермент	QSight	TQD	Xevo
	Диапазон измерений (мкмоль/л/ч)	Диапазон измерений (мкмоль/л/ч)	Диапазон измерений (мкмоль/л/ч)
ABG	0.79 - 20.0	0.69 - 20.1	0.67 - 19.1
ASM	0.16 - 13.8	0.90 - 20.5	0.88 - 20.0
GALC	0.20 - 7.75	0.34 - 6.3	0.32 - 6.1
IDUA	0.19 - 22.3	0.44 - 17.2	0.47 - 18.8
GLA	0.80 - 20.4	0.97 - 20.9	0.92 - 20.3
GAA	0.31 - 25.3	0.63 - 24.2	0.63 - 26.2

Метод сравнения

Исследование методом сравнения проводилось путем измерения 230 образцов в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP09c [14].

Сравнение результатов, полученных при исследовании высушенных пятен крови новорожденных и искусственных образцов с помощью анализа NeoLSD в системах QSight, TQD и Xevo, было выполнено путем расчета средней относительной разницы образцов в пределах диапазона измерения. Относительные различия между системами скрининга методом тандемной масс-спектрометрии представлены в таблице 12.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 12. Относительные различия (%) между системами скрининга методом тандемной масс-спектрометрии для анализа NeoLSD.

Фермент	QSight / TQD	QSight / Xevo
	Относительная разница (%)	Относительная разница (%)
ABG	-8.4%	-6.8%
ASM	0.2%	-0.1%
GALC	-0.1%	0.2%
IDUA	-4.1%	-0.6%
GLA	9.3%	8.7%
GAA	9.5%	7.9%

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ [4]И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определение потенциально положительных результатов испытания на дефицитные ферменты основано на использовании граничных значений, которые различаются у потенциально положительного и потенциально отрицательного результата.

Частота возникновения недостаточности ферментов будет бесспорно выше в некоторых популяциях. Учтите, что значения, приведенные в этом разделе, являются приблизительными и каждая лаборатория должна установить свои собственные контрольные диапазоны и граничные значения.

ПРИМЕЧАНИЕ. Нельзя устанавливать граничные значения на основании данных, собранных в другом месте или с помощью каких-либо иных наборов для анализа ЛБН, кроме набора 3093-0020 NeoLSD MSMS.

Набор NeoLSD MSMS испытывали в двух лабораториях, которые обычно выполняют скрининг, путем измерения активности ферментов с помощью системы скрининга TQD MSMS (произв. № 1445-006) или системы скрининга Xevo TQD MSMS (произв. № 1445-0090).

Используя данные, полученные с использованием стандартных скрининговых образцов новорожденных, граничные значения для наборов NeoLSD MSMS были определены путем расчета уровня активности, соответствующего 0.5-му и 1.0-му процентилям.

Процентили, рассчитанные на основе результатов для проб 1981 новорожденного ребенка, полученных в системе Xevo, приведены в таблице 13 ниже. Пробы были обычными скрининговыми пробами.

[4] Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

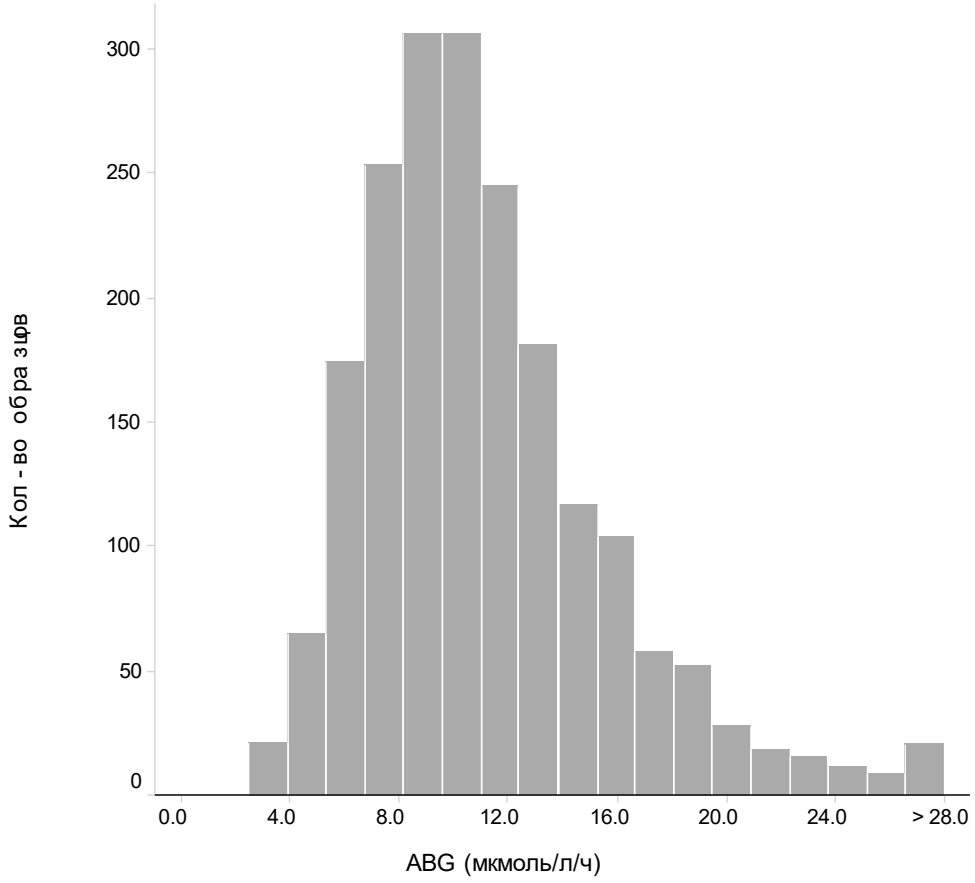
Значения, приведенные в этой таблице, относятся только к данному исследованию.

Таблица 13. Описательная статистика исследования с использованием системы Xevo

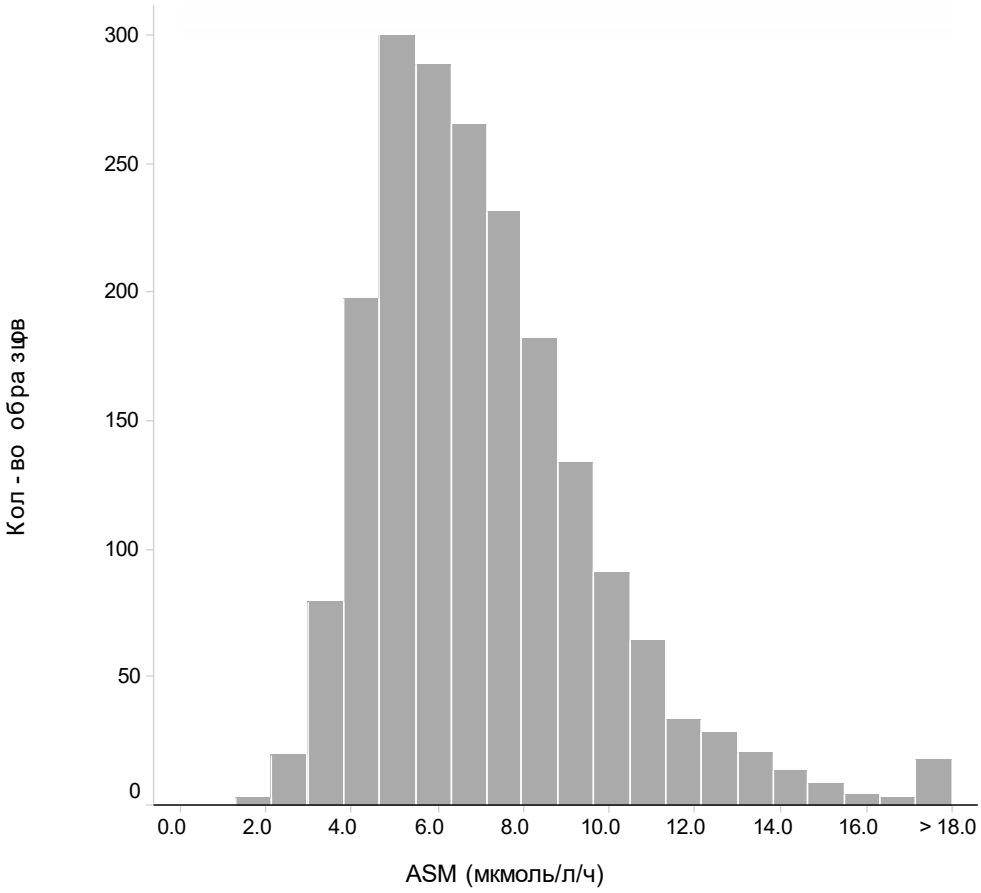
Фермент	n	Активность фермента (мкмоль/л/ч)				
		Диапазон*	Среднее	Медиана	Нижний процентиль	
					0.5й	1.0й
ABG	1981	2.48-52.0	11.19	10.31	3.52	3.89
ASM	1981	1.30-35.1	7.12	6.63	2.66	2.95
GALC	1981	0.30-42.2	4.68	3.91	0.79	0.97
IDUA	1981	2.06-22.1	7.06	6.75	2.52	2.86
GLA	1981	3.31-85.1	11.83	10.16	4.08	4.19
GAA	1981	1.98-37.2	9.77	9.07	3.45	3.77

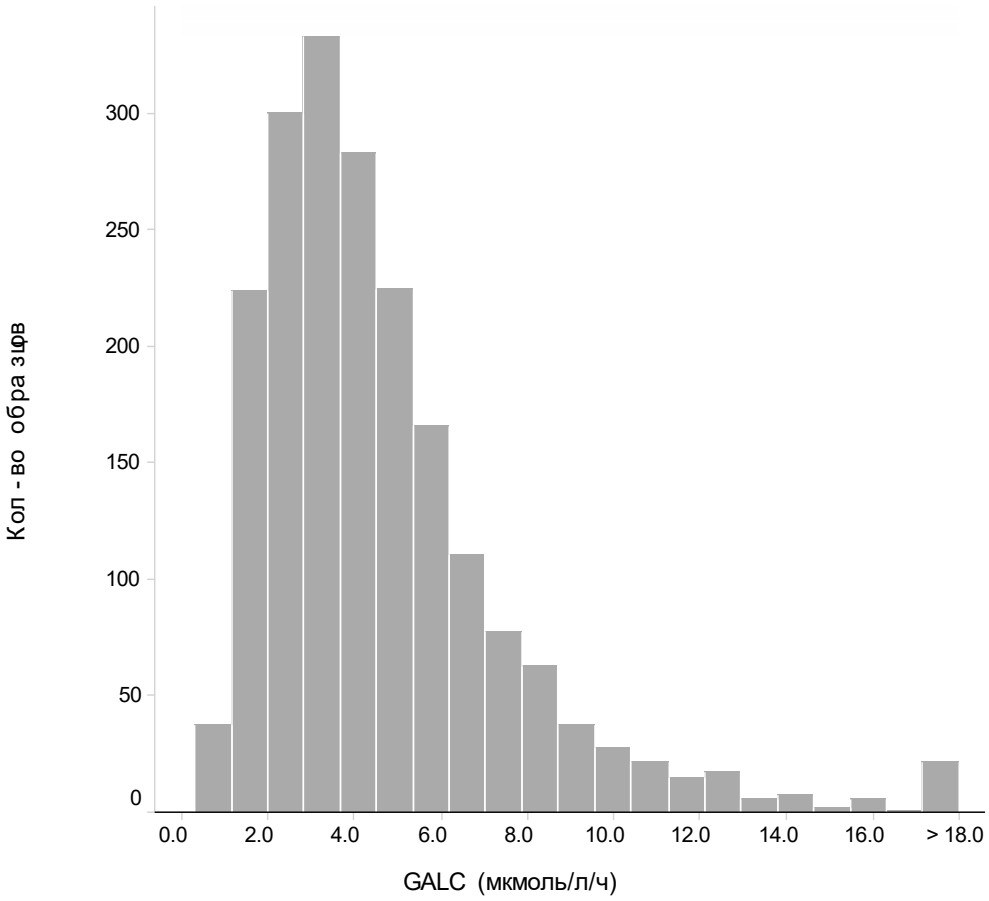
*Часть результатов находилась ниже диапазона измерений и не может считаться точной (см. раздел «Регистрация результатов»).

Распределения частоты каждого фермента показаны на следующих диаграммах.

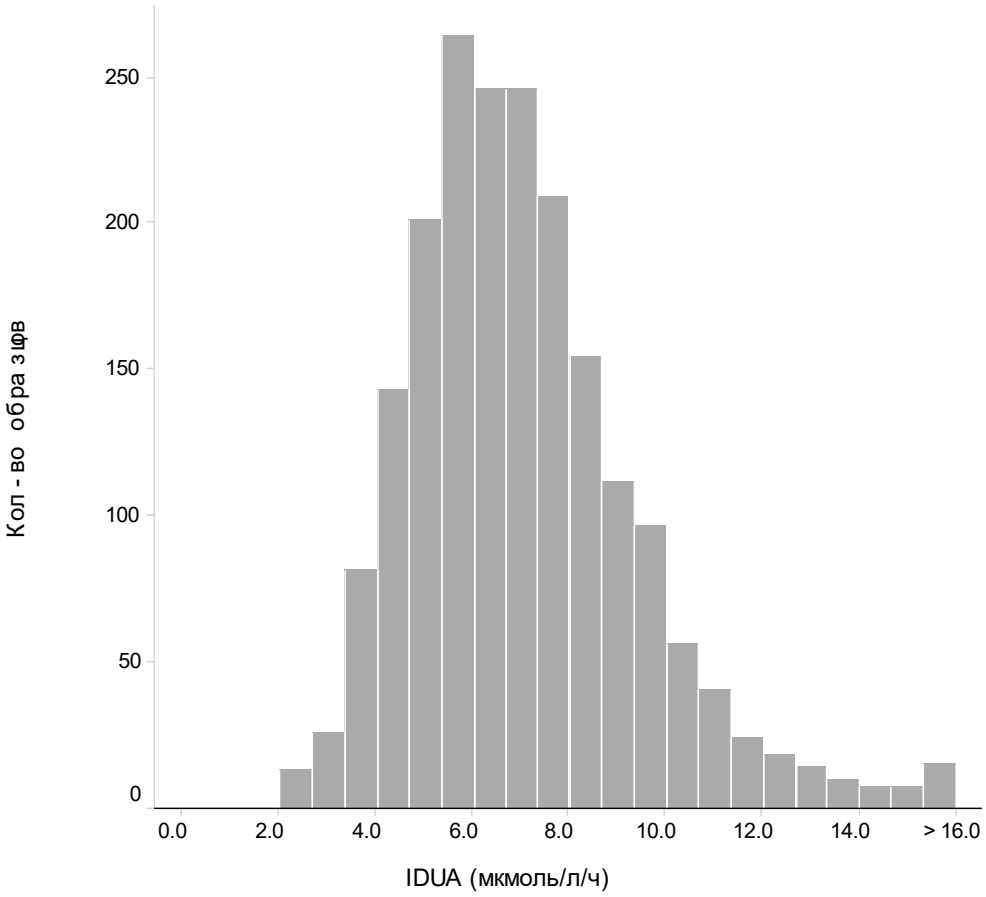


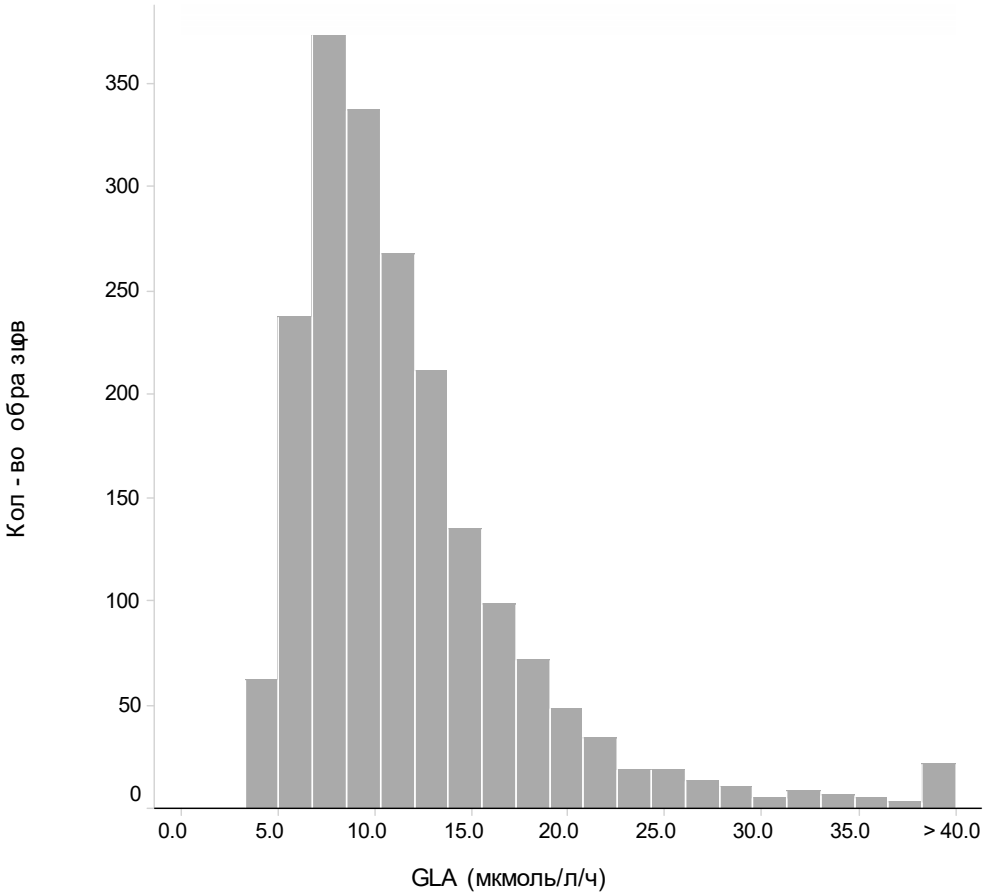
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



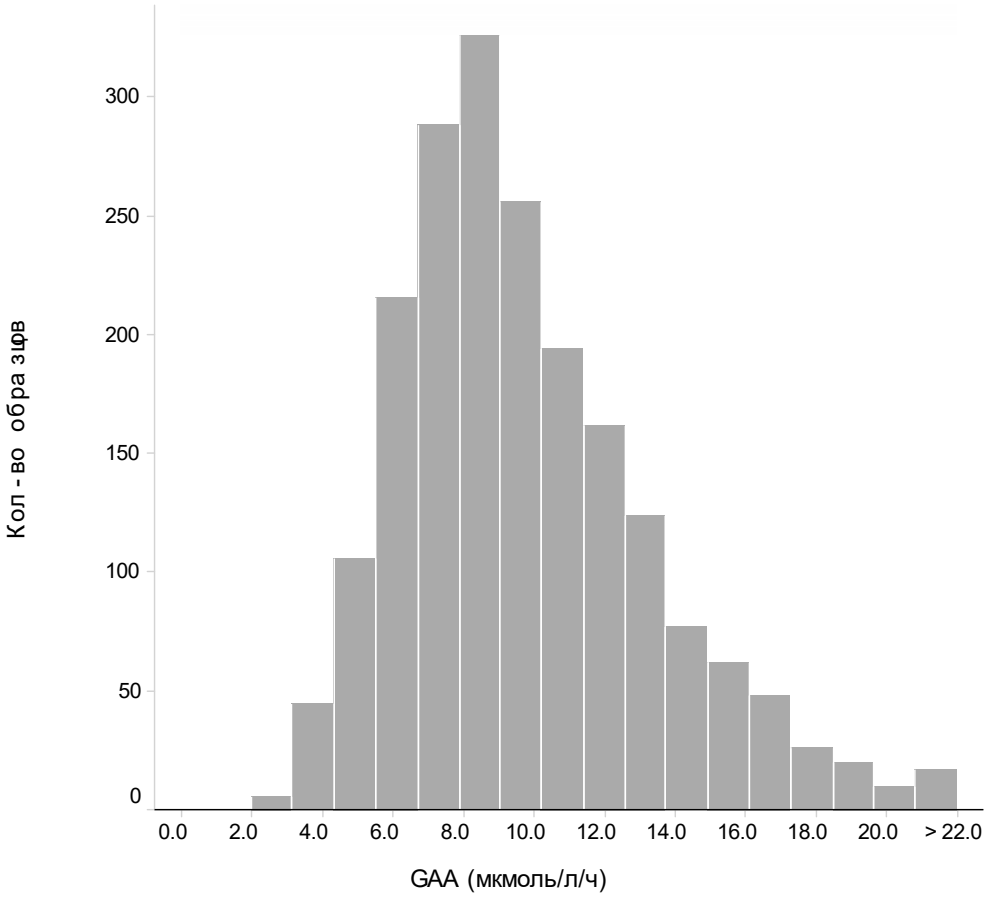


Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru





Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



Образцы, при скрининге которых установлены значения на граничном уровне и ниже, должны расцениваться как потенциально положительные по недостаточности фермента и немедленно подвергаться повторному анализу и/или должны быть подтверждены диагностической тестовой процедурой.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СКРИНИНГА[5]

Набор NeoLSD MSMS испытывали в двух лабораториях, которые обычно выполняют скрининг, путем измерения активности ферментов с помощью системы скрининга TQD MSMS (произв. № 1445-006) или системы скрининга Xevo TQD MSMS (произв. № 1445-0090). Используя данные, полученные с использованием стандартных скрининговых образцов новорожденных, граничные значения для наборов NeoLSD MSMS были определены путем расчета уровня активности, соответствующего 0.5-му и 1.0-му процентилям. Учтите, что граничные значения, используемые для оценки результативности скрининга, относятся только к данным исследованиям.

В таблицах ниже представлены данные по результативности скрининга, включающие образцы с подтвержденной недостаточностью, испытанные с помощью системы TQD.

[5] Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 14. Результативность скрининга с использованием 0.5-го и 1.0-го процентиля
*NaN — выше 100%; поэтому не определяется (над областью параметров)

		Болезнь Гоше (ABG)					
		0.5-й процентиль			1.0-й процентиль		
		Положительный результат	Норма	Итого	Положительный результат	Норма	Итого
Набор NeoLSD MSMS ABG	Положительный результат скрининга	3	0	3	3	2	5
	Отрицательный результат скрининга	0	1024	1024	0	1016	1016
	Итого	3	1024	1027	3	1018	1021
Общее совпадение результатов		100 % (99.6 % - NaN * %)			99.8 % (99.3 % - 100 %)		
Совпадение положительных результатов		100 % (29.2 % - NaN %)			100 % (29.2 % - NaN %)		
Совпадение отрицательных результатов		100 % (99.6 % - NaN %)			99.8 % (99.3 % - 100 %)		

		Болезнь Ниманна—Пика A/B (ASM)					
		0.5-й процентиль			1.0-й процентиль		
		Положительный результат	Норма	Итого	Положительный результат	Норма	Итого
Набор NeoLSD MSMS ASM	Положительный результат скрининга	1	3	4	1	10	11
	Отрицательный результат скрининга	0	1023	1023	0	1010	1010
	Итого	1	1026	1027	1	1020	1021
Общее совпадение результатов		99.7 % (99.1 % - 99.9 %)			99 % (98.2 % - 99.5 %)		
Совпадение положительных результатов		100 % (2.5 % - NaN %)			100 % (2.5 % - NaN %)		
Совпадение отрицательных результатов		99.7 % (99.1 % - 99.9 %)			99 % (98.2 % - 99.5 %)		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

		Болезнь Краббе (GALC)					
		0.5-й процентиль			1.0-й процентиль		
		Положительный результат	Норма	Итого	Положительный результат	Норма	Итого
Набор NeoLSD MSMS GALC	Положительный результат скрининга	11	1	12	11	4	15
	Отрицательный результат скрининга	0	1015	1015	0	1006	1006
	Итого	11	1016	1027	11	1010	1021
Общее совпадение результатов		99.9 % (99.5 % - 100 %)			99.6 % (99.0 % - 99.9 %)		
Совпадение положительных результатов		100 % (71.5 % - NaN %)			100 % (71.5 % - NaN %)		
Совпадение отрицательных результатов		99.9 % (99.5 % - 100 %)			99.6 % (99.0 % - 99.9 %)		

		Мукополисахаридоз I типа (IDUA)					
		0.5-й процентиль			1.0-й процентиль		
		Положительный результат	Норма	Итого	Положительный результат	Норма	Итого
Набор NeoLSD MSMS IDUA	Положительный результат скрининга	4	8	12	3	12	15
	Отрицательный результат скрининга	0	1015	1015	0	1006	1006
	Итого	4	1023	1027	3	1018	1021
Общее совпадение результатов		99.2 % (98.5 % - 99.7 %)			98.8 % (98.0 % - 99.4 %)		
Совпадение положительных результатов		100 % (39.8 % - NaN %)			100 % (29.2 % - NaN %)		
Совпадение отрицательных результатов		99.2 % (98.5 % - 99.7 %)			98.8 % (97.9 % - 99.4 %)		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

		Болезнь Фабри (GLA)					
		0.5-й процентиль			1.0-й процентиль		
		Положительный результат	Норма	Итого	Положительный результат	Норма	Итого
Набор NeoLSD MSMS GLA	Положительный результат скрининга	4	4	8	4	6	10
	Отрицательный результат скрининга	1 *	1018	1019	1 *	1010	1011
	Итого	5	1022	1027	5	1016	1021
Общее совпадение результатов		99.5 % (98.9 % - 99.8 %)			99.3 % (98.6 % - 99.8 %)		
Совпадение положительных результатов		80.0 % (28.4 % - 99.5 %)			80.0 % (28.4 % - 99.5 %)		
Совпадение отрицательных результатов		99.6 % (99.0 % - 99.9 %)			99.4 % (98.7 % - 99.8 %)		

* Включает образец пациентки с болезнью Фабри с нормальным уровнем активности GLA.

		Болезнь Помпе (GAA)					
		0.5-й процентиль			1.0-й процентиль		
		Положительный результат	Норма	Итого	Положительный результат	Норма	Итого
Набор NeoLSD MSMS GAA	Положительный результат скрининга	4	4	8	4	5	9
	Отрицательный результат скрининга	0	1019	1019	0	1012	1012
	Итого	4	1023	1027	4	1017	1021
Общее совпадение результатов		99.6 % (99.0 % - 99.9 %)			99.5 % (98.9 % - 99.8 %)		
Совпадение положительных результатов		100 % (39.8 % - NaN %)			100 % (39.8 % - NaN %)		
Совпадение отрицательных результатов		99.6 % (99.0 % - 99.9 %)			99.5 % (98.9 % - 99.8 %)		

ГАРАНТИЯ

Все представленные данные были получены в ходе описанных исследований. Любое изменение процедуры не рекомендовано производителем и может негативно повлиять на результат, в этом случае компания Wallac Oy и ее подразделения не несут гарантийных обязательств.

Компания Wallac Oy, ее подразделения и авторизованные дистрибьюторы в этом случае не несут ответственности за ущерб, прямой или косвенный.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Meikle, P.J., Hopwood, J.J., Clague, A.E. and Carey, W.F. (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA **281** (3), 249-254.

[2] Kishnani, P.S., Corzo, D., Leslie, N.D., Gruskin, D., Van der Ploeg, A., Clancy, J.P., Parini, R., Morin, G., Beck, M., Bauer, M.S., Jokic, M., Tsai, C.E., Tsai, B.W., Morgan, C., O'Meara, T., Richards, S., Tsao, E.C. and Mandel, H. (2009) Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. **66** (3), 329-335.

[3] CLSI (2013): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

[4] CLSI (2010): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline; CLSI Document NBS04-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

[5] Linthorst, G.E., Vedder, A.C., Aerts, J.M. and Hollak, C.E. (2005): Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. Clin. Chim. Acta **353** (1–2), 201–203.

[6] Matern, D., Gavrilov, D., Oglesbee, D., Raymond, K., Rinaldo, P. and Tortorelli, S. (2015): Newborn screening for lysosomal storage disorders. Semin. Perinatol. **39** (3), 206–216.

[7] Ausems, M.G., Verbiest, J., Hermans, M.P., Kroos, M.A., Beemer, F.A., Wokke, J.H., Sandkuijl, L.A., Reuser, A.J. and Van der Ploeg, A.T. (1999): Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: Implications for diagnosis and genetic counseling. Eur. J. Hum. Genet. **7**, (6), 713–716.

[8] Adam, B.W., Orsini J.J. Jr., Martin, M., Hall, E.M., Zobel, S.D., Caggana, M. and Hannon, W.H. (2011): The preparation and storage of dried-blood spot quality control materials for lysosomal storage disease screening tests. Clin. Biochem. **44** (8–9), 704–710.

[9] CLSI (2014): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

[10] CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

[11] CLSI (2012): Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement procedures; Approved Guideline – Second Edition; CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

[12] CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[13] Soldin, S.J., Wong, E.C., Brugnara, C., and Soldin, O.P. (2011) Pediatric Reference Intervals, 7th edition, AACC Press, Washington DC, USA.

[14] CLSI (2018): Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

ПАТЕНТЫ

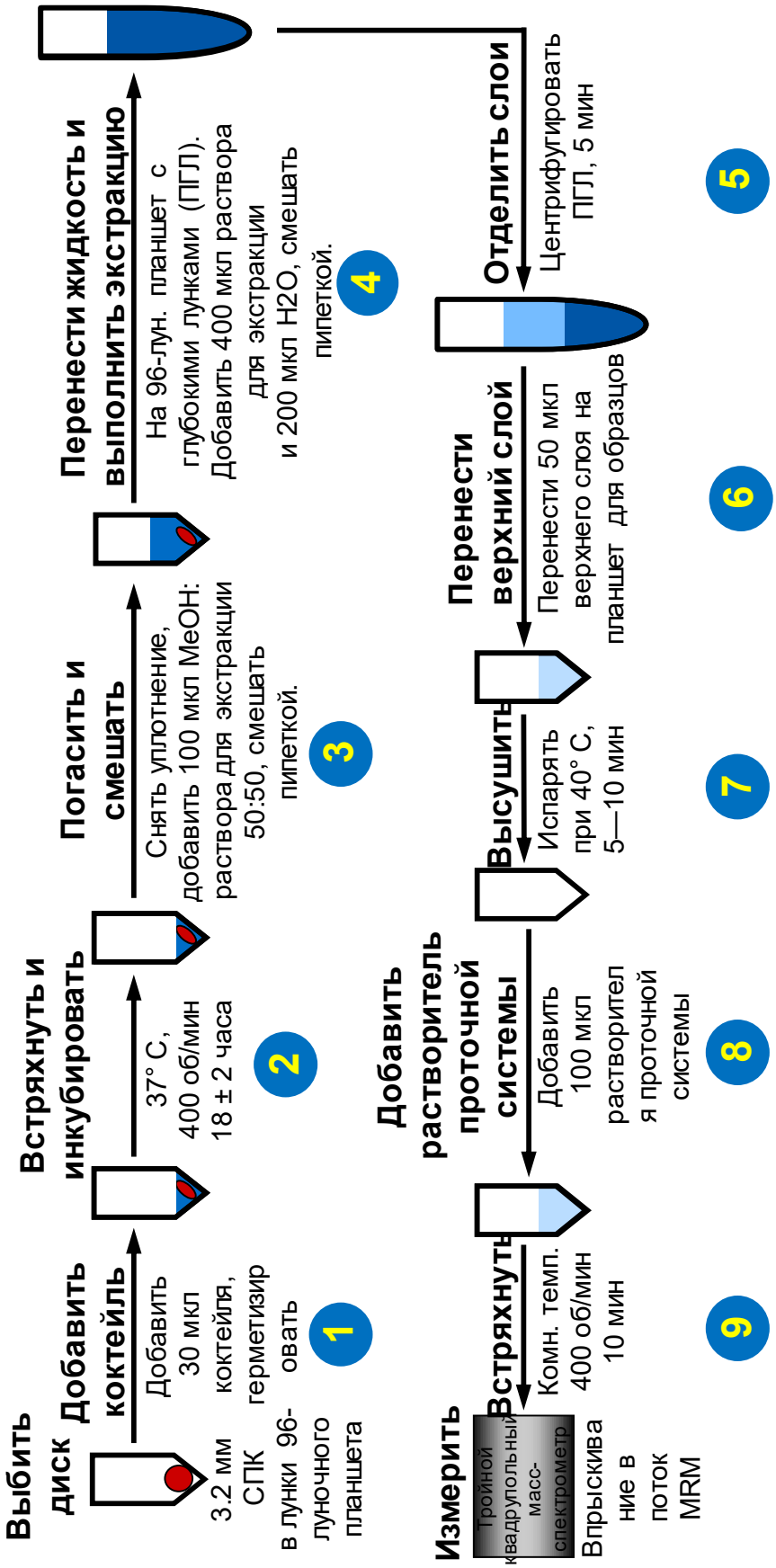
Заявки на патенты AU2014317969A1, CA2922249A1, CN105636606A, EP3041499A4, IN201617009513A, JP2016529910A, KR1020160050066A, US20160298166A1 и заявки на патенты AU2014233084A1, CA2906839A1, CN105247068A, EP2971052A4, JP2016522677A, TW201525142A, US20140274798A1, US20160298169A1.

Заявки на патенты CN107109462A, EP3189155A4, JP2017526923A и патент США 9575064.

Последний пересмотр: октябрь 2019 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обзор протокола исследования NeoLSD MSMS



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3046-0010

NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution

Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2

Инструкция по применению. Реагенты для 960 анализов.

Изготовитель:
Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ *IN VITRO*

Rx Only

CE

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ

Символ	Название и справочный номер символа	Происхождение символа / название и номер стандарта	Описание
IVD	Медицинское изделие для диагностики *in vitro* № 5.5.1	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает, что медицинское изделие является изделием для диагностики *in vitro*.
LOT	Код партии № 5.1.5	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает код партии, которым изготовитель идентифицировал партию изделия.
PN	№ упаковки	Не применимо	Не применимо
REF	Номер по каталогу № 5.1.6	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает номер медицинского изделия по каталогу изготовителя.
	Использовать до № 5.1.4	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает дату, после истечения которой изделие не должно использоваться.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Температурный диапазон № 5.3.7	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает температурный диапазон, в пределах которого медицинское изделие надежно сохраняется.
	Хранить в темноте	Не применимо	Не применимо
	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов № 5.5.5	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает общее количество тестов *in vitro*, которые могут быть выполнены с использованием реагентов, содержащихся в наборе медицинского изделия для диагностики *in vitro.*
	Обратитесь к инструкции по применению № 5.4.3	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает на необходимость для пользователя ознакомиться с инструкцией по применению.
	Изготовитель № 5.1.1	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает изготовителя медицинского изделия, как это определено в Директивах Европейского союза 90/385/EEC, 93/42/EEC и 98/79/EC.
	Указанное направление должно совпадать с направлением вверх	Международная ассоциация воздушного транспорта (IATA)	Не применимо
	Пригодно для повторного использования	RESY Organization für Wertstoffentsorgung GmbH	Не применимо

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Опасность для здоровья GHS08	Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS), ООН ST/SG/AC.10/30/ред. 7 (2017)	Может вызывать онкологические заболевания
	Восклицательный знак GHS07	Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS), ООН ST/SG/AC.10/30/ред. 7 (2017)	Может вызывать аллергическую реакцию кожи
Rx Only	Не применимо	Не применимо	Внимание! Согласно федеральному законодательству, данное устройство разрешено к продаже только практикующим врачам, имеющим лицензию, или по их предписанию. (применимо только в США и на территориях США).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution
Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2

НАЗНАЧЕНИЕ

Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution) предназначен для применения с целью диагностики *in vitro* вместе с набором для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit) (3044-0010/3044-001U) и аналитическими растворами без дериватизации NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions) (3045-0010) для экстракции сукцинилацетона из образцов крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Для измерения аргинин-янтарной кислоты необходимо использовать раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2.

СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ

Каждая упаковка раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 содержит раствор для проведения 960 анализов.

Дата истечения срока использования невскрытой упаковки указана на внешней этикетке. Хранение следует осуществлять с соблюдением указаний, содержащихся на этикетке.

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution (Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2)	1 пробирка, 2.8 мл	Невскрытый раствор стабилен при температуре от +2 °C до +8 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. После вскрытия раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2 можно использовать в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +8 °C. Хранить в темном месте.

NeoBase является товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Готовый к использованию реагент является разбавленным водным раствором дигидрохлорида гидразина.

ПРИМЕЧАНИЕ. Дигидрохлорид гидразина может вызывать аллергическую реакцию кожи и онкологические заболевания.

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Применять в соответствии с указаниями, содержащимися в листке-вкладыше к набору для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (3044-0010/3044-001U).

После вскрытия раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 можно использовать в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +8 °C. Хранить в темном месте.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностического исследования *in vitro*.

Раствор содержит дигидрохлорид гидразина, который может вызывать аллергическую реакцию кожи и онкологические заболевания.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Дополнительную информацию об этом изделии можно получить в компании PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com

Февраль 2019 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3045-0010

NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions

Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2

Инструкция по применению. Реагенты для 960 анализов.

Изготовитель:
Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ *IN VITRO*

Rx Only

Для применения с целью выявления фенилкетонурии в соответствии с директивой 98/79/EC (Article 9.3, Annex 2, List B)

Для применения с целью выявления других нарушений в соответствии с директивой 98/79/EC (Article 9.1)

CE 0537

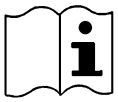
PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ

Символ	Название и справочный номер символа	Происхождение символа / название и номер стандарта	Описание
IVD	Медицинское изделие для диагностики *in vitro* № 5.5.1	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает, что медицинское изделие является изделием для диагностики *in vitro*.
LOT	Код партии № 5.1.5	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает код партии, которым изготовитель идентифицировал партию изделия.
PN	№ упаковки	Не применимо	Не применимо
REF	Номер по каталогу № 5.1.6	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает номер медицинского изделия по каталогу изготовителя.
	Использовать до № 5.1.4	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает дату, после истечения которой изделие не должно использоваться.
	Температурный диапазон № 5.3.7	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает температурный диапазон, в пределах которого медицинское изделие надежно сохраняется.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Символ	Название и справочный номер символа	Происхождение символа / название и номер стандарта	Описание
	Хранить в темноте	Не применимо	Не применимо
	Не допускать попадания солнечного света/воздействия тепла № 5.3.2	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает, что медицинское изделие необходимо защищать от воздействия солнечного света.
	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов № 5.5.5	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает общее количество тестов *in vitro*, которые могут быть выполнены с использованием реагентов, содержащихся в наборе медицинского изделия для диагностики *in vitro.*
	Обратитесь к инструкции по применению № 5.4.3	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает на необходимость для пользователя ознакомиться с инструкцией по применению.
	Изготовитель № 5.1.1	ISO 15223, Изделия медицинские — символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации	Указывает изготовителя медицинского изделия, как это определено в Директивах Европейского союза 90/385/EEC, 93/42/EEC и 98/79/EC.
	Указанное направление должно совпадать с направлением вверх	Международная ассоциация воздушного транспорта (IATA)	Не применимо
	Пригодно для повторного использования	RESY Organization für Wertstoffentsorgung GmbH	Не применимо

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Символ	Название и справочный номер символа	Происхождение символа / название и номер стандарта	Описание
	Опасность для здоровья GHS08	Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS), ООН ST/SG/AC.10/30/ред. 7 (2017)	Вызывает повреждение органов
	Череп и скрещенные кости GHS06	Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS), ООН ST/SG/AC.10/30/ред. 7 (2017)	Токсично при вдыхании
	Пламя GHS02	Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS), ООН ST/SG/AC.10/30/ред. 7 (2017)	Очень легковоспламеняющаяся жидкость и пар
	Восклицательный знак GHS07	Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS), ООН ST/SG/AC.10/30/ред. 7 (2017)	Опасно для здоровья при вдыхании Опасно для здоровья при контакте с кожей Вызывает сильное раздражение глаз
Rx Only	Не применимо	Не применимо	Внимание! Согласно федеральному законодательству, данное устройство разрешено к продаже только практикующим врачам, имеющим лицензию, или по их предписанию. (применимо только в США и на территориях США).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions
Аналитические растворы без дериватизации NeoBase™ 2

НАЗНАЧЕНИЕ

Аналитические растворы без дериватизации NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions) предназначены для применения с целью диагностики *in vitro* вместе с набором для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit) (3044-0010/3044-001U) для экстракции целевых аналитов из образцов крови, высушенных на фильтровальной бумаге, и переноса целевых аналитов в систему тандемной масс-спектрометрии.

СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ

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

Дата истечения срока использования невскрытой упаковки указана на внешней этикетке. Хранение каждого отдельного компонента следует осуществлять с соблюдением указаний, содержащихся на соответствующих этикетках.

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Neo MSMS Flow Solvent (Растворитель проточной системы HEO MC/MC)	1 флакон, 800 мл	Невскрытый растворитель стабилен при температуре от +2 °C до +30 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. После вскрытия растворитель проточной системы сохраняет стабильность в течение 4 недель в обычных лабораторных условиях. Беречь от воздействия тепла и света.

NeoBase является товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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

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

NeoBase 2 Extraction Solution (Экстракционный раствор NeoBase 2)	1 флакон, 360 мл	Невскрытый раствор стабилен при температуре от +2 °C до +30 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона. После вскрытия экстракционный раствор сохраняет стабильность до 4 недель при температуре от +2 °C до +30 °C. Хранить в темноте.

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

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

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Применять в соответствии с указаниями, содержащимися в листке-вкладыше к набору для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (3044-0010/3044-001U).

Одна упаковка аналитических растворов без дериватизации NeoBase 2 (3045-0010) содержит растворители для двух наборов для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (3044-0010/3044-001U).

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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

Утилизируйте экстракционный раствор немедленно после истечения срока годности.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностического исследования *in vitro*.

Растворитель проточной системы HEO MC/MC представляет собой легковоспламеняющееся вещество. Вредно при вдыхании, при контакте с кожей и при проглатывании. Вызывает сильное раздражение глаз. В случае контакта или случайного пролития промойте большим количеством воды и обратитесь за медицинской помощью. Не выливать в канализацию.

Экстракционный раствор NeoBase 2 представляет собой легковоспламеняющееся вещество. Токсично при вдыхании, при контакте с кожей и при проглатывании. Обращаться с особой осторожностью. Использовать только в химическом вытяжном шкафу. Надевать соответствующую защитную спецодежду, перчатки и средства защиты глаз. В случае контакта, при несчастном случае и плохом самочувствии следует немедленно промыть пораженный участок большим количеством воды и сразу же обратиться за медицинской помощью (при возможности показать этикетку). Не выливать в канализацию.

В отношении растворителя проточной системы HEO MC/MC и экстракционного раствора NeoBase 2 необходимо соблюдать требования нормативных актов соответствующей страны/региона по обращению с опасными отходами и их утилизации.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Дополнительную информацию об этом изделии можно получить в компании PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com

Последний пересмотр: февраль 2019 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3044-0010

NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2

Инструкция по применению. Реагенты для 960 анализов.

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Финляндия)
www.perkinelmer.com

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ *IN VITRO*

Для применения с целью выявления фенилкетонурии в соответствии с директивой 98/79/EC (Article 9.3, Annex 2, List B)

Для применения с целью выявления других нарушений в соответствии с директивой 98/79/EC (Article 9.1)

CE 0537

PerkinElmer®

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ



Медицинское изделие для диагностики *in vitro*



Код партии



№ упаковки



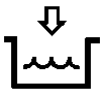
Номер по каталогу



Использовать до



Температурный диапазон



Добавить жидкость



Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов



Обратитесь к инструкции по применению



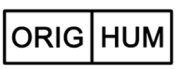
Изготовитель



Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Пригодно для повторного использования



Человеческого происхождения

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ 2
СОДЕРЖАНИЕ 3
НАЗНАЧЕНИЕ 5
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 7
Нарушения метаболизма аминокислот (АК) 9
Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК) 9
Нарушения, сопровождающиеся органическими ацидуриями (ОА) 10
Нарушение метаболизма пуринов 10
Пероксисомальные нарушения 10
СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА 10
КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА 13
МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА 16
ПРОМЫВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ АППАРАТА 17
ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ 18
Стабильность образцов 18
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ 20
ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА 21
Стабильность компонентов после вскрытия упаковки 21
Подготовка реагентов 22
Процедура анализа 23
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТИКЕТОК СО ШТРИХКОДАМИ 24
ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ 25
ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ 26
Контроль качества 27
ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ 27
ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА 29
Точность 30
Линейность 49
Аналитическая чувствительность 51
Мешающее влияние 52
Занос 59
Унос 59
Воспроизводимость 59
Сравнение методов, первое исследование 61
Сравнение методов, второе исследование 62
Регистрация результатов 63
ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ 64
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СКРИНИНГА 67
ГАРАНТИЯ 73
ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ 74
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 80

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit
Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2 предназначен для количественного определения и анализа концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов (табл. 1) с помощью тандемного масс-спектрометра в образцах крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге. Количественный анализ этих аналитов и соотношений между ними проводится с целью определения профилей концентрации этих веществ, что может быть полезным при скрининге новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.

Таблица 1. Вещества, определяемые с помощью набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2.

НАЗВАНИЕ ОПРЕДЕЛЯЕМОГО ВЕЩЕСТВА	СОКРАЩЕННОЕ НАЗВАНИЕ
Аминокислоты	
Аланин	Ala
Аргинин	Arg
Аргинин-янтарная кислота[1]	Asa
Цитруллин	Cit
Глутамин/лизин[2]	Gln\Lys
Глутаминовая кислота	Glu
Глицин	Gly
Лейцин/изолейцин/гидроксипролин[2]	Leu\Ile\Pro-OH
Метионин	Met
Орнитин	Orn
Фенилаланин	Phe
Пролин	Pro
Тирозин	Tyr
Валин	Val
Карнитины	
Свободный карнитин	C0
Ацетилкарнитин	C2
Пропионилкарнитин	C3
Малонилкарнитин/3-гидрокси-бутирилкарнитин[2]	C3DC\C4OH
Бутирилкарнитин	C4
Метилмалонил/3-гидрокси-изовалерилкарнитин2	C4DC/C5OH

[1] Для измерения аргинин-янтарной кислоты и сукцинилацетона необходимо использовать раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (3046-0010).
[2] Аналиты, указанные в этих строках, являются либо изомерами, либо изобарами, и различить их в рамках тандемного масс-спектрометрического эксперимента невозможно.

NeoBase является товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 1 (продолжение). Аналиты, измеряемые с помощью набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2.

Изовалерилкарнитин	C5
Тиглилкарнитин	C5:1
Глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитин[2]	C5DC\C6OH
Гексаноилкарнитин	C6
Адипилкарнитин	C6DC
Октаноилкарнитин	C8
Октеноилкарнитин	C8:1
Деканоилкарнитин	C10
Декеноилкарнитин	C10:1
Декадиеноилкарнитин	C10:2
Додеканоилкарнитин	C12
Додекеноилкарнитин	C12:1
Тетрадеканоилкарнитин (миристиолкарнитин)	C14
Тетрадекеноилкарнитин	C14:1
Тетрадекадиеноилкарнитин	C14:2
3-гидрокси-тетрадеканоилкарнитин	C14OH
Гексадеканоилкарнитин (пальмитоилкарнитин)	C16
Гексадекеноилкарнитин	C16:1
3-гидрокси-гексадеканоилкарнитин	C16OH
3-гидрокси-гексадекеноилкарнитин\ гептадеканоилкарнитин [2]	C16:1OH\C17
Октадеканоилкарнитин (стероилкарнитин)	C18
Октадекеноилкарнитин (олеилкарнитин)	C18:1
Октадекадиеноилкарнитин (линолеилкарнитин)	C18:2
3-гидрокси-октадеканоилкарнитин	C18OH
3-гидрокси-октадекеноилкарнитин	C18:1OH
3-гидрокси-октадекадиеноилкарнитин	C18:2OH
Эйкозаноилкарнитин (арахидоилкарнитин)	C20
Докозаноилкарнитин (бегеноилкарнитин)	C22
Тетракозаноилкарнитин (лигноцероилкарнитин)	C24
Гексакозаноилкарнитин (церотоилкарнитин)	C26
Кетоны	
Сукцинилацетон [1]	SA
Нуклеозиды	
Аденозин	ADO
2’-деоксиаденозин	D-ADO
Лизофосфолипиды	
C20:0 лизофосфатидилхолин	C20:0-LPC
C22:0 лизофосфатидилхолин	C22:0-LPC
C24:0 лизофосфатидилхолин	C24:0-LPC
C26:0 лизофосфатидилхолин	C26:0-LPC

[1] Для измерения аргинин-янтарной кислоты и сукцинилацетона необходимо использовать раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (3046-0010).
[2] Аналиты, указанные в этих строках, являются либо изомерами, либо изобарами, и различить их в рамках тандемного масс-спектрометрического эксперимента невозможно.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

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

Для измерения C20-C26-ацилкарнитинов с наибольшей длиной цепи и лизофосфатидилхолинов (LPC) аналогичным образом используются молекулы с наибольшей длиной цепи (C26-ацилкарнитин и C26:0-LPC) и их соответствующие меченые изотопом аналоги в качестве суррогатных контролей и внутренних стандартов. Это связано с тем, что различия в длине цепи в этих группах аналитов с наибольшей длиной цепи относительно малы, поэтому их характеристики при масс-спектрометрическом измерении очень схожи. Из-за структурных сходств и схожего масс-спектра фрагментации в масс-спектрометре внутренний стандарт аргинина ($^{2}H_4$,^{13}C-Arg) также используется в качестве общего суррогатного внутреннего стандарта для измерения аргинина (Arg) и аргинин-янтарной кислоты (Asa), даже если предусмотрены специальные контроли для анализа обоих аналитов.

Установленное соответствие между измеряемыми аналитами из набора и соотносящимися с ними контролями и внутренними стандартами приведено в табл. 2.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 2. Аналиты, измеряемые с помощью набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2, и соответствующие им внутренние стандарты и контроли.

АМИНОКИСЛОТЫ		
Аналит	**Внутренний стандарт**	**Контроль**
Ala	$^{2}H_3$-Ala	Ala
Arg	$^{2}H_4$,^{13}C-Arg	Arg
Asa [1]	$^{2}H_4$,^{13}C-Arg	Asa
Cit	$^{2}H_2$-Cit	Cit
Gln\Lys	$^{13}C_5$-Gln	Gln
Glu	$^{13}C_5$-Gln	Gln
Gly	^{15}N,2-^{13}C-Gly	Gly
Leu\Ile\Pro-OH	$^{2}H_3$-Leu	Leu
Met	$^{2}H_3$-Met	Met
Orn	$^{2}H_6$-Orn	Orn
Phe	$^{13}C_6$-Phe	Phe
Pro	$^{13}C_5$-Pro	Pro
Tyr	$^{13}C_6$-Tyr	Tyr
Val	^{15}N-$^{13}C_5$-Val	Val

[1] Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

КЕТОНЫ		
Аналит	**Внутренний стандарт**	**Контроль**
SA	$^{13}C_5$-MPP [2]	SA

[2] Меченое стабильными изотопами производное соединение сукцинилацетона (SA) 3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) пропановая кислота (MPP).

НУКЛЕОЗИДЫ		
Аналит	**Внутренний стандарт**	**Контроль**
ADO	$^{13}C_5$-ADO	ADO
D-ADO	$^{13}C_5$-dADO	ADO

ЛИЗОФОСФОЛИПИДЫ		
Аналит	**Внутренний стандарт**	**Контроль**
C20:0-LPC	$^{2}H_4$-C26:0-LPC	C26:0-LPC
C22:0-LPC	$^{2}H_4$-C26:0-LPC	C26:0-LPC
C24:0-LPC	$^{2}H_4$-C26:0-LPC	C26:0-LPC
C26:0-LPC	$^{2}H_4$-C26:0-LPC	C26:0-LPC

КАРНИТИНЫ		
Аналит	**Внутренний стандарт**	**Контроль**
C0	$^{2}H_9$-C0	C0
C2	$^{2}H_3$-C2	C2
C3	$^{2}H_3$-C3	C3
C3DC\C4OH	$^{2}H_3$-C4	C4
C4	$^{2}H_3$-C4	C4
C4DC\C5OH	$^{2}H_9$-C5	C5
C5	$^{2}H_9$-C5	C5
C5:1	$^{2}H_9$-C5	C5
C5DC\C6OH	$^{2}H_6$-C5DC	C5DC
C6	$^{2}H_3$-C6	C6
C6DC	$^{2}H_6$-C5DC	C5DC
C8	$^{2}H_3$-C8	C8
C8:1	$^{2}H_3$-C8	C8
C10	$^{2}H_3$-C10	C10
C10:1	$^{2}H_3$-C10	C10
C10:2	$^{2}H_3$-C10	C10
C12	$^{2}H_3$-C12	C12
C12:1	$^{2}H_3$-C12	C12
C14	$^{2}H_3$-C14	C14
C14:1	$^{2}H_3$-C14	C14
C14:2	$^{2}H_3$-C14	C14
C14OH	$^{2}H_3$-C14	C14
C16	$^{2}H_3$-C16	C16
C16:1	$^{2}H_3$-C16	C16
C16OH	$^{2}H_3$-C16	C16
C16:1OH\C17	$^{2}H_3$-C16	C16
C18	$^{2}H_3$-C18	C18
C18:1	$^{2}H_3$-C18	C18
C18:2	$^{2}H_3$-C18	C18
C18OH	$^{2}H_3$-C18	C18
C18:1OH	$^{2}H_3$-C18	C18
C18:2OH	$^{2}H_3$-C18	C18
C20	$^{2}H_3$-C26	C26
C22	$^{2}H_3$-C26	C26
C24	$^{2}H_3$-C26	C26
C26	$^{2}H_3$-C26	C26

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нарушения метаболизма аминокислот (АК)

При аминоацидопатиях имеет место отсутствие или сниженная активность ферментов, необходимых для метаболизма определенных аминокислот. В результате чего в организме новорожденного ребенка повышается концентрация аминокислот и альтернативных метаболитов (например, сукцинилацетона) [11,12]. Повышение содержания этих веществ оказывает серьезное негативное воздействие на здоровье младенца и может стать даже причиной его смерти. Ниже приведены некоторые примеры наиболее распространенных аминоацидопатий.

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

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

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

печеночная недостаточность, энцефалопатия, осложнения со стороны сердца и глаз, вплоть до нарушения развития мышц общего характера. Многие из этих клинических симптомов могут приводить к летальному исходу [1–10].

Нарушения, сопровождающиеся органическими ацидуриями (ОА)

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

Нарушение метаболизма пуринов

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

Пероксисомальные нарушения

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

СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА

Измерение концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов с использованием набора NeoBase 2 включает в себя этап экстракции аналитов из высушенных пятен крови раствором, содержащим меченые стабильными изотопами внутренние стандарты, и этап анализа с использованием системы тандемной масс-спектрометрии (MSMS) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) (рис. 1). Результат, получаемый по каждому аналиту, соотнесенный с его внутренним стандартом, пропорционален концентрации аналита.

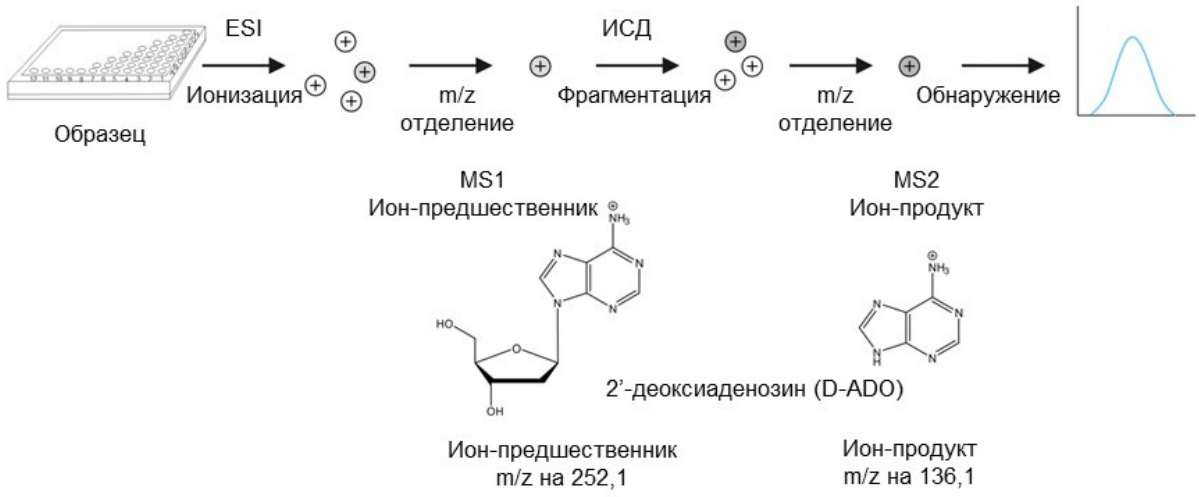
Масс-спектрометрическая система состоит из системы доставки образцов, которая связана с устройством для ионизации электроспреем (ESI) и трехквадрупольного масс-спектрометра. Регистрация и обработка данных осуществляется пакетом программ, входящим в состав системы.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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

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

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



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

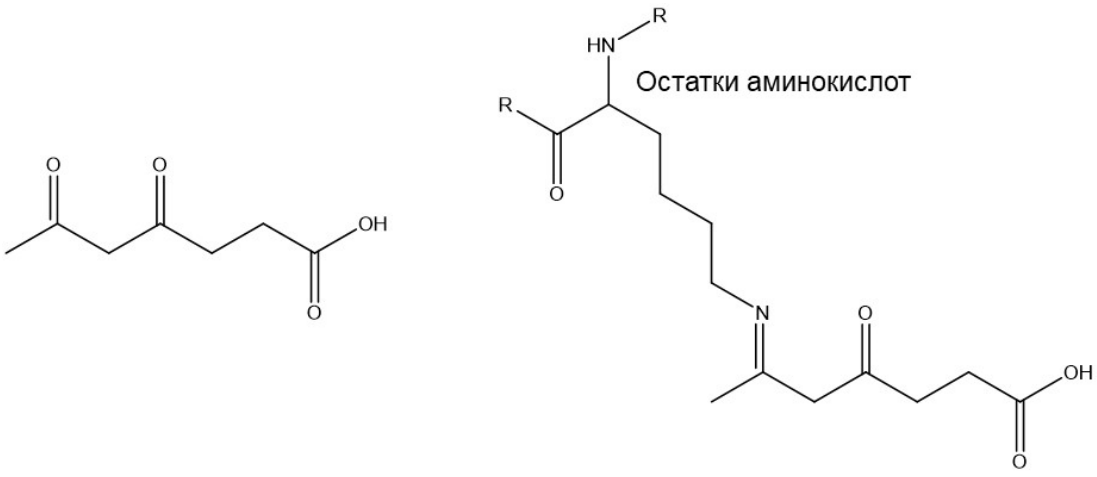
SA является реакционно-способным дикетоном (рис. 2). В силу чего данный аналит имеет склонность к вступлению в реакцию с аминогруппами аминокислотных остатков имеющихся в крови пептидов и белков. Поэтому, как правило, SA присутствует в образце в связанном с белками виде (рис. 2). В связи с этим в анализе с использованием набора NeoBase 2 экстрагирование SA осуществляется с помощью

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

гидразина (более сильного основания, чем аминокислотные остатки). В ходе этой реакции взаимодействие SA с белками устраняется и замещается более стабильным взаимодействием с диамином (гидразином). В результате такой реакции образуется высокостабильный продукт типа пиразола, который впоследствии подвергается экстракции с другими веществами, определяемыми в рамках этого анализа. Вследствие этого содержание SA в рамках анализа с использованием системы тандемной масс-спектрометрии (MSMS) определяется как содержание производного соединения, 3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) пропановой кислоты, который обозначается в данном документе сокращением «MPP» (рис. 3). В конечном итоге количественное определение SA производится путем добавления в раствор EWS меченого радиоактивными изотопами аналога MPP в качестве внутреннего стандарта.

Примечание. Помимо SA, раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 используется для измерения аргинин-янтарной кислоты (Asa).

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

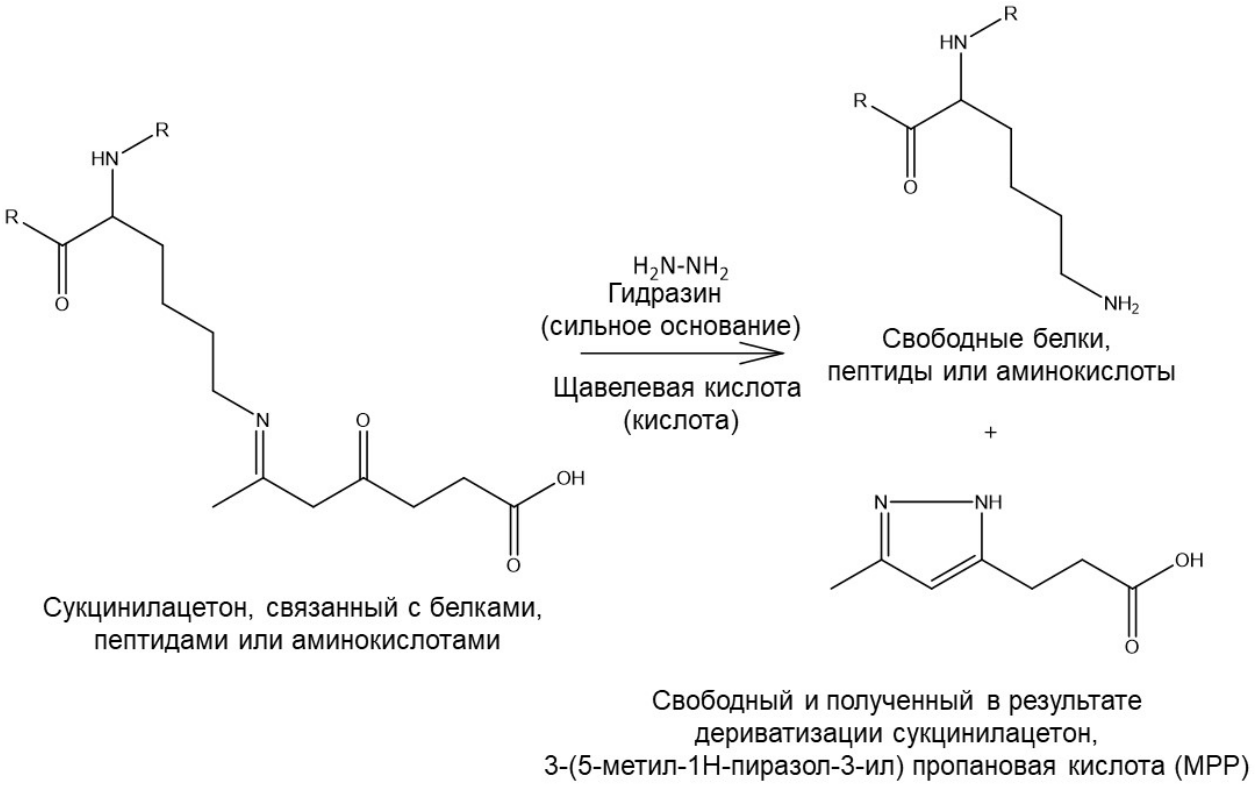


Свободный сукцинилацетон

Сукцинилацетон, связанный с белками, пептидами или аминокислотами

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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



КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

В каждом наборе для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2 содержатся реактивы для проведения 960 анализов. Этот набор предназначен для использования с аналитическими растворами без дериватизации NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions) (3045-0010), состоящими из растворителя проточной системы HEO MC/MC и экстракционного раствора NeoBase™ 2. Для измерения SA и Asa необходимо использовать раствордля определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution) (3046-0010).

Срок хранения нераспечатанного теста указан на внешней этикетке. Хранение каждого отдельного составного элемента набора следует осуществлять с соблюдением указаний, содержащихся на соответствующих ярлыках.

После вскрытия составные элементы набора сохраняют стабильность до 4 недель при условии их использования в соответствии с указаниями, содержащимися в разделе «ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
NeoBase 2 Internal Standards (Внутренние стандарты NeoBase 2)	1 пробирка, обезвоженные	Срок годности при температуре хранения от +2 до +8 °C указан на внешней этикетке. После вскрытия и восстановления внутренние стандарты стабильны в течение 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C, если они хранятся в повторно закрытом оригинальном флаконе.

Точные концентрации внутренних стандартов меченных аминокислотами изотопов, сукцинилацетона, свободных карнитинов, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфатидилхолина, измеренные изготовителем, указаны в сертификате контроля качества для каждой партии, имеющемся в наборе.

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 откалиброван по немеченым эталонным соединениям с известными количественными характеристиками и чистотой. Эталонные соединения взвешивают, растворяют и разбавляют объемно до определенных концентраций.

NeoBase 2 Controls Low, High (Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2) Приблизительные концентрации показаны в табл. 3.	3 кассеты фильтровальной бумаги (Whatman, № 903) содержащие по 3 пятна каждой величины содержания в каждой кассете	Хранить в холодном и защищенном от влаги и света месте в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем. Срок годности при температуре хранения от +2 °C до +8 °C указан на внешней этикетке. После вскрытия контроли можно хранить до 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем, который помещается внутри герметизируемого полиэтиленового пакета с влагопоглотителем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 3. Аналиты в наборе контролей низкого, высокого уровней NeoBase 2 и их приблизительные концентрации (мкмоль/л).

Аналит	Контроль низкого уровня (L)	Контроль высокого уровня (H)
Ala	450	1000
Arg	25.0	140
Asa	3.00	36.0
Cit	40.0	160
Gln	650	1400
Gly	480	1200
Leu	230	900
Met	40.0	200
Orn	160	500
Phe	90.0	300
Pro	250	750
Tyr	150	560
Val	220	500
C0	38.0	150
C2	30.0	90.0
C3	4.70	14.0
C4	0.80	3.00
C5	0.80	3.00
C5DC	0.35	1.70
C6	0.30	1.50
C8	0.60	3.00
C10	0.30	2.00
C12	0.30	1.50
C14	0.35	2.00
C16	2.20	12.0
C18	1.30	4.50
C26	0.60	1,60
SA	2.60	10.0
ADO	1.20	5.00
C26:0-LPC	1.00	3.00

Концентрации и стандартные отклонения контролей, измеренные изготовителем, приведены в сертификате качества, содержащемся в наборе, для каждой определенной партии. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и приемлемый диапазон.

Контроли приготовлены из крови человека со скорректированной концентрацией гемоглобина 17 ± 0.5 г/дл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
Microplate, U-bottomed (Микропланшеты, U-образные)	20 шт.	При температуре от +2 °C до +30 °C до даты, указанной на этикетке.
Adhesive microplate covers (Клеящиеся пленки для микропланшетов)	20 листов	При температуре от +2 °C до +30 °C до даты, указанной на этикетке.
Barcode labels for the plates (Этикетки со штрихкодами для планшетов)	30 шт. (10 отличных штрихкодов, по 3 шт. на каждый)	Примечание: штрихкоды индивидуальны для каждой партии.
Lot-specific quality control certificate (Сертификат контроля качества партии)	1 шт.	

МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 представляет собой часть комплексной системы реактивов и приборов для скрининга новорожденных. Для системы требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов[1].

1. Система скрининга QSight™ MD, масс-спектрометрическая система скрининга TQD или масс-спектрометрическая система скрининга Xevo TQD
2. Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) (произв. № 3045-0010), содержащие растворитель проточной системы HEO MC/MC и экстракционный раствор NeoBase 2
3. Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) (произв. № 3046-0010)
4. Панчер для выбивания из фильтровальной бумаги дисков диаметром 3.2 мм (1/8 дюйма) [напр. Wallac DBS Puncher (произв. № 1296-071), Panthera-Puncher™ 9 (произв. № 2081-0010) или ручной панчер (произв. № 10457593)]
5. Встряхиватель для инкубатора TriNEST™ Incubator Shaker (произв. № 1296-0050) или эквивалент
6. Программное обеспечение MSMS Workstation (произв. № 5002-0540), используемое для расчета результатов в системе скрининга QSight MD

[1] Проверьте доступность у местного дистрибьютора.

QSight, Panthera-Puncher и TriNEST являются товарными знаками PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Кроме того, для системы необходимы:

- Дозатор (30–300 мкл)
- наконечники для пипеток
- пипетки или мерные цилиндры для измерения миллилитровых объемов жидкостей и реагентов
- смеситель для восстановления внутренних стандартов NeoBase 2 (например, лабораторная качалка или встряхиватель)
- ультразвуковая баня с подогревом
- емкости для реагентов
- химический вытяжной шкаф
- фильтровальная бумага, содержащая устройство для сбора проб (бланк), соответствующая применимым местным нормам
- ацетонитрил для ЖХ-МС
- метанол для ЖХ-МС
- Реагентная вода для клинических лабораторий (РВКЛ, согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)) или аналогичная деионизированная вода
- влагопоглощающие пакеты, содержащие приблизительно 2 г силикагеля

ПРОМЫВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ АППАРАТА

Приготовьте растворы для системы скрининга QSight MD (далее — QSight), масс-спектрометрической системы скрининга TQD (далее — TQD) и/или масс-спектрометрической системы скрининга Xevo TQD (далее — Xevo).

Промывка 1 и 2 (QSight), неконцентрированный и концентрированный промывочный раствор (Xevo) и промывочный раствор (TQD): смесь ацетонитрила и воды в соотношении 84 : 16. Метод выборки тандемной масс-спектрометрии включает циклы промывки между каждым образцом. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 500 мл промывочного раствора перед началом анализа. Для всех систем скрининга методом тандемной масс-спектрометрии используется один промывочный раствор.

Промывочный раствор для уплотнений QSight: смесь метанола и воды в соотношении 20 : 80. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 250 мл промывочного раствора для уплотнений перед началом анализа.

Промывочный раствор для уплотнений Xevo: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 10 : 90. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 500 мл промывочного раствора для уплотнений перед началом анализа.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

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

Подходящее время забора образцов необходимо уточнять в местных нормативных документах.

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

Информация, указанная в устройстве для сбора проб, должна быть приведена в полном объеме.

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

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

Стабильность образцов

Известно, что большая часть аминокислот и ацилкарнитинов относительно стабильны, если высушенные образцы крови хранятся при более низких температурах в условиях низкой влажности [29,30]. Хранение образцов в условиях повышенной температуры и влажности увеличивает риски ложноотрицательных результатов скрининга, особенно для аналитов Met, SA, Gln, C0, C2 и C3.

Влияние срока, температуры и влажности во время хранения на концентрации аналитов было изучено на шести пробах сухих пятен крови взрослого человека. Среднее значение, рассчитанное по шести образцам относительно концентрации нулевого дня в дни 1, 5 и 14 в четырех группах при различных условиях , приведено в табл. 4. Результаты представлены для аналитов, чьи внутренние или обогащенные концентрации позволяют выявлять потенциальные тенденции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 4. Влияние срока, температуры и влажности хранения на исследуемые аналиты. Показана средняя стабильность шести образцов в дни 1, 5 и 14 по сравнению с концентрацией нулевого дня, исследуемых в четырех различных условиях.

	+4 °C в герметичном пакете с влагопоглотителем			**+4 °C при условиях окружающей среды**			**+21 °C при условиях окружающей среды (ОВ 25–70%)**			**+35 °C, ОВ 80% при условиях окружающей среды**		
Аналит	**1 день**	**5 дней**	**14 дней**	**1 день**	**5 дней**	**14 дней**	**1 день**	**5 дней**	**14 дней**	**1 день**	**5 дней**	**14 дней**
Ala	-1%	2%	5%	-4%	0.5%	0%	-1%	-2%	-0.5%	-2%	1%	2%
Arg	-1%	3%	6%	-4%	-5%	-1%	0%	1%	-4%	-15%	-31%	-41%
Asa	-4%	-3%	-10%	-5%	-6%	-10%	6%	-3%	-10%	-6%	-9%	-28%
Cit	-5%	1%	3%	-2%	-0.8%	-2%	-0.3%	-4%	-0.5%	-2%	-3%	-2%
Gln\Lys	-0.3%	4%	1%	-2%	3%	-5%	-1%	-0.7%	-8%	-18%	-53%	-79%
Gly	-2%	2%	6%	-3%	-0.1%	-2%	-3%	-5%	-2%	-7%	-8%	-12%
Leu\Ile\Pro-OH	-1%	2%	4%	-3%	0.7%	-1%	-0.5%	-2%	-2%	-2%	-3%	-6%
Met	-1%	2%	3%	-4%	-2%	-6%	-2%	-5%	-8%	-24%	-47%	-69%
Orn	-0.2%	2%	6%	-1%	1%	0.3%	-0.3%	-5%	-4%	-0.8%	-3%	-7%
Phe	-1%	1%	3%	-3%	0.8%	-2%	-1%	-2%	-2%	-4%	-8%	-14%
Pro	-2%	1%	9%	-4%	0.4%	3%	-2%	-3%	5%	-3%	-1%	4%
Tyr	-2%	2%	7%	-3%	1%	3%	-2%	-2%	3%	-4%	-7%	-10%
Val	-2%	2%	9%	-3%	2%	4%	-1%	-3%	4%	-2%	-1%	3%
C0	-2%	4%	2%	-3%	2%	-2%	0.4%	2%	2%	12%	36%	53%
C2	-3%	2%	6%	-7%	1%	-0.1%	-2%	-6%	-6%	-20%	-50%	-79%
C3	-3%	-1%	5%	-4%	2%	-3%	-4%	-1%	-2%	-14%	-34%	-60%
C4	-1%	3%	7%	1%	0.9%	9%	6%	-1%	3%	-7%	-15%	-34%
C4DC\C5OH	-2%	1%	-0.1%	-5%	3%	-5%	-2%	-2%	-4%	-5%	-11%	-26%
C5	1%	5%	9%	-0.4%	4%	5%	3%	3%	7%	0.9%	2%	-1%
C5DC\C6OH	0%	7%	7%	-2%	-0.2%	7%	3%	2%	4%	-1%	-5%	-20%
C6	-2%	3%	2%	-0.6%	2%	3%	5%	2%	4%	-6%	-13%	-30%
C8	2%	2%	4%	0.7%	0.6%	5%	5%	1%	0.3%	-2%	-0.2%	-8%
C10	1%	3%	5%	2%	2%	4%	4%	2%	0.9%	-2%	1%	-5%
C12	0.6%	0.1%	6%	-0.1%	2%	2%	3%	1%	1%	-3%	2%	-3%
C14	3%	2%	7%	-0.2%	2%	5%	6%	3%	4%	-0.3%	2%	-1%
C16	-0.3%	5%	8%	-2%	4%	1%	-0.9%	-1%	3%	-3.0%	-4%	-9%
C18	-0.7%	2%	4%	-5%	2%	-1%	-2%	-3%	0.1%	-4%	-7%	-13%
C18:1	-2%	1%	2%	-6%	0.6%	-5%	-4%	-5%	-4%	-8%	-12%	-20%
C18:2	-3%	0.8%	2%	-6%	1%	-7%	-5%	-3%	-5%	-12%	-14%	-24%
C26	0.5%	2%	0.7%	-0.7%	-0.4%	-6%	1%	-3%	-0.6%	-1%	-4%	-8%
SA	2%	4%	11%	-4%	-20%	-41%	-2%	-14%	-22%	-46%	-67%	-75%
ADO	-0.9%	1.6%	4%	-0.7%	4%	1%	4%	-1%	3%	59%	250%	490%
C26:0-LPC	0.6%	2.9%	-2%	-2%	-4%	-8%	-1%	-6%	-10%	-13%	-19%	-15%

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностического исследования *in vitro*.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Все оборудование, используемое в тесте, должно обслуживаться только квалифицированными специалистами.

Данный набор содержит контрольные пробы, полученные из крови человека. Человеческая кровь была проверена методами, одобренными FDA, или аналогичными на наличие поверхностного антигена гепатита B, антител к гепатиту C и ВИЧ I и II типов с отрицательным результатом анализа. Тем не менее, должны соблюдаться все необходимые меры предосторожности при работе с продуктами переработки крови. С ними можно ознакомиться в публикации министерства здравоохранения США «Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories» (Биозащита в микробиологических и биомедицинских лабораториях) или других местных или национальных нормативных документах.

Обращайтесь со всеми образцами крови пациентов как с потенциально инфицированными.

В отношении растворителя проточной системы HEO MC/MC[2] и экстракционного раствора NeoBase 2[2] необходимо соблюдать требования нормативных актов по обращению с реагентами соответствующей страны / соответствующего региона. Следует надевать соответствующие средства защиты глаз, спецодежду и перчатки, обладающие стойкостью к исследуемым веществам. Используйте химический вытяжной шкаф во время работы с растворителями и убедитесь, что отработанные выхлопные газы масс-спектрометрической системы отводятся должным образом согласно инструкциям производителя прибора. Кроме того, в лаборатории должна быть предусмотрена подходящая вентиляция. Запрещается допускать попадание отработанных газов из систем масс-спектрометрии прямо в рабочее помещение.

Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2[3] содержит дигидрохлорид гидразина, который может вызывать аллергическую реакцию кожи и онкологические заболевания.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

Из-за потенциальной нестабильности некоторых аналитов в крови (например, SA) при повышенных значениях температуры и влажности высушенные образцы должны храниться в условиях низкой влажности (например, в запечатанном полиэтиленовом пакете с влагопоглотителем).

---

[2] Поставляется в виде отдельного комплекта аналитических растворов без дериватизации NeoBase 2 (произв. № 3045-0010). См. раздел «МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА».

[3] Поставляется в виде отдельного комплекта раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (произв. № 3046-0010). См. раздел «МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Более подробную информацию об эксплуатации и обслуживании масс-спектрометра см. в руководстве пользователя системы скрининга методом тандемной масс-спектрометрии.

Стабильность компонентов после вскрытия упаковки

Внутренние стандарты NeoBase 2

После вскрытия и восстановления внутренние стандарты NeoBase 2 стабильны в течение 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C, если они хранятся в повторно закрытом оригинальном флаконе.

Примечание: используйте восстановленные внутренние стандарты NeoBase 2 сразу же для приготовления рабочего экстракционного раствора (EWS).

Рабочий экстракционный раствор (EWS)

После приготовления раствор EWS можно использовать в течение 2 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +8 °C в защищенном от света месте. Когда раствор EWS не используется, храните его в защищенном от света стеклянном лабораторном флаконе с плотно закрытой закручивающейся крышкой при температуре от +2 °C до +8 °C.

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2

После вскрытия контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 можно хранить до 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем, который помещается внутри герметизируемого полиэтиленового пакета с влагопоглотителем.

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 можно предварительно выбить в лунки микропланшета за 2 часа до добавления рабочего экстракционного раствора (EWS). После добавления раствора EWS в лунки с выбитыми дисками образцов и контролей полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в автоматическом пробоотборнике системы тандемной масс-спектрометрии в течение 35 часов в случае систем QSight и Xevo и в течение 31 часа при температуре окружающей среды в случае системы TQD до проведения анализа.

Растворитель проточной системы HEO MC/MC

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

Экстракционный раствор NeoBase 2

После вскрытия упаковки экстракционный раствор NeoBase 2 может быть использован в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +30 °C в темном месте. Во время процедуры анализа экстракционный раствор

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NeoBase 2 можно держать на свету, однако его следует вернуть на хранение в темное место после завершения процедуры.

Утилизируйте экстракционный раствор немедленно после истечения срока годности.

Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2

После вскрытия раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 можно использовать в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +8 °C. Хранить в темном месте.

Подготовка реагентов

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

   a) Перед использованием необходимо убедиться, что температура внутренних стандартов NeoBase 2, экстракционного раствора NeoBase 2 и раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 была доведена до комнатной (от +19 °C до +25 °C).

   b) Добавить во флакон с внутренними стандартами NeoBase 2 1.4 мл экстракционного раствора NeoBase 2 и плотно закрутить крышку. Тщательно перемешивать флакон в горизонтальном положении в течение 60–70 минут, а затем обрабатывать в ультразвуковой ванне в течение 3 минут при температуре +35 °C.

   c) Примечание: в случае анализа на SA и Asa раствор EWS готовится следующим образом.

      Перенести 126 мл экстракционного раствора NeoBase 2 в измерительный цилиндр и вылить в стеклянный лабораторный флакон объемом 250 мл с закручивающейся крышкой. Пипетировать 2.6 мл раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase™ 2 и 1.3 мл восстановленных внутренних стандартов NeoBase 2 в стеклянный лабораторный флакон, содержащий экстракционный раствор NeoBase 2. Тщательно смешать раствор, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

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

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

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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

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

f) Перед использованием доведите раствор EWS до комнатной температуры (от +19 °C до +25 °C) и тщательно перемешайте. Не допускайте контакта раствора с закручивающейся крышкой. После использования незамедлительно охладите контейнер с раствором EWS до температуры от +2 °C до +8 °C.

2. Убедитесь в том, что температура упаковки контролей низкого, высокого уровней NeoBase 2 была доведена до комнатной (от +19 °C до +25 °C) за 30 минут до вскрытия упаковки.

Процедура анализа

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

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

Рисунок 4. Рекомендуемая карта заполнения планшета.

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

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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

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

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

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

6. Инкубировать в течение 60 минут при комнатной температуре между этапом переноса и первым количественным определением, чтобы обеспечить полную дериватизацию экстрагированного сукцинилацетона. Во время этого этапа можно производить ежедневное техническое обслуживание и настройку прибора.

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

7. Поместить накрытый планшет в автоматический пробоотборник.

   Примечание: полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в автоматическом пробоотборнике системы тандемной масс-спектрометрии в течение 35 часов в случае систем QSight и Xevo и в течение 31 часа при температуре окружающей среды в случае системы TQD до проведения анализа.

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

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

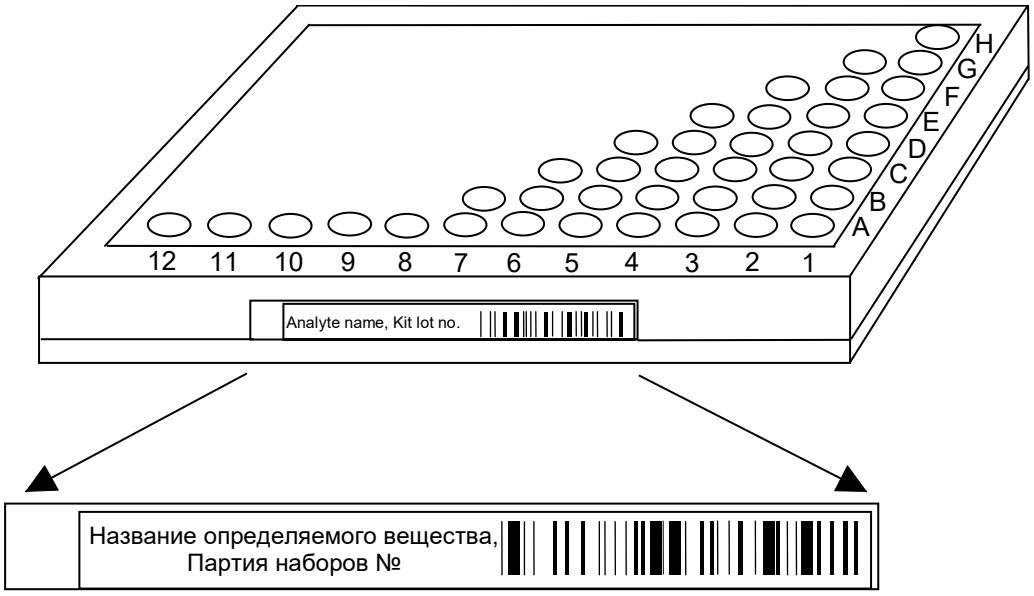
9. Утилизировать планшет после использования в соответствии с местными правилами.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТИКЕТОК СО ШТРИХКОДАМИ

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рисунок 5.



ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ

1. Для успешного применения набора необходимо тщательно изучить вкладыш из упаковки и руководство пользователя системы скрининга методом тандемной масс-спектрометрии. Внутренние стандарты NeoBase 2 и контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2, поставляемые в этом наборе, предназначены для комплексного использования, как указано в сертификате контроля качества. Не смешивайте идентичные реагенты из разных партий. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.

2. До проведения анализа квалифицированный персонал PerkinElmer должен подготовить необходимые приборы и выбрать подходящий метод.

3. Следует использовать точные концентрации, которые указаны в сертификате контроля качества для каждой партии внутренних стандартов NeoBase 2.

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

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

6. Результаты анализа с применением набора NeoBase 2 были проверены при условии использования специальных микропланшетов и покровных пленок для планшетов из набора. Запрещалось использовать другие изделия. В ходе анализа необходимо соблюдать осторожность при использовании посуды и инструментов из пластмассы. Пластификаторы могут выщелачиваться в экстрагированный образец. Если используется пластиковая посуда и инструменты, не поставляемые в комплекте (например, наконечники пипеток и пробирки Falcon), убедитесь, что изделия совместимы с ацетонитрилом и метанолом и не мешают анализу NeoBase 2.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

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

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

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

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

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

12. Параметры промывки системы TQD: 2 × 100 мкл промывочного раствора для шприцев, а затем 2 × 100 мкл промывочного раствора для промывочных портов системы.

13. Параметры промывки системы Xevo: 500 мкл неконцентрированного и 100 мкл концентрированного промывочного раствора, при этом выводы трубок с фильтрами для обоих промывочных растворов должны находиться в одном флаконе для промывочного раствора. Промывочный раствор для уплотнений в системе Xevo должен соответствовать инструкциям производителя.

14. Параметры температуры для автоматического пробоотборника в системе QSight составляют +20 °C, а в системе Xevo — +22 °C. Температура автоматического пробоотборника в системе TQD не контролируется, поэтому ее следует поддерживать на уровне комнатной температуры.

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

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концентрации рассчитываются путем сравнения величины интенсивности аналита с величиной интенсивности внутренних стандартов, умноженных на концентрацию внутреннего стандарта и относительный коэффициент (RRF). RRF можно использовать для выравнивания параметров систем тандемной масс-спектрометрии в пределах лаборатории или между лабораториями.

В состав системы скрининга QSight MD входит программное обеспечение Simplicity™ 3Q MD и MSMS Workstation для вычисления величин концентрации отдельных аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов,

Simplicity является товарным знаком компании PerkinElmer, Inc.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

нуклеозидов и лизофосфолипидов, а также программы для расчета величин соотношения их концентраций.

В состав масс-спектрометрических систем скрининга TQD и Xevo входит программное обеспечение (MassLynx/NeoLynx) для вычисления величин концентрации отдельных аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов, а также программы для расчета величин соотношения их концентраций.

Мониторинг кривых TIC

Чтобы удостовериться в бесперебойной работе системы тандемной масс-спектрометрии во время отдельных инъекций образца требуется следить за профилями общей ионной хроматограммы (TIC) и уровнями интенсивности внутренних стандартов на протяжении выполнения анализа. Для этой процедуры ожидаемую форму TIC следует проверять в соответствии с руководством NBS04 [31], а сигнал для внутреннего стандарта должен быть в диапазоне, рекомендованном техническим персоналом PerkinElmer во время установки аппарата или постановки набора. Если форма TIC неприемлема или результаты анализа внутренних стандартов выходят за допустимые пределы, анализ образца в этой лунке следует повторить.

Контроль качества

Анализы контролей пятен крови верхнего и нижнего уровней, входящих в комплект набора, необходимо выполнять двойной серией на каждом планшете (рекомендуемую карту планшета см. на рис. 4). Контрольные образцы должны проверятся таким же образом, как и исследуемые. Средние значения и одно стандартное отклонение (СО) по каждому определяемому веществу в каждом из двух контролей указаны в сертификате контроля качества. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и приемлемый диапазон. Установленное среднее значение должно быть в пределах ±3 стандартных отклонений значений, указанных в сертификате контроля качества. Проверьте согласованность с соответствующими местными и федеральными нормативными документами.

Мы также рекомендуем лабораториям участвовать в программах независимой оценки качества.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 является инструментом скринингового лабораторного анализа и не может использоваться в качестве подтверждающего или пренатального тестирования. Как и в случае других скрининговых анализов in vitro, данные, полученные с использованием этого набора, должны использоваться как дополнение к данным, полученным с использованием других закрепленных в медицинской практике методик, а интерпретацию результатов осуществлять с учетом других клинических данных, имеющихся у врача. Для подтверждения предполагаемых нарушений в профилях концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

нуклеозидов и лизофосфолипидов должна применяться соответствующая диагностическая методика. Пользователи набора должны соблюдать методические и нормативные указания соответствующей страны/региона в отношении дальнейшего ведения ребенка и анализов в рамках подтверждения предполагаемого нарушения.

Недериватизированный анализ MSMS NeoBase 2 не предназначен для скрининга на предмет редких или недавно обнаруженных нарушений процесса обмена веществ, чьи индикативные биохимические маркеры не включены в список в таблице 1.

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

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

Ниже приведены причины неправильного результата:

- образец неравномерно пропитался кровью
- диск пробы вырезан слишком близко к краю пятна крови
- ненадлежащий сбор образцов, например чрезмерное сдавливание места прокола, может вызвать гемолиз или примешивание к образцу тканевой жидкости. Расслоение последовательных капель крови в образце может исказить результаты измерений.
- ненадлежащее высушивание образцов, например нагревание или наложение устройств для сбора образцов в процессе высушивания
- сырость и влага или воздействие прямых солнечных лучей недопустимы для сухих образцов крови Образцы и контроли можно предварительно выбить на микропланшеты за 2 часа до добавления раствора EWS.
- отсутствие элюцирования крови из образца в связи с его повреждением
- загрязнение пятна крови на фильтровальной бумаге, например фекалиями, мочой и питательной смесью [32]
- дезинфицирующие средства, такие как спиртовые тампоны с бензокаином или лидокаином для обезболивания, используемые для вытирания пятки новорожденного при отборе образца, могут мешать анализу аналитов (см. раздел «ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА. Мешающее влияние»). Кроме того, избегайте использования других дезинфицирующих средств (например, гексахлорфена или повидон-йода или эквивалентных имеющихся в продаже продуктов) [28]
- на интерпретацию полученных значений могут влиять такие переменные, как гематокрит, недоношенность, преждевременные роды, заболевания матери, лекарственные средства и полное парентеральное питание [31,33]. В концентрациях аминокислот, ацилкарнитинов и свободных карнитинов отмечаются возрастные вариации [34–36].

См. также раздел «ПРИМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО МЕТОДИКИ» и «ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА. Мешающее влияние».

- Было обнаружено, что общий гемоглобин выше 217 г/л оказывает негативное влияние на анализ путем снижения измеряемой концентрации C26:0-LPC. Это

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на Х-АЛД. Полную информацию о таком влиянии см. в разделе «Влияющие факторы».

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА[4]

С помощью набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 можно производить количественное определение 57 аналитов. Однако аналитические характеристики 27 аналитов были определены и указаны в соответствии с характеристиками очень близкого общего суррогата этих аналитов. Вещества, указанные в таблице 5 как общие суррогаты, являются фактически существующими аналитами, аналитические характеристики которых были определены, и делается допущение, что они являются репрезентативными для той или иной характеристики всех аналогов аналитов, входящих в соответствующую группу. Поскольку внутренний стандарт аргинина ($^{2}H_4$,^{13}C-Arg) также используется в качестве общего суррогатного внутреннего стандарта для измерения Asa, аналитические характеристики Asa были определены с использованием этого общего суррогатного внутреннего стандарта для количественного определения.

Таблица 5. Аналоги аналитов NeoBase 2 и их общие суррогаты.

Аналоги аналитов NeoBase 2	Общий суррогат NeoBase 2
Glu	Gln
C3DC\C4OH	C4
C5:1, C4DC\C5OH	C5
C6DC	C5DC
C8:1	C8
C10:1, C10:2	C10
C12:1	C12
C14:1, C14:2, C14OH	C14
C16:1, C16OH, C16:1OH\C17	C16
C18:1, C18:2, C18OH, C18:1OH, C18:2OH	C18
C20, C22, C24	C26
D-ADO	ADO
C20:0-LPC, C22:0-LPC, C24:0-LPC	C26:0-LPC

Технические характеристики аналитического метода для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 были продемонстрированы с использованием трех систем скрининга методом тандемной масс-спектрометрии: система скрининга QSight 210 MD (произв. № BC004945, здесь упоминается как QSight), масс-спектрометрическая система скрининга TQD (произв. № 1445-006, здесь упоминается как TQD) или масс-спектрометрическая система скрининга Xevo TQD (произв. № 1445-0090, здесь упоминается как Xevo).

Два протокола анализа NeoBase 2 (с дериватизацией сукцинилацетона (SA) или без нее) были оценены на основании Руководства Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) EP15-A3 [37]. Относительная разница всех аналитов, кроме Asa,

[4] Исследования проводились в компании Wallac Oy, Турку (Финляндия), и компании PerkinElmer, Inc., Уолтем, Массачусетс (США).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

составляла менее 13%. Измерения Asa значительно отличаются (33%) между двумя протоколами анализа. Поэтому для измерения SA и Asa необходимо использовать раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (3046-0010).

Следующие исследования были проведены с дериватизацией сукцинилацетона.

Точность

Точность была определена в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP05-A3 [38]. Сходимость и отклонения в пределах лаборатории для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 основаны на 80 определениях: в течение 20 рабочих дней измеряли 40 планшетов, в каждом из которых имелось 2 повтора на образец. Образцы измеряли в трех системах скрининга методом тандемной масс-спектрометрии, QSight, TQD и Xevo.

Отклонения между партиями основаны на 75 определениях: в течение пяти рабочих дней измеряли 15 планшетов, в каждом из которых имелось 5 повторов на образец. Использовали одну систему TQD.

Отклонения между аппаратами основаны на 50 определениях, выполненных с помощью каждой из трех систем скрининга методом тандемной масс-спектрометрии: в течение 5 рабочих дней измеряли 10 планшетов в двух системах QSight, 10 планшетов в двух системах TQD и 10 планшетов в двух системах Xevo, в каждом из планшетов имелось 5 повторов на образец. Результаты представлены в таблицах 6, 7 и 8.

Таблица 6. Сходимость, отклонения в пределах лаборатории, между партиями, между аппаратами и общий разброс, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы QSight.

Ala

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	161	11	6.5	17	9.8	4.1	2.8	19	12	26	16
2	361	21	5.5	27	7.1	6.2	1.8	17	4.6	32	9.0
3	414	24	5.4	30	6.8	4.2	1.0	3.4	0.84	30	7.3
4	518	28	5.3	34	6.3	15	3.1	0.04	0.01	37	7.2
5	2760	132	4.6	158	5.5	82	3.0	59	2.2	188	6.8

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Arg

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	7.5	0.45	6.0	0.62	8.3	0.47	6.8	< 0.01	< 0.01	0.78	10
2	23	1.3	5.7	1.7	7.3	0.11	0.49	< 0.01	< 0.01	1.7	7.6
3	69	3.4	4.9	3.7	5.4	1.7	2.6	< 0.01	< 0.01	4.1	5.9
4	157	5.2	3.3	8.0	5.0	5.2	3.5	1.1	0.67	9.6	6.1
5	1292	45	3.4	60	4.5	39	3.3	19	1.4	74	5.7

Asa[1]

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.31	0.06	29	0.09	43	< 0.01	0.74	0.03	14	0.10	32
2	2.2	0.14	6.7	0.24	11	0.07	3.1	0.10	4.3	0.27	12
3	8.1	0.39	5.0	0.76	9.9	0.44	5.3	0.66	7.8	1.1	14
4	21	0.74	3.6	1.7	8.1	0.95	4.5	1.7	7.8	2.6	12
5	57	2.3	3.8	5.6	9.2	2.1	4.6	5.7	8.7	8.2	14

[1] Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Cit

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	10	1.1	12	1.2	12	0.33	3.0	< 0.01	0.01	1.2	12
2	68	3.3	5.0	4.3	6.5	2.1	3.1	1.2	1.7	5.0	7.3
3	202	10	5.1	11	5.3	5.4	2.7	< 0.01	< 0.01	12	5.9
4	470	27	5.8	29	6.3	11	2.3	10	2.1	33	6.9
5	957	50	5.1	55	5.7	27	3.0	16	1.6	64	6.7

Gln\Lys

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	43	2.8	5.9	3.7	7.8	1.0	2.5	2.9	7.2	4.8	11
2	487	24	4.6	30	5.7	15	3.3	0.02	< 0.01	34	6.9
3	675	35	4.9	43	6.0	3.3	0.52	< 0.01	< 0.01	43	6.4
4	1064	52	4.6	65	5.7	37	3.7	13	1.2	75	7.1
5	2274	94	3.9	136	5.7	20	0.90	0.13	0.01	138	6.1

Gly

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	247	16	6.6	24	9.8	7.9	3.0	3.9	1.6	25	10
2	324	19	6.3	23	7.6	6.6	1.9	4.7	1.5	25	7.6
3	524	32	6.3	41	8.1	6.1	1.1	0.01	< 0.01	42	8.0
4	930	52	5.7	82	8.9	26	2.8	19	2.1	88	9.5
5	2751	128	4.7	197	7.2	77	2.7	30	1.1	214	7.8

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Leu\Ile\Pro-OH

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	58	2.5	4.3	3.2	5.5	0.54	0.87	< 0.01	< 0.01	3.2	5.6
2	202	9.0	4.5	11	5.7	4.7	2.3	< 0.01	< 0.01	12	6.2
3	350	16	4.4	16	4.4	2.7	0.80	< 0.01	< 0.01	16	4.6
4	656	31	4.7	33	4.9	17	2.6	0.03	0.01	37	5.6
5	1121	45	3.9	54	4.7	27	2.5	< 0.01	< 0.01	60	5.4

Met

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	2.2	0.28	18	0.28	18	0.26	8.3	0.21	11	0.43	20
2	51	2.6	5.1	3.1	6.2	1.9	3.7	0.58	1.1	3.7	7.3
3	155	8.2	5.4	9.1	5.9	2.3	1.5	< 0.01	< 0.01	9.4	6.1
4	369	19	5.0	23	6.3	9.8	2.7	4.2	1.1	26	6.9
5	696	26	3.7	37	5.2	14	2.0	0.01	< 0.01	40	5.7

Orn

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	29	1.9	6.7	2.9	10	0.50	1.7	0.89	2.9	3.1	11
2	109	4.1	3.8	7.0	6.4	1.5	1.4	2.0	1.8	7.4	6.8
3	204	10	4.9	12	5.7	2.3	1.2	< 0.01	< 0.01	12	5.8
4	382	14	3.8	17	4.5	9.9	2.7	11	2.7	23	5.9
5	1253	53	4.2	62	4.9	18	1.5	37	2.9	75	5.9

Phe

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	22	1.1	5.1	1.2	5.8	0.43	1.7	< 0.01	< 0.01	1.3	5.8
2	127	4.3	3.4	5.6	4.5	3.5	2.7	1.2	0.94	6.7	5.3
3	340	15	4.5	16	4.8	4.7	1.4	< 0.01	< 0.01	17	5.0
4	778	35	4.5	43	5.5	29	3.8	7.3	0.91	52	6.7
5	1436	39	2.6	65	4.4	17	1.2	23	1.6	71	4.9

Pro

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	40	1.8	4.6	2.2	5.6	0.57	1.4	< 0.01	< 0.01	2.3	5.7
2	178	7.0	3.9	8.1	4.5	4.6	2.6	2.0	1.1	9.5	5.3
3	316	14	4.4	15	4.7	2.6	0.86	< 0.01	< 0.01	16	4.9
4	596	28	4.5	30	4.8	16	2.8	6.9	1.1	34	5.7
5	1437	55	3.7	69	4.7	36	2.6	38	2.7	87	6.0

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Tyr

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	20	1.2	6.3	1.5	7.5	0.52	2.6	< 0.01	< 0.01	1.5	7.7
2	109	4.1	3.9	4.7	4.5	3.6	3.3	1.4	1.3	6.1	5.6
3	264	9.2	3.6	9.2	3.6	4.1	1.6	< 0.01	< 0.01	10	3.8
4	586	21	3.6	26	4.6	15	2.6	2.4	0.39	30	5.1
5	1520	55	3.7	66	4.5	40	2.6	12	0.81	78	5.2

Val

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	55	2.4	4.5	2.8	5.2	0.81	1.3	< 0.01	< 0.01	2.9	5.2
2	205	8.7	4.2	11	5.4	5.6	2.8	3.6	1.8	13	6.4
3	314	15	4.8	15	4.8	4.2	1.4	< 0.01	< 0.01	16	5.1
4	540	27	4.9	29	5.2	15	3.0	10	1.9	34	6.4
5	1161	49	4.1	59	4.9	35	3.2	32	2.7	76	6.5

C0

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	8.4	0.46	5.6	0.54	6.5	0.04	0.47	< 0.01	0.01	0.55	6.5
2	42	1.8	4.4	2.1	5.0	1.5	3.7	1.1	2.6	2.8	6.7
3	89	4.9	5.4	5.4	5.9	1.1	1.2	0.01	0.02	5.5	6.1
4	186	8.3	4.3	11	5.5	6.7	3.7	3.0	1.6	13	6.9
5	1246	55	4.3	75	5.8	31	2.6	28	2.3	86	6.9

C2

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	3.6	0.17	4.8	0.21	5.7	0.09	2.5	< 0.01	< 0.01	0.22	6.3
2	12	0.58	4.7	0.72	5.9	0.47	3.9	0.06	0.47	0.87	7.1
3	18	0.87	4.7	0.91	4.9	0.09	0.49	< 0.01	< 0.01	0.91	5.0
4	30	1.3	4.3	1.5	4.9	0.66	2.2	< 0.01	< 0.01	1.7	5.5
5	331	13	3.8	15	4.5	11	3.3	5.8	1.8	20	5.9

C3

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.44	0.03	6.7	0.04	8.1	0.01	2.9	< 0.01	0.01	0.04	9.1
2	4.5	0.18	3.8	0.27	5.5	0.14	3.2	0.03	0.76	0.30	6.6
3	13	0.73	5.1	0.95	6.6	0.16	1.2	< 0.01	< 0.01	0.96	7.2
4	32	1.6	4.8	2.3	6.8	1.2	4.0	0.36	1.2	2.6	8.3
5	66	2.9	3.9	4.4	6.0	0.74	1.3	0.80	1.2	4.6	6.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C4

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.06	0.01	11	0.01	12	< 0.01	3.5	< 0.01	0.01	0.01	11
2	0.57	0.03	4.9	0.03	5.5	0.02	2.9	< 0.01	0.78	0.04	6.2
3	1.8	0.09	4.8	0.09	4.8	0.01	0.31	< 0.01	< 0.01	0.09	4.8
4	4.2	0.18	4.1	0.20	4.6	0.08	2.0	0.04	0.93	0.22	5.2
5	21	0.82	3.8	1.0	4.7	0.54	2.7	0.15	0.73	1.2	5.6

C5

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.04	0.01	19	0.01	19	< 0.01	2.6	< 0.01	0.01	0.01	17
2	1.0	0.04	4.2	0.06	6.3	0.03	2.8	< 0.01	< 0.01	0.07	6.7
3	3.6	0.17	4.9	0.18	5.2	0.04	1.1	< 0.01	< 0.01	0.19	5.2
4	8.9	0.37	4.2	0.43	4.9	0.31	3.6	< 0.01	< 0.01	0.53	6.0
5	21	0.88	3.6	1.2	5.0	0.36	2.5	0.16	0.64	1.3	6.0

C5DC\C6OH

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	17	0.01	23	< 0.01	9.2	< 0.01	5.5	0.01	25
2	0.44	0.03	7.5	0.03	7.9	0.01	3.1	0.01	1.5	0.04	8.6
3	1.5	0.09	5.9	0.10	6.2	0.02	1.1	< 0.01	< 0.01	0.10	6.3
4	3.8	0.22	5.7	0.24	6.2	0.07	1.9	0.07	1.7	0.26	6.7
5	36	1.6	4.5	2.1	5.7	1.1	3.1	0.66	1.8	2.4	6.8

C6

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	0.01	43	0.01	47	< 0.01	15	< 0.01	0.01	0.01	51
2	0.38	0.02	4.4	0.02	6.0	0.01	2.4	< 0.01	< 0.01	0.02	6.4
3	1.4	0.07	5.0	0.07	5.0	0.03	1.8	0.01	0.59	0.07	5.3
4	3.4	0.16	4.7	0.17	4.9	0.10	3.1	< 0.01	< 0.01	0.20	5.8
5	23	0.96	4.1	1.2	5.0	0.73	3.3	0.22	0.92	1.4	6.1

C8

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	25	0.01	26	< 0.01	0.99	< 0.01	8.0	0.01	23
2	2.0	0.10	4.8	0.12	6.0	0.08	3.8	< 0.01	< 0.01	0.14	7.1
3	7.5	0.35	4.7	0.37	4.9	0.12	1.6	< 0.01	< 0.01	0.39	5.2
4	18	0.86	4.6	0.99	5.3	0.64	3.6	0.10	0.55	1.2	6.4
5	35	1.3	3.5	1.6	4.4	0.44	1.3	0.56	1.6	1.7	5.0

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C10

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	36	0.01	39	< 0.01	13	< 0.01	0.01	0.01	44
2	0.46	0.02	5.5	0.03	6.8	0.01	2.4	< 0.01	< 0.01	0.03	7.2
3	1.6	0.09	5.8	0.11	7.1	0.02	1.2	< 0.01	< 0.01	0.11	7.1
4	3.9	0.24	6.2	0.29	7.7	0.11	2.9	0.04	1.1	0.32	8.2
5	21	0.94	4.5	1.4	6.5	0.72	3.6	0.26	1.2	1.6	7.5

C12

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	0.01	31	0.01	31	< 0.01	5.2	< 0.01	0.03	0.01	33
2	0.49	0.02	5.1	0.03	6.4	0.02	3.4	< 0.01	< 0.01	0.04	7.2
3	1.8	0.10	5.8	0.10	5.8	0.01	0.76	< 0.01	< 0.01	0.10	5.8
4	4.3	0.25	5.8	0.26	6.0	0.16	3.7	< 0.01	< 0.01	0.30	7.0
5	20	0.92	4.6	0.99	5.0	0.49	2.4	< 0.01	< 0.01	1.1	5.6

C14

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.05	< 0.01	9.0	0.01	10	< 0.01	3.5	< 0.01	0.02	0.01	11
2	0.56	0.03	5.1	0.03	6.0	0.01	1.6	0.01	1.9	0.04	6.4
3	1.8	0.09	5.0	0.09	5.0	0.03	1.6	< 0.01	< 0.01	0.09	5.3
4	4.3	0.24	5.7	0.25	5.8	0.12	2.8	0.09	1.9	0.29	6.8
5	19	0.87	4.4	0.99	5.0	0.43	2.3	0.51	2.6	1.2	6.2

C16

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.99	0.05	5.1	0.06	5.8	0.02	2.3	< 0.01	< 0.01	0.06	6.1
2	3.6	0.16	4.4	0.20	5.7	0.13	3.6	< 0.01	< 0.01	0.24	6.6
3	11	0.52	5.0	0.66	6.4	0.07	0.62	< 0.01	< 0.01	0.67	6.3
4	24	1.2	5.2	1.5	6.3	0.35	1.5	< 0.01	< 0.01	1.5	6.4
5	58	2.2	3.9	3.2	5.6	1.3	2.2	1.1	1.8	3.6	6.2

C18

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.49	0.03	5.5	0.03	5.9	0.01	2.0	< 0.01	0.01	0.03	6.2
2	1.2	0.06	4.5	0.08	6.1	0.03	2.7	0.01	1.1	0.09	6.9
3	2.9	0.15	4.9	0.15	5.1	0.03	1.0	< 0.01	< 0.01	0.16	5.4
4	6.2	0.28	4.4	0.34	5.3	0.03	0.58	< 0.01	< 0.01	0.34	5.5
5	37	1.3	3.3	1.5	4.0	0.79	2.2	0.68	1.8	1.9	5.0

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C26

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	< 0.01	5.5	< 0.01	9.3	< 0.01	1.9	< 0.01	0.01	< 0.01	9.4
2	0.20	0.01	5.0	0.01	5.7	0.01	3.6	< 0.01	1.4	0.01	6.9
3	0.68	0.03	4.0	0.04	4.9	0.01	2.4	0.02	2.2	0.04	6.1
4	1.8	0.06	3.2	0.09	4.8	0.05	3.5	0.06	2.9	0.12	6.7
5	3.5	0.11	2.8	0.21	5.5	0.08	2.6	0.10	2.6	0.24	6.9

SA

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.39	0.04	17	0.05	19	0.01	2.1	< 0.01	0.02	0.05	13
2	3.5	0.20	6.3	0.25	7.9	0.09	2.4	< 0.01	0.01	0.27	7.7
3	13	0.62	5.4	1.0	8.6	0.22	1.6	< 0.01	< 0.01	1.0	8.1
4	35	1.3	4.0	2.6	7.8	0.77	2.2	0.01	0.04	2.7	7.8
5	85	5.4	5.6	8.4	8.7	1.7	3.1	< 0.01	< 0.01	8.6	10

ADO

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.13	0.02	19	0.02	20	< 0.01	2.1	< 0.01	0.02	0.02	17
2	1.4	0.07	5.1	0.10	6.8	0.02	1.3	< 0.01	< 0.01	0.10	7.1
3	5.7	0.20	3.5	0.22	3.8	0.07	1.2	< 0.01	< 0.01	0.23	4.0
4	15	0.50	3.2	0.58	3.7	0.23	1.6	0.04	0.28	0.62	4.1
5	30	0.81	2.6	1.2	3.8	0.43	1.5	0.35	1.2	1.3	4.3

C26:0-LPC

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.26	0.04	16	0.06	23	0.01	4.5	< 0.01	0.01	0.06	23
2	0.78	0.08	10	0.10	12	0.01	1.1	< 0.01	< 0.01	0.10	12
3	1.5	0.11	7.1	0.11	7.7	0.01	0.47	< 0.01	< 0.01	0.11	7.7
4	3.0	0.18	5.8	0.19	6.4	0.01	0.55	0.10	3.0	0.22	7.3
5	5.5	0.29	5.0	0.37	6.5	0.10	2.1	0.11	1.9	0.40	7.3

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 7. Сходимость, отклонения в пределах лаборатории, между партиями, между аппаратами и общий разброс, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы TQD.

Ala

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	141	5.7	4.3	8.9	6.7	4.1	2.8	7.6	5.4	12	8.8
2	347	17	5.0	20	5.9	6.2	1.8	11	3.1	24	6.9
3	407	16	3.9	18	4.4	4.2	1.0	18	4.4	26	6.4
4	519	24	4.5	27	5.1	15	3.1	23	4.2	38	7.3
5	2832	114	4.0	171	6.0	82	3.0	0.05	< 0.01	190	6.7

Arg

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	7.5	0.49	6.1	0.85	11	0.47	6.8	< 0.01	< 0.01	0.97	13
2	23	1.4	6.0	1.6	6.9	0.11	0.49	0.61	2.6	1.7	7.6
3	67	2.8	4.2	3.5	5.2	1.7	2.6	0.57	0.85	3.9	5.8
4	157	6.6	4.1	8.8	5.4	5.2	3.5	2.8	1.8	11	6.8
5	1241	52	4.1	72	5.7	39	3.3	< 0.01	< 0.01	82	6.6

Asa [1]

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.30	0.05	22	0.06	26	0.01	1.8	0.07	29	0.10	32
2	2.3	0.14	6.0	0.34	15	0.07	3.1	0.02	1.1	0.35	15
3	8.4	0.53	6.2	1.0	12	0.44	5.3	< 0.01	< 0.01	1.1	13
4	23	0.93	3.8	3.1	13	0.95	4.5	< 0.01	0.01	3.2	14
5	50	1.8	3.4	7.0	13	2.1	4.6	0.19	0.38	7.3	15

[1] Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Cit

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	10	0.79	8.3	1.1	11	0.33	3.0	0.70	6.6	1.3	13
2	69	3.9	5.8	4.9	7.2	2.1	3.1	1.7	2.4	5.6	8.2
3	205	10	4.9	11	5.2	5.4	2.7	4.7	2.3	13	6.3
4	480	27	5.5	33	6.8	11	2.3	12	2.5	37	7.6
5	926	39	4.2	55	5.9	27	3.0	0.03	< 0.01	61	6.6

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Gln\Lys

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	40	2.2	5.5	3.1	7.8	1.0	2.5	2.2	5.4	3.9	9.8
2	470	23	4.9	29	6.2	15	3.3	9.6	2.0	34	7.3
3	654	26	3.9	30	4.6	3.3	0.52	13	2.0	33	5.0
4	1043	47	4.4	56	5.3	37	3.7	27	2.6	72	6.9
5	2264	84	3.7	106	4.7	20	0.90	41	1.8	116	5.1

Gly

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	245	12	5.0	18	7.9	7.4	2.8	12	4.8	22	9.0
2	322	20	6.6	21	7.0	6.6	1.9	18	5.7	28	8.8
3	521	23	4.6	26	5.3	6.1	1.1	27	5.2	38	7.3
4	928	44	5.0	58	6.5	26	2.8	50	5.3	81	8.7
5	2752	128	4.8	171	6.4	77	2.7	95	3.4	210	7.6

Leu\Ile\Pro-OH

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	58	2.0	3.7	3.3	6.1	0.54	0.87	3.6	6.1	4.9	8.4
2	202	9.3	4.7	12	5.9	4.7	2.3	5.6	2.7	14	6.9
3	353	12	3.4	16	4.4	2.7	0.80	7.6	2.1	18	5.0
4	668	28	4.1	37	5.4	17	2.6	13	1.8	42	6.3
5	1137	48	4.1	77	6.7	13	1.2	22	1.8	81	7.1

Met

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	1.8	0.29	36	0.35	43	0.26	8.3	0.50	34	0.67	37
2	50	3.0	6.3	3.9	8.2	1.9	3.7	1.9	3.7	4.8	9.5
3	154	5.4	3.5	8.7	5.7	2.3	1.5	4.4	2.8	10	6.5
4	373	18	4.7	25	6.6	9.8	2.7	9.1	2.4	28	7.6
5	703	32	4.5	52	7.4	14	2.0	24	3.2	59	8.3

Orn

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	30	3.4	11	3.7	12	0.50	1.7	< 0.01	< 0.01	3.7	12
2	110	5.2	4.6	6.1	5.4	1.5	1.4	< 0.01	< 0.01	6.3	5.7
3	202	7.8	3.7	9.9	4.7	2.3	1.2	< 0.01	< 0.01	10	5.0
4	390	14	3.5	20	5.0	9.9	2.7	< 0.01	< 0.01	23	5.8
5	1305	43	3.2	86	6.3	18	1.5	0.12	0.01	88	6.7

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Phe

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	22	1.1	5.3	1.5	7.2	0.43	1.7	1.1	4.8	1.9	8.3
2	128	6.0	4.8	7.4	5.9	3.5	2.7	2.1	1.6	8.5	6.6
3	343	11	3.3	15	4.3	4.7	1.4	0.04	0.01	16	4.5
4	790	37	4.6	43	5.4	29	3.8	2.8	0.35	52	6.6
5	1468	66	4.5	98	6.6	17	1.2	0.34	0.02	99	6.8

Pro

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	40	1.8	4.6	2.7	6.9	0.57	1.4	1.6	3.9	3.1	7.8
2	180	7.8	4.3	11	5.8	4.6	2.6	1.9	1.0	12	6.5
3	318	11	3.4	15	4.7	2.6	0.86	0.04	0.01	16	4.9
4	606	27	4.2	31	5.0	16	2.8	< 0.01	< 0.01	35	5.8
5	1467	50	3.3	87	5.8	36	2.6	0.04	< 0.01	95	6.4

Tyr

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	20	1.2	6.3	1.8	8.9	0.52	2.6	0.65	3.1	1.9	9.6
2	110	4.8	4.4	6.2	5.7	3.6	3.3	1.1	0.99	7.3	6.6
3	268	10	3.8	12	4.5	4.1	1.6	2.4	0.89	13	4.9
4	596	28	4.7	33	5.5	15	2.6	0.01	< 0.01	36	6.1
5	1585	67	4.1	90	5.6	40	2.6	0.02	< 0.01	99	6.2

Val

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	57	2.2	4.2	3.3	6.3	0.81	1.3	3.0	5.3	4.5	8.0
2	209	9.8	4.6	13	6.0	5.6	2.8	2.4	1.1	14	6.7
3	321	9.7	2.9	14	4.4	4.2	1.4	2.2	0.67	15	4.7
4	554	24	4.2	31	5.4	15	3.0	< 0.01	< 0.01	35	6.3
5	1160	41	3.4	69	5.7	35	3.2	0.01	< 0.01	78	6.7

C0

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	8.6	0.47	5.6	0.57	6.8	0.04	0.47	0.47	5.3	0.74	8.5
2	42	2.0	4.9	2.4	5.9	1.5	3.7	1.5	3.5	3.2	7.8
3	90	3.1	3.4	4.2	4.7	1.1	1.2	2.2	2.4	4.9	5.4
4	189	8.7	4.5	13	6.6	6.7	3.7	5.3	2.8	15	8.1
5	1236	59	4.7	79	6.3	31	2.6	0.02	< 0.01	84	6.8

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C2

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	3.6	0.15	4.4	0.25	7.2	0.09	2.5	0.09	2.6	0.28	7.9
2	12	0.63	5.2	0.76	6.3	0.47	3.9	0.29	2.3	0.94	7.7
3	19	0.62	3.4	0.81	4.4	0.09	0.49	0.51	2.7	0.97	5.2
4	31	1.4	4.5	1.8	5.9	0.66	2.2	1.1	3.6	2.2	7.3
5	328	13	4.1	20	6.1	11	3.3	< 0.01	< 0.01	23	6.9

C3

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.43	0.03	7.5	0.04	9.5	0.01	2.9	0.03	5.8	0.05	11
2	4.4	0.22	5.2	0.27	6.3	0.14	3.2	0.22	4.7	0.37	8.5
3	13	0.51	3.9	0.64	5.0	0.16	1.2	0.55	4.1	0.86	6.6
4	31	1.6	5.3	2.1	6.8	1.2	4.0	1.4	4.3	2.8	9.0
5	58	2.5	4.4	4.5	7.8	0.93	1.7	2.6	4.3	5.2	9.1

C4

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.06	0.01	11	0.01	12	< 0.01	3.5	0.01	13	0.01	17
2	0.57	0.03	5.8	0.04	6.8	0.02	2.9	0.02	3.4	0.05	8.0
3	1.8	0.05	3.1	0.09	5.2	0.01	0.31	0.04	2.2	0.10	5.7
4	4.3	0.19	4.5	0.27	6.2	0.08	2.0	0.14	3.2	0.31	7.4
5	20	0.89	4.4	1.2	5.9	0.54	2.7	< 0.01	< 0.01	1.3	6.5

C5

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.04	0.01	23	0.01	24	< 0.01	2.6	< 0.01	8.6	< 0.01	23
2	1.0	0.05	5.3	0.06	6.3	0.03	2.8	0.02	2.3	0.07	7.2
3	3.7	0.13	3.6	0.18	5.0	0.04	1.1	0.09	2.5	0.21	5.7
4	9.2	0.42	4.6	0.57	6.2	0.31	3.6	0.23	2.4	0.69	7.5
5	20	0.74	3.8	1.1	5.8	0.22	1.2	< 0.01	< 0.01	1.2	6.0

C5DC\C6OH

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.04	0.01	22	0.01	23	< 0.01	9.2	< 0.01	15	< 0.01	27
2	0.44	0.03	6.5	0.03	7.4	0.01	3.1	0.01	3.2	0.04	8.5
3	1.5	0.08	5.4	0.10	6.6	0.02	1.1	0.08	5.0	0.13	8.3
4	3.8	0.23	6.1	0.26	6.9	0.07	1.9	0.11	2.9	0.30	7.8
5	35	2.0	5.8	2.4	6.9	1.1	3.1	< 0.01	< 0.01	2.7	7.6

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C6

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	< 0.01	35	< 0.01	35	< 0.01	15	< 0.01	22	< 0.01	41
2	0.38	0.02	6.1	0.03	7.1	< 0.01	2.4	0.02	5.7	< 0.04	9.3
3	1.4	0.04	3.2	0.07	5.2	0.03	1.8	0.05	3.6	0.09	6.5
4	3.5	0.16	4.5	0.20	5.7	0.10	3.1	0.13	3.7	0.26	7.5
5	22	0.97	4.3	1.3	5.6	0.73	3.3	< 0.01	0.01	1.5	6.5

C8

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	26	0.01	30	< 0.01	16	< 0.01	8.3	< 0.01	36
2	2.1	0.11	5.2	0.13	6.6	0.08	3.8	0.06	3.0	0.17	8.1
3	7.6	0.30	3.9	0.35	4.6	0.12	1.6	0.12	1.6	0.39	5.1
4	19	1.0	5.2	1.2	6.1	0.64	3.6	0.31	1.5	1.4	7.3
5	36	1.8	5.0	2.6	7.1	0.44	1.3	0.71	1.9	2.7	7.5

C10

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	< 0.01	18	0.01	23	< 0.01	13	< 0.01	10	< 0.01	28
2	0.45	0.02	5.7	0.03	6.6	< 0.01	2.4	0.03	6.0	0.04	9.1
3	1.5	0.06	4.2	0.07	4.9	0.02	1.2	0.10	6.2	0.12	8.0
4	3.9	0.21	5.5	0.25	6.6	0.11	2.9	0.23	5.6	0.35	9.2
5	20	0.78	4.0	1.1	5.6	0.72	3.6	0.79	3.9	1.5	7.6

C12

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	< 0.01	24	0.01	61	< 0.01	5.2	< 0.01	17	0.01	70
2	0.49	0.03	6.6	0.04	7.4	0.02	3.4	< 0.01	0.73	0.04	8.0
3	1.8	0.07	4.0	0.08	4.8	0.01	0.76	0.05	2.7	0.10	5.5
4	4.4	0.24	5.4	0.27	6.2	0.16	3.7	0.09	1.9	0.33	7.4
5	20	0.67	3.3	1.1	5.3	0.49	2.4	< 0.01	0.01	1.2	5.8

C14

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.05	0.01	8.3	0.02	38	< 0.01	3.5	< 0.01	1.6	0.02	43
2	0.57	0.03	5.7	0.04	7.3	0.01	1.6	< 0.01	0.03	0.04	7.5
3	1.8	0.07	3.8	0.08	4.4	0.03	1.6	< 0.01	0.01	0.09	4.7
4	4.3	0.22	5.1	0.25	5.7	0.12	2.8	< 0.01	0.01	0.28	6.4
5	19	0.66	3.5	1.0	5.4	0.43	2.3	< 0.01	< 0.01	1.1	5.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C16

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	1.0	0.05	4.9	0.08	7.8	0.02	2.3	0.04	3.8	0.09	8.9
2	3.7	0.17	4.6	0.18	5.1	0.13	3.6	0.13	3.3	0.26	7.0
3	11	0.42	3.9	0.51	4.7	0.07	0.62	0.23	2.1	0.56	5.2
4	25	1.1	4.6	1.5	6.1	0.35	1.5	0.61	2.4	1.6	6.7
5	60	2.0	3.4	3.2	5.3	1.3	2.2	1.1	1.8	3.6	6.0

C18

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.51	0.02	4.3	0.05	10	0.01	2.0	< 0.01	0.01	0.05	11
2	1.3	0.06	4.8	0.09	6.8	0.03	2.7	< 0.01	< 0.01	0.10	7.4
3	3.0	0.10	3.3	0.14	4.7	0.03	1.0	< 0.01	< 0.01	0.15	4.9
4	6.3	0.25	3.8	0.29	4.4	0.03	0.58	< 0.01	< 0.01	0.29	4.6
5	38	1.4	3.5	2.0	5.2	0.79	2.2	< 0.01	< 0.01	2.2	5.7

C26

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	< 0.01	7.9	< 0.01	7.9	< 0.01	1.9	< 0.01	0.03	< 0.01	8.1
2	0.18	0.01	5.1	0.01	6.1	< 0.01	3.6	< 0.01	0.08	0.01	7.3
3	0.63	0.02	3.5	0.03	5.0	0.01	2.4	0.02	3.3	0.04	6.6
4	1.6	0.07	4.0	0.08	4.9	0.05	3.5	0.06	3.6	0.11	7.1
5	3.3	0.14	4.1	0.21	6.2	0.08	2.6	0.16	4.9	0.28	8.5

SA

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.39	0.04	20	0.04	23	0.02	3.2	0.16	47	0.17	43
2	3.6	0.32	9.0	0.62	18	0.09	2.4	< 0.01	< 0.01	0.63	17
3	13	0.79	5.8	2.3	17	0.22	1.6	< 0.01	0.01	2.3	17
4	37	2.1	5.6	6.4	17	0.77	2.2	< 0.01	< 0.01	6.5	17
5	75	5.1	6.4	14	18	0.15	0.22	0.03	0.04	14	19

ADO

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.15	0.02	14	0.02	16	< 0.01	2.1	0.02	17	0.03	22
2	1.4	0.11	8.3	0.13	9.3	0.02	1.3	0.04	2.8	0.13	9.9
3	5.5	0.23	4.1	0.28	5.0	0.07	1.2	0.08	1.4	0.29	5.3
4	15	0.70	4.7	0.83	5.5	0.23	1.6	0.15	1.0	0.87	6.0
5	29	1.0	3.4	1.8	6.2	0.43	1.5	< 0.01	0.01	1.9	6.4

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C26:0-LPC

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.22	0.03	13	0.03	13	0.01	4.5	< 0.01	0.02	0.03	13
2	0.69	0.06	9.2	0.08	11	0.01	1.1	0.02	2.8	0.08	11
3	1.4	0.11	7.4	0.13	8.4	0.01	0.47	0.11	8.2	0.17	12
4	2.9	0.15	4.9	0.21	6.8	0.01	0.55	0.18	6.3	0.28	9.7
5	5.5	0.34	5.6	0.43	7.1	0.10	2.1	0.49	8.8	0.66	12

Таблица 8. Сходимость, отклонения в пределах лаборатории, между партиями, между аппаратами и общий разброс, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы Xevo.

Ala

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	135	5.5	4.4	6.3	5.0	4.1	2.8	5.9	4.6	9.6	7.1
2	339	16	4.8	16	4.8	6.2	1.8	8.0	2.3	19	5.6
3	401	14	3.4	20	4.9	4.2	1.0	12	2.9	23	5.8
4	514	19	3.7	23	4.6	15	3.1	20	3.8	35	6.8
5	2819	81	2.9	138	4.9	82	3.0	99	3.4	188	6.7

Arg

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	7.2	0.71	9.6	1.4	19	0.47	6.8	0.10	1.4	1.5	20
2	23	0.78	3.4	1.4	6.2	0.11	0.49	1.0	4.5	1.8	7.8
3	65	2.4	3.7	3.2	5.0	1.7	2.6	3.3	5.0	4.9	7.5
4	153	6.0	4.0	7.1	4.7	5.2	3.5	10.0	6.3	13	8.7
5	1226	39	3.2	51	4.2	39	3.3	81	6.4	104	8.4

Asa [1]

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.22	0.11	88	0.15	111	0.01	1.8	0.04	28	0.15	67
2	2.1	0.17	9.0	0.20	10	0.07	3.1	0.17	8.0	0.27	13
3	8.4	0.44	5.1	0.80	9.2	0.44	5.3	0.67	8.0	1.1	13
4	23	1.1	4.6	1.7	7.2	0.95	4.5	2.2	9.0	2.9	13
5	49	1.4	2.7	3.6	7.2	2.1	4.6	4.3	8.4	6.0	12

[1] Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Cit

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	9.9	0.90	10	0.90	10	0.33	3.0	0.81	8.3	1.3	13
2	67	3.0	4.8	3.3	5.2	2.1	3.1	4.7	6.9	6.1	9.2
3	201	9.3	4.7	12	6.2	5.4	2.7	16	8.0	21	10
4	474	18	4.0	20	4.4	11	2.3	42	8.4	48	10
5	905	30	3.4	41	4.7	27	3.0	80	8.6	94	10

Gln\Lys

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	39	2.3	5.9	2.5	6.5	1.0	2.5	2.5	6.2	3.6	9.2
2	457	19	4.3	21	4.8	15	3.3	21	4.5	34	7.3
3	645	25	3.9	36	5.7	3.3	0.52	37	5.7	52	8.1
4	1027	38	3.7	44	4.4	37	3.7	58	5.4	82	8.0
5	2214	75	3.5	107	5.0	20	0.90	85	3.7	139	6.3

Gly

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	242	11	4.7	14	6.4	7.9	3.0	18	7.6	25	10
2	319	15	5.2	16	5.4	6.6	1.9	21	6.5	27	8.4
3	520	17	3.4	26	5.2	6.1	1.1	35	6.9	44	8.5
4	924	29	3.3	43	4.9	26	2.8	71	7.5	87	9.4
5	2713	80	3.1	126	4.9	77	2.7	220	8.1	265	9.8

Leu\Ile\Pro-OH

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	58	2.4	4.3	2.8	5.1	0.54	0.87	0.67	1.2	2.9	5.1
2	201	8.5	4.3	9.0	4.6	4.7	2.3	0.01	0.01	10	5.1
3	356	12	3.2	18	4.9	2.7	0.80	7.6	2.1	19	5.5
4	674	22	3.2	31	4.6	17	2.6	20	2.7	40	6.0
5	1139	46	4.0	67	5.8	13	1.2	32	2.7	75	6.6

Met

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	1.9	0.69	54	0.71	56	0.26	8.3	< 0.01	< 0.01	0.75	39
2	51	2.1	4.2	2.5	5.1	1.9	3.7	1.9	3.7	3.7	7.2
3	159	4.7	2.9	9.8	6.2	2.3	1.5	6.9	4.3	12	7.7
4	381	12	3.2	17	4.6	9.8	2.7	20	5.0	28	7.4
5	706	28	3.9	38	5.3	14	2.0	35	4.8	53	7.6

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Orn

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	28	1.6	6.2	1.9	7.3	0.50	1.7	< 0.01	< 0.01	2.0	7.2
2	107	3.9	3.6	5.2	4.9	1.5	1.4	< 0.01	< 0.01	5.5	5.1
3	199	5.6	2.8	9.0	4.6	2.3	1.2	0.01	0.01	9.3	4.7
4	384	11	2.8	17	4.4	9.9	2.7	4.0	1.0	20	5.2
5	1300	41	3.2	60	4.6	18	1.5	26	1.9	68	5.2

Phe

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	23	1.4	6.6	1.5	7.0	0.43	1.7	0.35	1.5	1.6	7.1
2	128	5.3	4.3	5.5	4.4	3.5	2.7	2.5	1.9	7.0	5.4
3	346	11	3.1	17	4.8	4.7	1.4	10	2.8	20	5.8
4	795	28	3.5	36	4.5	29	3.8	27	3.2	53	6.7
5	1452	59	4.0	80	5.5	17	1.2	37	2.5	89	6.2

Pro

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	40	2.0	5.1	2.0	5.3	0.57	1.4	1.2	3.0	2.4	6.1
2	177	7.8	4.5	7.8	4.5	4.6	2.6	5.2	2.8	10	5.9
3	317	10	3.3	16	4.9	2.6	0.86	14	4.2	21	6.6
4	604	18	3.0	24	4.1	16	2.8	33	5.1	44	7.3
5	1435	45	3.2	66	4.6	36	2.6	85	5.8	114	7.9

Tyr

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	20	1.4	6.9	1.4	6.9	0.52	2.6	0.67	3.2	1.6	8.0
2	109	4.5	4.2	4.9	4.6	3.6	3.3	0.97	0.87	6.2	5.7
3	269	9.1	3.4	13	4.6	4.1	1.6	6.5	2.4	15	5.5
4	599	19	3.2	23	3.9	15	2.6	17	2.7	33	5.4
5	1583	44	2.8	69	4.4	40	2.6	33	2.0	86	5.4

Val

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	57	2.3	4.3	2.6	4.9	0.81	1.3	1.6	2.9	3.2	5.6
2	208	8.7	4.2	9.0	4.4	5.6	2.8	5.7	2.6	12	5.8
3	323	11	3.2	16	4.8	4.2	1.4	12	3.5	20	6.2
4	559	18	3.2	25	4.4	15	3.0	27	4.6	40	7.2
5	1160	37	3.2	56	4.8	35	3.2	57	4.7	87	7.5

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C0

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	8.2	0.45	5.9	0.53	7.0	0.04	0.47	1.1	13	1.2	15
2	39	1.8	4.8	2.5	6.8	1.5	3.7	4.9	12	5.7	14
3	86	3.3	4.0	6.1	7.4	1.1	1.2	11	13	12	15
4	179	6.7	3.9	11	6.2	6.7	3.7	24	13	27	15
5	1153	43	3.9	76	6.9	31	2.6	144	12	165	14

C2

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	3.5	0.17	4.9	0.19	5.6	0.09	2.5	0.24	6.7	0.32	9.1
2	12	0.56	4.9	0.59	5.1	0.47	3.9	0.70	5.7	1.0	8.6
3	18	0.79	4.4	1.1	5.9	0.09	0.49	1.2	6.7	1.6	9.0
4	30	1.1	3.7	1.5	5.2	0.66	2.2	2.0	6.4	2.6	8.7
5	319	10	3.2	15	4.8	11	3.3	20	6.3	27	8.6

C3

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.41	0.04	9.5	0.04	9.8	0.01	2.9	0.03	8.3	0.05	13
2	4.2	0.21	5.2	0.24	5.8	0.14	3.2	0.29	6.7	0.39	9.3
3	13	0.57	4.5	0.79	6.3	0.16	1.2	0.83	6.5	1.2	9.1
4	30	1.1	3.7	1.5	5.0	1.2	4.0	2.5	8.1	3.2	11
5	56	2.3	4.3	2.9	5.4	0.74	1.3	3.3	5.8	4.5	8.0

C4

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.06	0.01	16	0.01	16	< 0.01	3.5	< 0.01	2.4	< 0.01	14
2	0.56	0.03	5.3	0.03	5.5	0.02	2.9	0.02	2.8	0.04	6.7
3	1.8	0.08	4.2	0.11	5.9	0.01	0.31	0.07	3.8	0.13	7.1
4	4.3	0.18	4.2	0.23	5.4	0.08	2.0	0.21	4.5	0.32	7.4
5	20	0.75	3.7	0.95	4.8	0.54	2.7	0.87	4.1	1.4	6.9

C5

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.04	0.01	34	0.01	34	< 0.01	2.6	< 0.01	0.07	0.01	29
2	1.0	0.05	4.9	0.05	5.2	0.03	2.8	0.04	3.9	0.07	7.0
3	3.6	0.12	3.4	0.19	5.4	0.04	1.1	0.20	5.5	0.28	7.8
4	9.1	0.32	3.7	0.46	5.2	0.31	3.6	0.64	6.6	0.85	9.3
5	19	0.72	3.9	0.94	5.1	0.22	1.2	1.0	5.2	1.4	7.4

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C5DC\C6OH

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	27	0.01	27	< 0.01	9.2	< 0.01	7.9	< 0.01	27
2	0.43	0.03	6.8	0.03	7.9	0.01	3.1	0.01	3.2	0.04	8.7
3	1.5	0.07	4.6	0.10	6.4	0.02	1.1	0.08	5.1	0.13	8.2
4	3.8	0.18	4.8	0.21	5.6	0.07	1.9	0.19	4.9	0.29	7.7
5	35	1.6	4.7	2.1	6.0	1.1	3.1	1.5	4.1	2.8	7.9

C6

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.01	< 0.01	39	< 0.01	39	< 0.01	15	< 0.01	0.04	< 0.01	38
2	0.38	0.02	5.8	0.02	6.0	< 0.01	2.4	0.01	3.4	0.03	7.1
3	1.4	0.06	4.5	0.08	5.9	0.03	1.8	0.06	4.0	0.10	7.3
4	3.5	0.14	4.1	0.18	5.3	0.10	3.1	0.17	4.6	0.27	7.7
5	22	0.79	3.6	1.0	4.7	0.73	3.3	1.2	5.4	1.8	7.9

C8

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.02	56	0.02	60	< 0.01	16	< 0.01	0.07	0.02	59
2	2.0	0.09	5.0	0.10	5.3	0.08	3.8	0.09	4.6	0.16	7.9
3	7.5	0.31	4.1	0.40	5.4	0.12	1.6	0.45	5.9	0.61	8.2
4	19	0.71	3.9	0.97	5.3	0.64	3.6	1.2	5.9	1.6	8.8
5	35	1.6	4.6	1.9	5.5	0.44	1.3	1.8	5.0	2.6	7.6

C10

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	0.01	27	0.01	33	< 0.01	13	< 0.01	10	< 0.01	33
2	0.42	0.02	5.3	0.03	6.8	0.01	2.4	0.04	10	0.05	12
3	1.5	0.07	5.3	0.11	7.7	0.02	1.2	0.14	9.7	0.18	12
4	3.7	0.17	4.8	0.21	5.9	0.11	2.9	0.41	11	0.47	13
5	19	0.68	3.8	1.1	6.2	0.72	3.6	1.9	10	2.3	12

C12

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	0.01	39	0.01	43	< 0.01	5.2	< 0.01	0.38	< 0.01	38
2	0.48	0.02	5.6	0.02	5.6	0.02	3.4	0.02	4.7	0.04	7.9
3	1.8	0.08	4.5	0.10	5.7	0.01	0.76	0.08	4.6	0.13	7.3
4	4.4	0.21	4.9	0.24	5.6	0.16	3.7	0.23	4.9	0.37	8.3
5	20	0.69	3.6	0.94	4.9	0.49	2.4	1.0	5.0	1.5	7.4

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

C14

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.05	0.01	15	0.01	15	< 0.01	3.5	< 0.01	0.93	< 0.01	15
2	0.55	0.03	5.5	0.03	5.5	0.01	1.6	0.03	5.5	0.04	7.9
3	1.8	0.08	4.8	0.10	5.8	0.03	1.6	0.09	5.2	0.14	7.9
4	4.3	0.16	3.9	0.21	5.0	0.12	2.8	0.28	6.3	0.37	8.7
5	18	0.53	3.0	0.85	4.8	0.43	2.3	1.1	5.9	1.5	8.0

C16

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.99	0.05	4.9	0.07	7.3	0.02	2.3	0.08	8.5	0.11	11
2	3.6	0.17	4.9	0.23	6.4	0.13	3.6	0.27	7.3	0.37	10
3	11	0.38	3.6	0.67	6.4	0.07	0.62	0.81	7.6	1.1	10
4	24	0.94	4.0	1.2	5.2	0.35	1.5	2.1	8.4	2.5	10
5	58	1.9	3.3	3.3	5.8	1.3	2.2	5.0	8.5	6.1	11

C18

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.48	0.03	5.4	0.03	5.6	0.01	2.0	0.03	5.4	0.04	8.0
2	1.2	0.06	4.8	0.06	5.0	0.03	2.7	0.06	4.4	0.09	7.2
3	2.9	0.10	3.6	0.13	4.5	0.03	1.0	0.16	5.3	0.21	7.1
4	6.1	0.24	4.0	0.27	4.6	0.03	0.58	0.38	5.9	0.47	7.7
5	36	1.0	2.9	1.5	4.3	0.79	2.2	2.2	5.9	2.8	7.7

C26

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	< 0.01	18	0.02	93	< 0.01	1.9	< 0.01	7.8	0.02	104
2	0.18	0.01	4.9	0.03	14	< 0.01	3.6	0.01	6.0	0.03	16
3	0.65	0.02	3.0	0.04	6.7	0.01	2.4	0.05	6.7	0.07	10
4	1.6	0.06	3.5	0.08	5.0	0.05	3.5	0.11	6.3	0.15	9.0
5	3.3	0.10	3.0	0.17	5.1	0.08	2.6	0.19	5.3	0.27	8.0

SA

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.33	0.11	58	0.13	73	0.02	3.2	0.03	18	0.14	42
2	3.6	0.17	5.4	0.28	8.7	0.09	2.4	0.44	12	0.53	15
3	14	0.60	4.5	1.4	10	0.22	1.6	1.7	13	2.2	16
4	37	1.6	4.6	3.3	9.4	0.77	2.2	5.2	13	6.2	17
5	73	3.9	5.4	7.7	11	0.15	0.22	9.3	12	12	17

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ADO

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.13	0.02	15	0.02	17	< 0.01	2.1	0.02	20	0.03	22
2	1.3	0.08	6.0	0.09	7.0	0.02	1.3	0.04	3.2	0.10	7.9
3	5.4	0.20	3.8	0.28	5.2	0.07	1.2	0.24	4.4	0.37	6.9
4	15	0.51	3.6	0.67	4.6	0.23	1.6	0.70	4.7	1.0	6.9
5	28	0.99	3.5	1.2	4.4	0.43	1.5	1.3	4.4	1.8	6.5

C26:0-LPC

Образец	Общее среднее	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями		Между аппаратами		Общий разброс	
	мкмоль/л	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.22	0.03	16	0.03	17	0.01	4.5	< 0.01	1.1	0.03	15
2	0.70	0.06	9.4	0.08	11	0.01	1.1	< 0.01	0.04	0.08	11
3	1.4	0.10	7.2	0.12	8.7	0.01	0.47	0.07	4.5	0.14	9.9
4	2.8	0.14	5.1	0.21	7.2	0.01	0.55	< 0.01	0.01	0.21	7.3
5	5.4	0.27	4.9	0.32	5.8	0.10	2.1	< 0.01	< 0.01	0.34	6.2

Линейность

Линейность была определена с использованием систем QSight, TQD и Xevo в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP06-A [39]. Было продемонстрировано, что метод анализа является линейным, как показано в таблице 9.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 9. Диапазоны линейности, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Аналит	QSight		TQD		Xevo	
	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л)
Ala	163	1450	145	1580	141	1530
Arg	1.84	359	1.95	311	11.4	355
Asa [1]	0.22	67.2	0.42	67.7	0.38	58.1
Cit	9.18	1040	10.1	934	11.5	1020
Gln\Lys	42.2	2450	38.7	2190	45.0	2280
Gly	268	2070	264	1820	278	2000
Leu\Ile\Pro-OH	57.8	1430	56.6	1420	61.7	1500
Met	1.66	802	2.37	826	3.32	861
Orn	25.6	807	30.1	799	29.6	853
Phe	20.9	1500	21.9	1470	25.5	1500
Pro	37.3	1240	39.4	1250	43.2	1270
Tyr	19.7	1270	19.8	1240	24.4	1330
Val	51.0	1130	55.8	1110	61.2	1180
C0	7.80	407	8.16	392	9.26	400
C2	3.53	147	3.52	139	4.09	148
C3	0.41	64.2	0.44	58.4	0.49	59.8
C4	0.05	11.3	0.06	10.4	0.06	11.6
C5	0.04	17.8	0.05	17.0	0.04	19.9
C5DC\C6OH	0.02	7.30	0.03	6.99	0.03	7.24
C6	0.01	7.99	0.02	7.48	0.01	8.35
C8	0.03	41.2	0.06	38.7	0.05	41.9
C10	0.03	7.24	0.03	6.93	0.03	7.20
C12	0.02	10.3	0.02	9.15	0.02	9.57
C14	0.05	9.45	0.05	8.61	0.05	8.96
C16	0.84	46.7	1.00	51.5	1.02	50.0
C18	0.48	12.8	0.48	11.8	0.54	12.1
C26	0.02	4.62	0.03	4.10	0.02	4.32
SA	0.24	88.2	0.28	122	0.24	89.1
ADO	0.17	41.3	0.18	36.9	0.19	39.8
C26:0-LPC	0.22	7.08	0.22	7.46	0.21	7.03

[1] Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность (наименьшая измеряемая концентрация аналита) была продемонстрирована с использованием систем QSight, TQD и Xevo. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Пределы аналитической чувствительности, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Аналит	QSight	TQD	Xevo
	Предел аналитической чувствительности (мкмоль/л)	Предел аналитической чувствительности (мкмоль/л)	Предел аналитической чувствительности (мкмоль/л)
Ala	3.66	1.75	0.45
Arg	0.64	0.37	0.35
Asa [1]	0.16	0.18	0.18
Cit	2.63	2.64	0.66
Gln\Lys	6.31	0.81	0.76
Gly	8.61	8.22	8.70
Leu\Ile\Pro-OH	0.40	0.40	0.39
Met	1.56	6.31	0.76
Orn	1.83	1.75	0.96
Phe	0.29	0.29	0.28
Pro	0.34	0.35	0.34
Tyr	1.84	1.75	0.88
Val	0.84	0.22	0.21
C0	0.18	0.17	0.09
C2	0.04	0.04	0.02
C3	0.02	0.02	0.02
C4	0.01	0.01	0.02
C5	0.01	0.02	0.01
C5DC\C6OH	0.04	0.04	0.04
C6	0.03	0.05	0.05
C8	0.01	0.01	0.01
C10	0.01	0.01	0.01
C12	0.01	0.01	0.01
C14	0.01	0.01	0.01
C16	0.02	0.02	0.02
C18	0.01	0.01	0.01
C26	0.01	0.01	0.01
SA	0.24	0.24	0.23
ADO	0.07	0.08	0.16
C26:0-LPC	0.14	0.08	0.15

[1] Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Мешающее влияние

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 оценивали на возможность искажения результатов анализа в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP07-A2 [40], с использованием масс-спектрометрических систем QSight, TQD и Xevo. Вещества, которые потенциально могут оказывать препятствующее влияние на проведение тандемной масс-спектрометрии (массовое перекрытие ±1 Да целевых аналитов), исследовали при тестовой концентрации аналитов 50 мкмоль/л в буфере с 0,1% муравьиной кислоты и 50% ацетонитрила с помощью анализа методом прямого вкола в поток — (FIA-MSMS) и регистрировали массы ионов-предшественников и ионов-продуктов. Вещества, исследуемые методом FIA-MSMS, представлены в табл. 11.

Таблица 11. Вещества, испытываемые на потенциально препятствующее проведению масс-спектрометрии влияние при концентрации 50 мкмоль/л в ходе исследования частичного совпадения при переходе масс.

Исследуемое вещество	**Аналит или внутренний стандарт NeoBase 2 и применяемый MRM-переход**		**Массы ионов-предшественников и ионов-продуктов, зарегистрированные для исследуемых веществ**	**Потенциально ограничивающее влияние (Да/Нет)**
Саркозин	Ala	90.1 > 44.0	90.1, 44.1	Да
Креатин	Ala	90.1 > 44.0	90.0, 44.0	Да
Формаминоглутаминовая кислота (Figlu)	Arg	175.1 > 70.1	175.0, 70.9	Да
D617 (метаболит верапамила)	Asa	291.1 > 70.1	291.0, 70.1	Да
L-лизин	Gln	147.1 > 84.0	147.2, 84.0	Да
	Glu	148.1 > 84.0	148.1, 85.1	Да
L-глутаминовая кислота (Glu)	Gln	147.1 > 84.0	147.1, 84.1	Да
O-ацетил-L-серин	Glu	148.1 > 84.0	148.0, 84.2	Да
Креатин	Leu	132.1 > 86.1	132.2, 86.1	Да
6-аминокапроновая кислота	Leu	132.1 > 86.1	132.0, 86.3	Да
DL-яблочная кислота	Leu IS	135.1 > 89.1	135.1, 88.9	Да
D-пеницилламин	Met	150.1 > 104.1	149.1, 103.9	Нет
L-аспарагин	Orn	133.0 > 70.1	133.1, 70.2	Да
Салициловая кислота	Orn IS	139.1 > 76.1	139.0, 76.8	Нет
L-метионина сульфон	Tyr	182.1 > 136.1	182.0, 136.1	Да
4-аминоантипирин	C2	204.1 > 85.0	204.0, 85.1	Да
Лидокаин	C4 IS	235.2 > 85.0	235.3, 86.2	Да
Пропранолол	C6	260.2 > 85.0	260.1, 86.1	Да
Тауролитохолевая кислота	C22	484.4 > 85.0	484.3, 85.1	Да

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Исследуемое вещество	Аналит или внутренний стандарт NeoBase 2 и применяемый MRM-переход		Массы ионов-предшественников и ионов-продуктов, зарегистрированные для исследуемых веществ	Потенциально ограничивающее влияние (Да/Нет)
2,5-дигидроксибензойная кислота	SA	155.1 > 109.1	155.0, 108.8	Да
DL-гомоцистеин	ADO	268.1 > 136.1	269.2, 136.4	Нет

Были дополнительно испытаны вещества, потенциально ограничивающие анализ, и дополнительные 9 веществ, в избытке присутствующие в матриксе образца сухого пятна крови, которые могут оказывать неспецифическое воздействие на результаты испытаний. Вещества, потенциально влияющие на анализ, добавляли к цельной крови в двух концентрациях (обе концентрации пограничные). Представленные вещества не оказывали влияния на анализ в приведенных ниже концентрациях (табл. 12).

Таблица 12. Вещества, не оказывающие влияния на анализ NeoBase 2.

Исследуемое вещество	Добавленная концентрация исследуемого вещества (в крови)
Формаминоглутаминовая кислота (Figlu)	37.1 мкмоль/л
L-глутаминовая кислота (Glu) [1]	3000 мкмоль/л
O-ацетил-L-серин	1000 мкмоль/л
6-аминокапроновая кислота	6.07 мкмоль/л
DL-яблочная кислота	3000 мкмоль/л
4-аминоантипирин	500 мкмоль/л
Пропранолол	7.74 мкмоль/л
2,5-дигидроксибензойная кислота	127 мкмоль/л
Тауролитохолевая кислота	30.5 мкмоль/л
Связанный билирубин	15 мг/дл
Несвязанный билирубин	10 мг/дл
Кальцифедиол	250 нмоль/L
Ацетаминофен	5.5 мг/дл
Хлоргексидин	0.04%

[1] Аналит Glu набора NeoBase 2 испытывали на потенциально ограничивающее влияние на определение аналита Gln набора NeoBase 2.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

В ходе данных исследований были определены следующие ограничивающие анализ вещества.

Саркозин: было обнаружено, что производная аминокислоты саркозин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Ala. Концентрация саркозина выше 62.5 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга. Концентрация саркозина в плазме новорожденных возраста от 0 до 1 месяца находится в диапазоне 0–625 мкмоль/л [41]. Однако в крови новорожденных саркозин обычно не содержится и выявляется в обнаруживаемых количествах только в том случае, если у ребенка имеется гиперсаркозинемия [42]. Таким образом, саркозин вряд ли будет мешать анализу Ala в обычных условиях.

Креатин: было обнаружено, что заменимая аминокислота креатин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемых концентраций Ala, Glu и Leu. Концентрации креатина выше 498 мкмоль/л для Ala, выше 3000 мкмоль/л для Glu или выше 3000 мкмоль/л для Leu могут привести к ложноположительному результату скрининга. Обычный ожидаемый уровень креатина у новорожденных возраста от 0 до 1 месяца составляет 107–640 мкмоль/л [43]. Таким образом, креатин вряд ли будет мешать анализу Glu и Leu в обычных условиях. Предлагаемый уровень пограничного значения, измеряемый с помощью анализа NeoBase 2, для Ala составляет более 400 мкмоль/л (например, 99-й процентиль, 578 мкмоль/л). Потребуется дополнительная доза креатина: 883 мкмоль/л для повышения концентрации Ala от эндогенного уровня (316 мкмоль/л) до пограничной области (400 мкмоль/л). Обычный ожидаемый уровень креатина у новорожденных возраста от 0 до 1 месяца (107–640 мкмоль/л) находится на существенно более низком уровне концентрации, чем требуемая дополнительная доза. Креатин вряд ли будет мешать анализу Ala в обычных условиях.

Метаболит верапамила D617: D617 является метаболитом блокатора кальциевых каналов верапамила. Было обнаружено, что D617 оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Asa. Концентрация D617 выше 0.72 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Asa. Диапазон терапевтических концентраций верапамила в плазме составляет 0.11–1.32 мкмоль/л [40]. Было обнаружено, что выводимый с мочой D617 представляет собой приблизительно 20% данной пероральной дозы [44], т. е. уровень D617 вряд ли превысит концентрацию 0.72 мкмоль/л в крови. Таким образом, метаболит верапамила D617 вряд ли будет мешать анализу Asa в обычных условиях.

L-лизин: было обнаружено, что L-лизин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемых концентраций Gln и Glu. L-лизин является незаменимой аминокислотой и является изобарическим веществом для аналита Gln набора NeoBase 2. Анализ NeoBase 2 не разделяет данные соединения, поэтому результат Gln представляет собой сумму Gln и L-лизина (Gln\Lys). Эталонные уровни L-лизина, Gln и Glu в плазме крови новорожденных в возрасте 0–1 месяца составляют 92–325 мкмоль/л, 376–709 мкмоль/л и 62–620 мкмоль/л соответственно [41]. L-лизин может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Gln. Предполагаемая пограничная область значений, измеряемая с помощью анализа NeoBase 2, для Gln обычно высокая (например, 99-й процентиль, 1270 мкмоль/л). Потребуется дополнительная доза L-лизина 730 мкмоль/л для повышения концентрации Gln от эндогенного уровня (465 мкмоль/л) до пограничной области

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(1100 мкмоль/л). Концентрация L-лизина выше 1000 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Glu. При гиперлизинемии концентрация L-лизина в плазме крови относительно высока. Сообщалось, что уровни L-лизина в плазме превышают 600 мкмоль/л и могут достигать 2000 мкмоль/л [45]. Если образец крови получен от новорожденного с таким заболеванием, L-лизин может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Gln и/или Glu.

L-аспарагин: было обнаружено, что заменимая аминокислота L-аспарагин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Orn. Концентрация L-аспарагина выше 750 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Orn. Эталонный уровень L-аспарагина в плазме крови новорожденных в возрасте 0–1 месяца составляет 29–132 мкмоль/л [41]. Таким образом, L-аспарагин вряд ли будет мешать анализу Orn в обычных условиях.

L-орнитин (Orn): было обнаружено, что аналит набора NeoBase 2 L-орнитин (Orn) оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Pro. Ограничивающее влияние обусловлено частичным совпадением между фрагментами Orn, образованными в источнике ионов, и Pro при переносе масс. Концентрация Orn выше 93.8 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Pro. Уровень пограничного значения, измеряемого с помощью анализа NeoBase 2 для Pro, выше 230 мкмоль/л (например, 99-й процентиль, 268 мкмоль/л). Потребуется дополнительная доза Orn 247 мкмоль/л для повышения концентрации Pro от эндогенного уровня (180 мкмоль/л) до пограничного уровня 230 мкмоль/л. Предполагаемая обычная популяция для измерения Orn с помощью набора NeoBase 2 (например, диапазон пограничных процентилей 194–211 мкмоль/л) находится на более низком уровне концентрации, чем требуемая дополнительная доза. Orn вряд ли будет мешать анализу Pro в обычных условиях.

L-метионина сульфон: было обнаружено, что производная аминокислоты L-метионина сульфон оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Tyr. Концентрация L-метионина сульфона выше 15.6 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Tyr. Эталонная концентрация метионинсульфона у новорожденных не установлена. Однако, учитывая то, что метионинсульфон является продуктом окисления сульфоксида метионина, а сульфоксид метионина является производным метионина (Met), максимальная концентрация Met не должна превышать обычного уровня метионина у новорожденных возраста от 0 до 1 года (10–60 мкмоль/л) [41]. Доза L-метионина сульфона 62.5 мкмоль/л повышала эндогенную концентрацию Tyr (53 мкмоль/л) до 76 мкмоль/л. Поскольку уровень пограничного значения, измеряемый с помощью анализа NeoBase 2 для Tyr выше (например, 99-й процентиль, 211 мкмоль/л), L-метионина сульфон вряд ли будет мешать анализу в обычных условиях.

Лидокаин: было обнаружено, что лидокаин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем снижения измеряемой концентрации C4. Концентрация лидокаина выше 38.4 мкмоль/л может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на C4. Лидокаин представляет собой препарат, используемый для местной анестезии. В случае если для протирания пяток новорожденных при взятии образцов применяются тампоны с дезинфицирующим средством, содержащим лидокаин, то при этом существует возможность перенесения лидокаина в образец. Однако то

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

остаточное количество данного химического соединения, которое имеется на коже после ее подготовки к взятию образца, должно представлять собой лишь небольшую часть от всей совокупности ограничивающих факторов, оказывающих ограничивающее влияние, и его влияние должно быть наименее вероятным. Диапазон терапевтических концентраций лидокаина в плазме составляет 5.1–25.6 мкмоль/л. Концентрации выше 25,6 мкмоль/л считаются токсическими [40]. Таким образом, лидокаин вряд ли будет мешать анализу в обычных условиях.

Альбумин: было обнаружено, что альбумин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации ADO. Эталонный диапазон альбумина в плазме/сыворотке новорожденных в возрасте 0–12 месяцев составляет 2.8–4.7 г/дл, что соответствует концентрации альбумина в цельной крови приблизительно 1.4–2.4 г/дл [41]. Концентрация альбумина выше 1.5 г/дл может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на ADO. Поскольку ограничивающее влияние альбумина на ADO обнаруживается в обычном эталонном диапазоне, ограничивающее влияние присутствует в измерениях ADO и в пограничных значениях. Альбумин вряд ли будет мешать анализу ADO в обычных условиях.

Интралипид (триглицерид): было обнаружено, что интралипид (триглицерид) оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемых концентраций C20:0-LPC и C24:0-LPC. Концентрация триглицерида выше 0.75 г/дл может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на C20:0-LPC. Концентрация триглицерида выше 0.25 г/дл может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на C24:0-LPC. Однако ограничивающие анализ концентрации триглицеридов выходят за пределы физиологической концентрации триглицеридов у новорожденных в возрасте 0–7 дней, которая составляет от 0.02 до 0.18 г/дл в сыворотке крови, что соответствует концентрации приблизительно 0.01–0.09 г/дл в цельной крови [41].

Гемоглобин: было обнаружено, что свободный добавленный гемоглобин (например, у гемолитических новорожденных) оказывает мешающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации ADO и снижения измеряемых концентраций C26:0-LPC. Концентрация добавленного гемоглобина выше 25.0 г/л (общий гемоглобин 205 г/л, где эндогенный уровень составляет 180 г/л) может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на ADO. Концентрация добавленного гемоглобина выше 37.5 г/л (общий гемоглобин 217 г/л, где эндогенный уровень составляет 180 г/л) может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на C26:0-LPC.

Хотя ограничивающее влияние гемоглобина на анализ C26:0-LPC наблюдалось при концентрации в пределах эталонного диапазона для новорожденных (120–220 г/л) с возможностью ложноотрицательного результата скрининга, на основании результатов внешних исследований можно сделать вывод о том, что ограничивающее влияние не выражено в достаточной мере, чтобы помешать разграничению патологии и нормы. Образцы гемоглобина не позволяли изучать ограничивающее влияние гемоглобина на анализ Arg.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Кроме вышеизложенных экспериментальных данных, сообщалось также о нижеследующих потенциально ограничивающих анализ влияниях.

Бензокаин: дезинфицирующие средства, такие как спиртовые тампоны с местным анестетиком бензокаином, не следует использовать для вытирания пятки новорожденного. Бензокаин и Phe являются изомерами, и поэтому бензокаин может оказывать ограничивающее влияние при скрининге Phe (биохимический маркер для фенилкетонурии, ФКУ) [46].

Изомер пивалилкарнитина C5: пивалевая (пивалиновая) кислота может оказывать ограничивающее влияние на анализ при скрининге изовалериановой ацидемии (ИВА), диагностическим маркером которой является ацилкарнитин C5. Пивалиновая кислота может быть высвобождена из пролекарства, содержащего этерифицированную пивалиновую кислоту (например, пиваловый эфир, содержащий антибиотики, кортикостероиды или другие фармацевтические препараты), вводимого матери или новорожденному. Пивалиновая кислота далее метаболизируется до изомера C5, пивалилкарнитина. Пивалилкарнитин был причиной ложноповышенных концентраций C5. Применение пролекарств, содержащих пивалиновую кислоту, может привести к истощению карнитина [47,48]. Повышенные концентрации C5 были связаны со случаями, когда пивалилкарнитин образовывался из неопентаноатных эфиров, входящих в состав мази для лечения трещин соска, используемой кормящими грудью матерями [49].

Изомер вальпроилкарнитина C8: вальпроевая кислота, назначаемая матерям или новорожденным, может оказывать ограничивающее влияние на анализ при скрининге дефицита среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (ДАДС), диагностическим маркером которой является ацилкарнитин C8. Вальпроевая кислота метаболизируется до изомера C8, вальпроилкарнитина. Вальпроилкарнитин был причиной ложноповышенных концентраций C8 [50].

C3DC\C4OH, C4DC\C5OH и C5DC\C6OH: аналиты в парах C3DC\C4OH, C4DC\C5OH и C5DC\C6OH являются природными ацилкарнитинами, которые могут присутствовать в высушенных пятнах крови, и их невозможно отделять друг от друга в рамках анализа с использованием набора NeoBase 2 из-за частичного совпадения при переносе масс. Величины отношения массы к заряду ионов-предшественников составляют 248 (в случае C3DC, C4OH), 262 (в случае C4DC, C5OH) и 276 (в случае C5DC, C6OH), и все эти вещества имеют аналогичный идентифицирующий их ион-продукт (масса/заряд 85). Вследствие этого при использовании набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 результаты по этим аналитам получают в паре как суммарную величину, что практически аналогично случаю определения содержания Leu\Ile\гидроксипролина и Gln\Lys. В связи с существованием такого частичного перекрытия результаты по этим аналитам должны представляться в отчете как кумулятивная концентрация соответствующих двух аналитов в паре.

C16:1OH\C17: гептадеканоилкарнитин (C17) идентифицировали как новый биомаркер, специфичный для пациентов с пропионовой ацидемией (PROP) и метилмалоновой ацидемией (MUT) [51]. Соотношение массы к заряду C17 и аналита NeoBase 2 ацилкарнитина C16:1OH (масса/заряд 414) частично перекрывается. С помощью анализа с использованием набора NeoBase 2 у пациентов с таким нарушением могут быть получены повышенные уровни C16:1OH. Кроме того, высокие уровни C16:1OH в сочетании с другими гидроксилированными ацилкарнитинами с

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

длинной цепью связаны с дефицитом длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD) и трифункциональной белковой недостаточностью (TFP).

C26:0-LPC: в пятнах крови новорожденных и послеродовых образцах крови, взятых у детей с диагностированным синдромом Экарди — Гутьер (AGS), присутствовали повышенные концентрации C26:0-LPC, что приводило к ложноположительным результатам скрининга первого уровня на Х-АЛД [52].

Ограничивающее влияние со стороны пиков изотопов M+2: аналиты и внутренние стандарты, концентрация которых измеряется с помощью набора NeoBase 2, дают не только пик M (моноизотопный пик, используемый при измерении), но и пики M+1, M+2 и M+3. Эти дополнительные пики типа M+n появляются вследствие существования в природе стабильных изотопов большей массы, таких как ^{13}C, ^{15}N или ^{18}O. При тандемной масс-спектрометрии сложных образцов, когда производится одновременный анализ ряда аналитов (как в случае с набором NeoBase 2), пики типа M+n одного химического соединения могут частично накладываться на пики, образуемые другими соединениями, имеющими близкое по величине отношение массы к заряду. В анализе NeoBase 2 такое потенциальное наложение проявляется фактически в виде потенциальных ограничивающих влияний вследствие наличия пиков M+2 следующим образом: M+2 компонента C5 дает частичное перекрытие с C3DC\C4OH; M+2 компонента C6 дает частичное перекрытие с C4DC\C5OH; M+2 компонента C8 дает частичное перекрытие с C6DC. Однако это влияние значительно только при том условии, что C5, C6 и C8 присутствуют в больших концентрациях. При обычных концентрациях, встречающихся в природе, это влияние пренебрежимо мало. Однако в случаях, когда эти определяемые вещества присутствуют в повышенных концентрациях, необходимо проводить оценку измеренных величин концентрации C3DC\C4OH, C4DC\C5OH или C6DC. В частности, в случаях изовалериановой ацидемии (ИВА), при которых повышено содержание C5, может также наблюдаться кажущееся повышение содержания C3DC\C4OH. Аналогично этому, в случаях ДАДС, при которых может наблюдаться повышенная концентрация C6 и C8, такие результаты измерений могут сопровождаться кажущимся повышением содержания C4DC\C5OH и C6DC. И наоборот, в случае выявления по результатам измерений повышенных концентраций C3DC\C4OH, C4DC\C5OH или C6DC рекомендуется произвести измерения концентраций C5, C6 и C8, чтобы удостовериться в том, что полученные результаты не обусловлены описанным в этом параграфе влиянием M+2.

Пластификаторы: пластификаторы или другие добавки могут выщелачиваться из пластмассы, используемой при подготовке образца, в упаковках для хранения и медицинском оборудовании, и оказывать ограничивающее влияние на результаты скрининга новорожденных. Например, известно, что добавка для скольжения олеамид (m/z 282) оказывает ограничивающее влияние на определение внутреннего стандарта C5DC и может вызывать ложноотрицательные результаты в отношении ацилкарнитина C5DC. Аналогичным образом, было обнаружено, что общий антистатический агент диэтаноламид лауриновой кислоты (LDEA) оказывает ограничивающее влияние на количественное определение ацилкарнитина C8 (m/z 288). Кроме того, было выявлено искусственное повышение уровней ацилкарнитина C8 у двух новорожденных, получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ECMO) [53]. Ограничивающее влияние обнаружили при использовании ПВХ-трубок, используемых при ECMO, и пластификатора диэтилгексилфталата (ДЭГФ), используемого обычно при производстве ПВХ. Ограничивающее влияние на анализ также было обнаружено в ходе использования

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

метаболита ДЭГФ — 2-этилгексановой кислоты, которая далее метаболизировалась у новорожденных, подвергаемых воздействию C8-изомера, 2-этилгексакосаноилкарнитина. В образце другого новорожденного был обнаружен также повышенный уровень ацилкарнитина C6DC. Мешающее влияние, вероятно, было вызвано другим пластификатором, ди-(2-этилгексил) адипатом (ДЭГА), метаболитом адипиновой кислоты, который метаболизировался до C6DC. Результаты анализа с применением набора NeoBase 2 были проверены при условии использования специальных микропланшетов и покровных пленок для планшетов из набора. Запрещалось использовать другие изделия.

Занос

Возможность переноса определяли путем анализа 12 идентичных планшетов в системе QSight и 10 идентичных планшетов в системах TQD и Xevo с использованием обогащенных образцов цельной крови при разных концентрациях от эндогенной до верхней части диапазона измерения. Результаты показывают, что в течение максимального непрерывного времени анализа 39 часов в системе QSight, 35 часов в системе TQD или 39 часов в системе Xevo, при полной загрузке автоматического пробоотборника перенос отсутствует.

Унос

Возможность переноса измеряли с использованием двух систем QSight, двух систем TQD и двух систем Xevo. Образцы цельной крови, близкие к эндогенному уровню, измеряли после обогащенного образца цельной крови с высокой концентрацией аналита, и впоследствии рассчитывался потенциальный перенос. Функционально значимого переноса не наблюдалось ни с одним из аналитов.

Воспроизводимость

Обогащенные образцы были подготовлены путем последовательного добавления варьирующих уровней аналитов к цельной крови взрослого человека, содержащей известные эндогенные концентрации аналитов. Воспроизводимость была измерена с использованием трех партий наборов с использованием системы TQD. Результаты представлены в табл. 13.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 13. Значения воспроизводимости (%), определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием трех партий наборов, а также средние значения воспроизводимости для партий наборов.

Анализируемое вещество	Воспроизводимость для партии наборов 1 (%)	Воспроизводимость для партии наборов 2 (%)	Воспроизводимость для партии наборов 3 (%)	Средняя воспроизводимость для партий наборов (%)
Ala	103	107	111	107
Arg	87	75	85	83
Asa	28	23	26	26
Cit	93	82	90	88
Gln	108	102	110	107
Gly	106	88	95	96
Leu	95	85	92	91
Met	89	79	85	84
Orn	85	78	84	82
Phe	95	81	88	88
Pro	95	81	88	88
Tyr	92	82	89	88
Val	104	90	98	97
C0	124	98	107	110
C2	108	97	102	102
C3	125	109	119	118
C4	92	79	87	86
C5	87	75	82	81
C5DC	83	73	79	78
C6	100	85	95	93
C8	99	86	95	93
C10	103	90	99	97
C12	94	83	94	90
C14	98	87	95	93
C16	121	107	118	115
C18	106	97	104	102
C26	122	110	124	119
SA	49	46	50	48
ADO	102	89	99	97
C26:0-LPC	109	110	118	113

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнение методов, первое исследование

Исследование для сравнения методов проводилось в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP09-A3 [54]. Сравнение результатов для высушенных пятен крови новорожденных и искусственных образцов с использованием набора NeoBase 2 совместно с системами TQD и Xevo, а также с системой TQD проводили в средней точке клинически значимого диапазона. Относительные различия между анализами представлены в табл. 14.

Таблица 14. Относительные различия (%), оцениваемые по кривой регрессии для наборов NeoBase 2 и NeoBase с использованием систем TQD и Xevo.

Анализируемое вещество	TQD NeoBase 2 / TQD NeoBase	Xevo NeoBase 2 / TQD NeoBase
	Относительное различие (%)	Относительное различие (%)
Ala	-6.28%	-8.64%
Arg	-6.44%	-8.25%
Cit	-13.9%	-12.6%
Gly	-5.73%	-10.0%
Leu\Ile\Pro-OH	-14.7%	-11.9%
Met	-14.2%	-22.8%
Orn	-8.36%	-11.6%
Phe	-24.0%	-21.1%
Pro	-27.3%	-25.3%
Tyr	-26.3%	-26.5%
Val	-9.36%	-6.13%
C0	-3.11%	-5.73%
C2	-15.6%	-16.8%
C3	1.20%	-2.20%
C4	-20.3%	-18.6%
C5	-20.6%	-16.5%
C5DC\C6OH	-33.4%	-36.4%
C6	-14.8%	-11.0%
C8	-22.8%	-26.6%
C10	-10.4%	-12.2%
C12	-19.7%	-22.3%
C14	-15.4%	-16.3%
C16	0.17%	-1.88%
C18	-10.6%	-11.7%
SA	-25.4%	-44.4%

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнение методов, второе исследование

Исследование для сравнения методов проводилось в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP09-A3 [54]. Сравнение результатов для высушенных пятен крови новорожденных и искусственных образцов с использованием набора NeoBase 2 с системами QSight, TQD и Xevo проводили в средней точке клинически значимого диапазона. Относительные различия между системами скрининга методом тандемной масс-спектрометрии представлены в таблице 15.

Таблица 15. Относительные различия (%), оцениваемые по кривой регрессии между системами скрининга методом тандемной масс-спектрометрии для набора NeoBase 2.

Анализируемое вещество	QSight NeoBase 2 / TQD NeoBase 2	QSight NeoBase 2 / Xevo NeoBase 2	Xevo NeoBase 2 / TQD NeoBase 2
	Относительное различие (%)	Относительное различие (%)	Относительное различие (%)
Ala	11.1%	13.0%	-2.18%
Arg	-0.53%	-0.22%	2.01%
Asa	3.58%	11.9%	-7.78%
Cit	1.66%	0.19%	1.17%
Gln\Lys	-3.54%	-4.49%	0.95%
Gly	2.31%	1.63%	0.51%
Leu\Ile\Pro-OH	-1.81%	0.02%	-1.79%
Met	-4.74%	-0.82%	-2.82%
Orn	-2.67%	1.30%	-4.33%
Phe	-1.27%	-0.38%	-0.10%
Pro	0.40%	4.12%	-3.53%
Tyr	1.10%	-0.11%	0.98%
Val	-2.22%	0.87%	-3.05%
C0	-2.21%	-1.75%	-0.47%
C2	-6.92%	-4.48%	-1.56%
C3	-3.05%	2.81%	-4.22%
C4	-2.09%	-0.40%	-1.52%
C5	-3.93%	-2.82%	-0.23%
C5DC\C6OH	-1.34%	-1.50%	-0.21%
C6	-3.68%	-4.04%	-0.06%
C8	-3.49%	-1.72%	-2.54%
C10	0.27%	-1.89%	1.49%
C12	-0.45%	0.30%	-0.01%
C14	-0.99%	0.52%	-0.97%
C16	-1.19%	2.73%	-2.86%
C18	-0.74%	1.30%	-1.16%
C26	0.88%	2.39%	-1.49%
SA	1.44%	1.29%	-1.47%
ADO	-3.74%	-1.80%	-1.81%
C26:0-LPC	-0.87%	2.80%	-3.49%

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Регистрация результатов

Диапазон измерений для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием систем QSight, TQD и Xevo представлен в сводном виде в табл. 16.

Таблица 16. Сводные диапазоны измерений, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием систем QSight, TQD и Xevo.

Анализируемое вещество	QSight	TQD	Xevo
	Диапазон измерений (мкмоль/л)	Диапазон измерений (мкмоль/л)	Диапазон измерений (мкмоль/л)
Ala	3.66 – 1450	1.75 – 1580	0.45 – 1530
Arg	7.48 – 359	7.47 – 311	7.23 – 355
Asa	0.16 – 67.2	0.18 – 67.7	0.18 – 58.1
Cit	2.63 – 1040	2.64 – 934	0.66 – 1020
Gln\Lys	6.31 – 2450	0.81 – 2190	0.76 – 2280
Glu	6.31 – 2450	0.81 – 2190	0.76 – 2280
Gly	8.61 – 2070	8.22 – 1820	8.70 – 2000
Leu\Ile\Pro-OH	0.40 – 1430	0.40 – 1420	0.39 – 1500
Met	1.56 – 802	6.31 – 826	0.76 – 861
Orn	1.83 – 807	1.75 – 799	0.96 – 853
Phe	0.29 – 1500	0.29 – 1470	0.28 – 1500
Pro	0.34 – 1240	0.35 – 1250	0.34 – 1270
Tyr	1.84 – 1270	1.75 – 1240	0.88 – 1330
Val	0.84 – 1130	0.22 – 1110	0.21 – 1180
C0	0.18 – 407	0.17 – 392	0.09 – 400
C2	0.04 – 147	0.04 – 139	0.02 – 148
C3	0.02 – 64.2	0.02 – 58.4	0.02 – 59.8
C3DC\C4OH	0.01 – 11.3	0.01 – 10.4	0.02 – 11.6
C4	0.01 – 11.3	0.01 – 10.4	0.02 – 11.6
C4DC\C5OH	0.01 – 17.8	0.02 – 17.0	0.01 – 19.9
C5	0.01 – 17.8	0.02 – 17.0	0.01 – 19.9
C5:1	0.01 – 17.8	0.02 – 17.0	0.01 – 19.9
C5DC\C6OH	0.04 – 7.30	0.04 – 6.99	0.04 – 7.24
C6	0.03 – 7.99	0.05 – 7.48	0.05 – 8.35
C6DC	0.04 – 7.30	0.04 – 6.99	0.04 – 7.24
C8	0.01 – 41.2	0.01 – 38.7	0.01 – 41.9
C8:1	0.01 – 41.2	0.01 – 38.7	0.01 – 41.9
C10	0.01 – 7.24	0.01 – 6.93	0.01 – 7.20
C10:1	0.01 – 7.24	0.01 – 6.93	0.01 – 7.20
C10:2	0.01 – 7.24	0.01 – 6.93	0.01 – 7.20
C12	0.01 – 10.3	0.01 – 9.15	0.01 – 9.57
C12:1	0.01 – 10.3	0.01 – 9.15	0.01 – 9.57
C14	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C14:1	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C14:2	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C14OH	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Анализируемое вещество	QSight	TQD	Xevo
	Диапазон измерений (мкмоль/л)	Диапазон измерений (мкмоль/л)	Диапазон измерений (мкмоль/л)
C16	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C16:1	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C16OH	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C16:1OH\C17	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C18	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:1	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:2	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18OH	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:1OH	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:2OH	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C20	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
C22	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
C24	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
C26	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
SA	0.24 – 88.2	0.24 – 122	0.23 – 89.1
ADO	0.07 – 41.3	0.08 – 36.9	0.16 – 39.8
D-ADO	0.07 – 41.3	0.08 – 36.9	0.16 – 39.8
C20:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03
C22:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03
C24:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03
C26:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03

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

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

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ [5]И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

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

[5] Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ. Нельзя устанавливать пограничные значения доверительного диапазона на основании данных, собранных в другом месте или с помощью каких-либо иных продуктов, кроме набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии 3044-0010 NeoBase 2.

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 испытывали в лаборатории, которая специализируется на выполнении скрининга, путем измерения концентрации аналитов с помощью масс-спектрометрической системы скрининга TQD (произв. № 1445-006). Используя данные, полученные с использованием стандартных скрининговых образцов новорожденных, пограничные значения доверительного интервала для аналитов 3044-0010 NeoBase 2 были определены путем расчета концентрации аналитов, соответствующих 1-му, 99-му и 99.5-му процентилям. Процентили и описательные значения, рассчитанные на основе результатов для 1902 стандартных скрининговых образцов, приведены ниже в таблице 17.

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

Таблица 17. Описательная статистика исследования с использованием масс-спектрометрической системы TQD (n = 1902).

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Процентили		
			1-й	99-й	99.5-й
Ala	285	269	141	578	741
Arg	11.6	9.88	2.05 [1]	36.7	49.8
Asa	0.28	0.27	0.12 [1]	0.54	0.59
Cit	14.7	14.0	6.45	29.9	36.3
Gln\Lys	788	772	457	1270	1330
Glu	291	283	149	502	515
Gly	565	551	304	1010	1080
Leu\Ile\Pro-OH	108	102	60.9	222	266
Met	22.3	21.6	11.7	40.1	44.4
Orn	85.0	78.2	39.6	194	211
Phe	55.5	53.8	35.5	94.5	103
Pro	150	145	89.8	268	305
Tyr	93.9	87.0	40.4	211	241
Val	106	100	57.0	221	247
C0	19.8	18.3	7.89	48.6	53.4
C2	24.1	22.9	10.6	49.5	55.7
C3	2.46	2.24	0.95	5.76	7.35
C3DC\C4OH	0.20	0.19	0.07	0.39	0.41
C4	0.24	0.21	0.10	0.70	0.81
C4DC\C5OH	0.26	0.24	0.12	0.50	0.59
C5	0.10	0.09	0.04	0.28	0.33
C5:1	0.01 [1]	0.01 [1]	0.00 [1]	0.02	0.02
C5DC\C6OH	0.11	0.11	0.05	0.23	0.26
C6	0.05	0.05	0.02 [1]	0.11	0.12
C6DC	0.06	0.06	0.02 [1]	0.15	0.15

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Процентили		
			1-й	99-й	99.5-й
C8	0.06	0.06	0.02	0.14	0.15
C8:1	0.09	0.08	0.03	0.22	0.25
C10	0.10	0.09	0.02	0.24	0.27
C10:1	0.04	0.04	0.02	0.08	0.08
C10:2	0.01	0.01	0.00 [1]	0.02	0.02
C12	0.12	0.11	0.02	0.29	0.33
C12:1	0.10	0.09	0.02	0.27	0.30
C14	0.25	0.24	0.10	0.52	0.55
C14:1	0.14	0.13	0.04	0.37	0.42
C14:2	0.03	0.02	0.01	0.06	0.06
C14OH	0.02	0.02	0.00 [1]	0.04	0.05
C16	4.12	3.99	1.75	7.87	8.34
C16:1	0.29	0.28	0.09	0.54	0.57
C16OH	0.03	0.03	0.01 [1]	0.06	0.07
C16:1OH\C17	0.05	0.05	0.03	0.10	0.12
C18	0.94	0.91	0.45	1.81	2.00
C18:1	1.29	1.26	0.58	2.38	2.50
C18:2	0.17	0.15	0.06	0.47	0.55
C18OH	0.02	0.02	0.00 [1]	0.03	0.03
C18:1OH	0.02	0.02	0.01	0.04	0.05
C18:2OH	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
C20	0.02	0.02	0.01	0.05	0.06
C22	0.01	0.01	0.00 [1]	0.01	0.01
C24	0.01	0.01	0.00 [1]	0.02	0.02
C26	0.01	0.01	0.00 [1]	0.01	0.02
SA	0.22 [1]	0.21 [1]	0.09 [1]	0.44	0.47
ADO	0.56	0.52	0.21	1.30	1.55
D-ADO	0.02 [1]	0.02 [1]	0.01 [1]	0.04 [1]	0.05 [1]
C20:0-LPC	0.14	0.14	0.06 [1]	0.26	0.30
C22:0-LPC	0.18	0.17	0.07 [1]	0.36	0.38
C24:0-LPC	0.48	0.47	0.24	0.79	0.84
C26:0-LPC	0.30	0.29	0.13	0.56	0.58

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

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

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 представляет собой количественный метод профилирования метаболических нарушений. По определению первичные маркеры представляют собой аналиты, которые всегда отклоняются от нормы (выше или ниже, в зависимости от нарушения) при наличии определенного нарушения. Вторичные маркеры могут быть либо аналитами, которые часто являются отклоняющимися от нормы при определенном нарушении, либо соотношениями аналитов, которые будут отклоняться от нормы, если их относительная концентрация изменится вследствие определенного метаболического блока. Эти вторичные маркеры могут помочь выявлять нарушения, для которых первичный маркер может иметь пограничное значение [31].

Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (RUSP) представляет собой список нарушений, рекомендованных Секретарем Департамента здравоохранения и социальных служб (HHS) для применения персоналом лабораторий в рамках программ всеобщего скрининга новорожденных (NBS). Нарушения в панели RUSP выбраны на основе данных, подтверждающих потенциальную выгоду от проведения скрининга, способности персонала лабораторий выполнять скрининг нарушений и наличия эффективных методов лечения. Американская академия педиатрии (AAP) идентифицирует первичные маркеры для основных и вторичных нарушений RUSP [55], а Американский колледж медицинской генетики (ACMG) опубликовал алгоритмы скрининга новорожденных [56]. В руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом тандемной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание) [31] перечислены первичные и вторичные маркеры и их соотношения, связанные с нарушениями обмена веществ.

Примечание. Дополнительная информация относительно профилей аналитов, относящихся к нарушениям метаболизма, представлена в Приложении 1 в конце этого листка-вкладыша в упаковку.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СКРИНИНГА[6]

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии 3044-0010 NeoBase 2 сравнивали с набором для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии 3040-0010 NeoBase в лаборатории, которая специализируется на выполнении скрининга, путем измерения концентрации аналитов с помощью масс-спектрометрической системы TQD. Используя данные стандартного скрининга новорожденных, пограничные уровни обоих методов определяли путем вычисления 99.5-го и 99-го процентиля для всех аналитов, кроме C2. Для C2 применяемый пограничный уровень основан на 1-м процентиле. Для C0, C3, C16, C18, C18:1 и Cit применяемые пограничные уровни основаны на 1-м, 99.5-м и 99-м процентиле. Следует отметить, что пограничные значения, используемые для оценки результативности скрининга, относятся только к данному исследованию.

Нарушения и количество подтвержденных положительных образцов, включенных в исследование, приведены в таблице 18. Всего было включено 16 образцов в группу нарушений метаболизма аминокислот, 12 образцов в группу нарушений окисления жирных кислот и 15 образцов в группу нарушений метаболизма органических кислот. Кроме того, в группу других нарушений было включено 4 образца тяжелого

[6] Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

комбинированного иммунодефицита аденозиндезаминазы (ТКИД-АДА) и Х-сцепленной адренолейкодистрофии (Х-АЛД).

Таблица 18. Нарушения и количество ретроспективно подтвержденных положительных образцов, включенных в исследование.

Нарушения обмена аминокислот (АК)		
Нарушение	**Сокращенное название**	**Количество положительных образцов**
Аргининемия	ARG	1
Аргининосукцинная ацидемия	ASA	1
Дефект биоптерина в биосинтезе кофактора	BIOPT-BS	1
Цитруллинемия, 1-го типа	CIT I	3
Доброкачественная гиперфенилаланинемия	H-PHE	2
Гиперметионинемия	MET	1
Болезнь кленового сиропа	MSUD	3
Дефицит орнитинтранскарбамилазы	OTCD	1
Классическая фенилкетонурия	PKU	2
Тирозинемия, 3-го типа	TYR III	1
Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)		
Нарушение	**Сокращенное название**	**Количество положительных образцов**
Дефект поглощения карнитина	CUD	2
Дефицит L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы с длинной цепью	LCHAD	2
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы	MCAD	2
Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы	SCAD	2
Трифункциональная белковая недостаточность	TFP	1
Дефицит длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы	VLCAD	3

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нарушения обмена органических кислот (ОК)		
Нарушение	**Сокращенное название**	**Количество положительных образцов**
2-метилбутирилглицинурия	2MBG	1
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы	3MCC	2
Глутаровая ацидемия, 1-го типа	GA I	3
Изобутирилглицинурия	IBG	1
Изовалериановая ацидемия	IVA	2
Дефицит голокарбоксилазы синтетазы	MCD	1
Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил-КоА-мутаза)	MUT	1
Метилмалоновая ацидемия (нарушения обмена кобаламина)	cblA, cblB	1
Пропионовая ацидемия	PROP	3
Другие нарушения		
Нарушение	**Сокращенное название**	**Количество положительных образцов**
Тяжелый комбинированный иммунодефицит аденозиндезаминазы	ADA-SCID	2
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	X-ALD	2

В табл. 19 представлены данные по результативности скрининга, включающие ретроспективные подтвержденные положительные образцы, исследованные с помощью масс-спектрометрической системы TQD.

Результативность скрининга в отношении тяжелого комбинированного иммунодефицита аденозиндезаминазы (ТКИД-АДА) и Х-сцепленной адренолейкодистрофии (Х-АЛД) была установлена путем сравнения результата, полученного с помощью набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2, и клиническими проявлениями. Результаты представлены в табл. 20.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 19. Совпадение результатов, полученных с помощью наборов для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 и NeoBase.

Нарушения обмена аминокислот (АК)		NeoBase					
		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	62 [1]	70	132	45 [1]	41	86
	Отрицательный результат скрининга	28	1591	1619	20	1645	1665
	Итого	90	1661	1751	65	1686	1751

[1] Включает все 15 подтвержденных положительных образцов на нарушения обмена АК, обнаруженных обоими методами с использованием 99-го и 99.5-го процентилей для пограничных уровней.

Нарушения обмена аминокислот (АК)		NeoBase		
		1-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	16 [1]	18	34
	Отрицательный результат скрининга	16	1687	1703
	Итого	32	1705	1737

[1] Включает 1 подтвержденный положительный образец на ДОТК, обнаруженный обоими методами с использованием 1-го процентиля для граничных уровней.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)		NeoBase					
		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	80 [1]	40	120	45 [1]	17	62
	Отрицательный результат скрининга	45	1581	1626	23	1661	1684
	Итого	125	1621	1746	68	1678	1746

[1] Включает все 10 подтвержденных положительных образцов на нарушения ОЖК, обнаруженных обоими методами с использованием 99-го и 99.5-го процентилей для пограничных уровней.

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)		NeoBase		
		1-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	87 [1]	23 [2]	110
	Отрицательный результат скрининга	42	1586	1628
	Итого	129	1609	1738

[1] Включает 1 подтвержденный положительный образец на ДПК, обнаруженный обоими методами с использованием 1-го процентиля для пограничных уровней.
[2] Включает 1 подтвержденный положительный образец на ДПК, не обнаруженный анализом NeoBase, однако обнаруженный анализом NeoBase 2 с использованием 1-го процентиля для пограничных уровней.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нарушения обмена органических кислот (ОК)		NeoBase					
		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	57 [1]	23	80	36 [1]	13	49
	Отрицательный результат скрининга	11	1660	1671	5	1697	1702
	Итого	68	1683	1751	41	1710	1751

[1] Включает все 15 подтвержденных положительных образцов на нарушения обмена ОК, обнаруженных обоими методами с использованием 99-го и 99.5-го процентилей для пограничных уровней.

Таблица 20. Результативность скрининга в отношении ТКИД-АДА и Х-АЛД с использованием 99-го и 99.5-го процентилей.

ТКИД-АДА		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный	Норма	Итого	Положительный	Норма	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	2 [1]	75	77	2 [1]	36	38
	Отрицательный результат скрининга	0	1661	1661	0	1700	1700
	Итого	2	1736	1738	2	1736	1738

[1] Включает оба подтвержденных положительных образца на ТКИД-АДА.

X-ALD		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный	Норма	Итого	Положительный	Норма	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	2 [1]	61	63	2 [1]	15	17
	Отрицательный результат скрининга	0	1675	1675	0	1721	1721
	Итого	2	1736	1738	2	1736	1738

[1] Включает оба подтвержденных положительных образца на Х-АЛД.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ГАРАНТИЯ

Все представленные данные были получены в ходе описанных исследований. Любое изменение процедуры не рекомендовано производителем и может негативно повлиять на результат, в этом случае компания Wallac Oy и ее подразделения не несут гарантийных обязательств.

Компания Wallac Oy, ее подразделения и авторизованные дистрибьюторы в этом случае не несут ответственности за ущерб, прямой или косвенный.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilcken, B. et al. (2009): Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years. Pediatrics **124**, e241–e248.

2. McHugh, D.M.S. et al. (2011): Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. Genet. Med. **13**, 230–254.

3. Lund, A.M. et al. (2012): Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland – Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. Mol. Genet. Metab. **107**, 281–293.

4. Nyhan, W.L. et al. (2012): Atlas of Inherited Metabolic Diseases, Third edition, CRC Press.

5. Sun, A. et al. (2012): Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. Overview and Outcomes. Adv. Pediatr. **59**, 209–245.

6. Wilcken, B. et al. (2012): Chapter 3. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. In J.-M. Saudubray et. al (Eds.), Inborn Metabolic Diseases. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Pp. 75–86.

7. la Marca, G. (2014): Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. J. Pharm. Biomed. Anal. **101**, 174–182.

8. Therrell, B.L. et al. (2015): Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin. Perinatol. **39**, 171–187.

9. Al-Jasmi, F.A. et al. (2016): Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011–2014). JIMD Reports **28**, 127–135.

10. Ombrone, D. et al. (2016). Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. Mass Spectrom. Rev. **35**, 71–84.

11. Giguère, Y. and Berthier, M-T. (2017): Chapter 13. Newborn Screening for Hereditary Tyrosinemia Type I in Québec: Update. In R.M. Tanguay (ed.), Hereditary Tyrosinemia, Advances in Experimental Medicine and Biology **959**, Pp. 139–146.

12. Stinton, C. et al. (2017): Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone – a systematic review of test accuracy. Orphanet J. Rare Dis. **12**, 48–55.

13. Therrell, B.L. et al. (2017): Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. Mol. Genet. Metab. **121**, 308–313.

14. Trinh, M.-U. et al. (2003): Quantification of Glutamine in Dried Blood Spots and Plasma by Tandem Mass Spectrometry for the Biochemical Diagnosis and Monitoring of Ornithine Transcarbamylase Deficiency. Clin. Chem. **49** (4), 681–684.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

15. Cavicchi, C. et al. (2009): Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC–MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. J. Pharm. Biomed. Anal. **49**, 1292–1295.

16. Batshaw, M.L. et al. (2014): A longitudinal study of urea cycle disorders. Mol. Genet. Metab. **113**, 127–130.

17. Rüfenacht, V. and Häberle, J. (2015): Mini-Review: Challenges in Newborn Screening for Urea Cycle Disorders. Int. J. Neonatal Screen. **1**, 27–35.

18. De Biase, I. et al. (2015): Quantitative amino acid analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Implications for the diagnosis of argininosuccinic aciduria. Clin. Chim. Acta **442**, 73–74.

19. Azzari, C. et al. (2011): Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. J. Allergy Clin. Immunol. **127** (6), 1394–1399.

20. la Marca, G. et al. (2013): Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. J. Allergy Clin. Immunol. **131** (6), 1604–1610.

21. la Marca, G. et al. (2014): The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. J. Pharm. Biomed. Anal. **88**, 201–206.

22. Theda, C. et al. (2014): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Further evidence high throughput screening is feasible. Mol. Genet. Metab. **111**, 55–57.

23. Turgeon, C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. Mol. Genet. Metab. **114**, 46–50.

24. Vogel, B.H. et al. (2015): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. Mol. Genet. Metab. **114**, 599–603

25. Haynes, C.A. and De Jesús, V.R. (2015): Simultaneous quantitation of hexacosanoyl lysophosphatidylcholine, amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone during FIA–ESI–MS/MS analysis of dried blood spot extracts for newborn screening. Clin Biochem. **49**, 161–165.

26. Moser, A.B. et al. (2016): Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. Int. J. Neonatal Screen. 2:15.

27. Kemper, A.R. et al. (2017): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. Genet. Med. **19** (1), 121–126.

28. CLSI, 2013. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

29. Strnadova, K.A. et al. (2007): Long-Term Stability of Amino Acids and Acylcarnitines in Dried Blood Spots. Clin. Chem. **53**, 717–722.

30. Adam, B.W. et al. (2011): The stability of markers in dried-blood spots for recommended newborn screening disorders in the United States. Clin. Biochem. **44**, 1445–1450.

31. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

32. Winter, T. et al. (2017): Contamination of dried blood spots – an underestimated risk in newborn screening. Clin. Chem. Lab. Med. **56**, 278-284.

33. Hall, E.M. et al. (2015): Influence of Hematocrit and Total-Spot Volume on Performance Characteristics of Dried Blood Spots for Newborn Screening. Int. J. Neonatal Screen. **1**, 69–78.

34. Cavedon, C.T. et al. (2005): Age-Related Variations in Acylcarnitine and Free Carnitine Concentrations Measured by Tandem Mass Spectrometry. Clin. Chem. **51**, 745–752.

35. Clark, R.H. et al. (2014): Gestational Age and Age at Sampling Influence Metabolic Profiles in Premature Infants. Pediatrics **134**, e37–e46.

36. Gucciardi, A. et al. (2015): Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. Pediatr. Res. **77** (1), 36–47.

37. CLSI (2014): User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

38. CLSI (2014): Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

39. CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

40. CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

41. Soldin, S. J. et al. (2011). Pediatric Reference Intervals, 7th edition, AACC Press, Washington DC, USA.

42. Lee, S-Y. et al. (2006): A Report of Two Families with Sarcosinaemia in Hong Kong and Revisiting the Pathogenetic Potential of Hypersarcosinaemia. Ann. Acad. Med. Singapore **35**, 582–584.

43. Carducci, C. et al. (2006): Quantitative determination of guanidinoacetate and creatine in dried blood spot by flow injection analysis-electrospray tandem mass spectrometry. Clin. Chim. Acta **364**, 180–187.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

44. Pauli-Magnus, C. et al. (2000): Characterization of the Major Metabolites of Verapamil as Substrates and Inhibitors of P-glycoprotein. J. Pharmacol. Exp. Ther. **293**, 376–382.

45. Houten, S.M. et al. (2013): Genetic basis of hyperlysinemia. Orphanet J. Rare Dis. **8**:57.

46. Williams, J.P. et al. (2015): Waters application note. Gas-Phase Separation of Benzocaine Protonation Site Isomers and Phenylalanine Using Travelling-Wave Ion Mobility MS.

47. Abdenur, J.E. et al. (1998): Diagnosis of isovaleric acidaemia by tandem mass spectrometry: False positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. J. Inher. Metab. Dis. **21**, 624–630.

48. Yamada, K. et al. (2015): Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. Mol. Genet. Metab. **116**, 192–194.

49. Boemer, F. et al. (2014): Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. Mol. Genet. Metab. **111**, 52–54.

50. Minkler, P.E. et al. (2017): Correcting false positive medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency results from newborn screening; synthesis, purification, and standardization of branched-chain C8 acylcarnitines for use in their selective and accurate absolute quantitation by UHPLC–MS/MS. Mol. Genet. Metab. **120**, 363–369.

51. Malvagia, S. et al. (2015): Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. Clin. Chim. Acta **450**, 342–348.

52. Armangue, T. et al. (2017): Neonatal detection of Aicardi Goutières Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. Mol. Genet. Metab **122**, 134-139.

53. Kratz, L.E. and Albert, J.S. (2016): 2-Ethylhexanoic acid, found in common plasticizers, leads to an artificial increase in C8 acylcarnitine levels in two neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Clin. Chim. Acta **461**, 59–60.

54. CLSI (2013): Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

55. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. Pediatrics **117**, S308-S314.

56. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/

Последний пересмотр: февраль 2019 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit 3044-0010

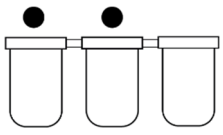
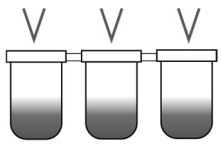
Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase™ 2 3044-0010

Ведомость итогового протокола

ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ

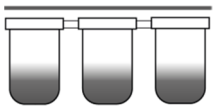
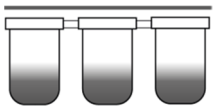
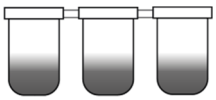
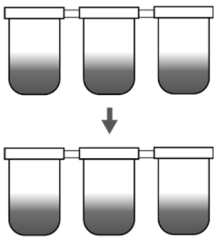
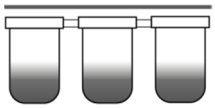
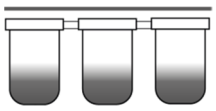
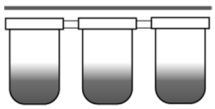
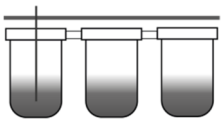
Восстановить флакон внутреннего стандарта NeoBase 2		Добавить 1.4 мл экстракционного раствора NeoBase 2 во флакон внутреннего стандарта. Смешивать в течение 60–70 мин, обрабатывать ультразвуком в течение 3 мин при +35 °C.
В случае анализа на SA и Asa приготовить рабочий экстракционный раствор (EWS)		Перенести 126 мл экстракционного раствора NeoBase 2 во флакон. Пипетировать 2.6 мл раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 и 1.3 мл восстановленного внутреннего стандарта. Тщательно смешать, избегая контакта с закручивающейся крышкой.
Если анализ на SA и Asa не требуется, приготовить рабочий экстракционный раствор (EWS)		Перенести 129 мл экстракционного раствора NeoBase 2 во флакон. Пипетировать 1.3 мл восстановленного внутреннего стандарта. Тщательно смешать, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Выбить диски с контрольными и неизвестными образцами		Использовать микропланшет
Добавить EWS		125 мкл на одну лунку

Продолжение →

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Накрыть планшет		Накрыть микропланшет клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение EWS
Инкубировать сухие пятна крови		Встряхивать на скорости 650–750 об/мин при +45 °C в течение 30 мин
Снять крышку		Осторожно снять крышку микропланшета
Перенести на новый микропланшет		Перенести 100 мкл на новый микропланшет
Накрыть планшет		Накрыть планшет клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение EWS
Загрузить планшет в автоматический пробоотборник		Запустить рабочую программу и создать рабочие списки с помощью подходящих концентраций внутренних стандартов NeoBase 2 и метода сбора данных
В случае анализа на SA и Asa оставить на 1 час при комнатной температуре		Оставить автоматический пробоотборник на 1 час при комнатной температуре перед измерением
Выполнить измерение		Запустить измерения в рабочей программе

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (RUSP) представляет собой список нарушений, рекомендованных Секретарем Департамента здравоохранения и социальных служб (HHS) для применения персоналом лабораторий в рамках программ всеобщего скрининга новорожденных (NBS). Нарушения в панели RUSP выбраны на основе данных, подтверждающих потенциальную выгоду от проведения скрининга, способности персонала лабораторий выполнять скрининг нарушений и наличия эффективных методов лечения [1]. Американская академия педиатрии (AAP) идентифицирует первичные маркеры для основных и вторичных нарушений RUSP [2], а Американский колледж медицинской генетики (ACMG) опубликовал алгоритмы скрининга новорожденных [3]. В руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом тандемной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание) [4] перечислены первичные и вторичные маркеры и их соотношения, связанные с нарушениями обмена веществ.

Табл. 1 включает основные метаболические нарушения RUSP и связанные с ними первичные маркеры из контрольного листа и алгоритма подтверждения ACT, составленных AAP и ACMG для новорожденных, а также первичные и вторичные маркеры, перечисленные в Руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом тандемной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание). Табл. 2 включает ту же информацию для вторичных метаболических нарушений RUSP. Наличие вторичных маркеров является дополнительным подтверждением результатов скрининга, но их недостаточно для самостоятельного/первичного скрининга конкретного нарушения.

Таблица 1. Основные метаболические нарушения RUSP и другие нарушения, связанные с ними первичные маркеры согласно AAP и ACMG и связанные с ними первичные и вторичные маркеры согласно Руководству CLSI NBS04, 2-е издание.

Основное нарушение RUSP	Метаболическое нарушение			Сокращенное название	Первичный маркер [2,3]	Первичные и вторичные маркеры [4]
	Нарушения обмена органических кислот	Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения обмена аминокислот			
Пропионовая ацидемия	X			PROP	C3	C3,C16:1OH\ C17
Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил-КоА-мутаза)	X			MUT, MMA	C3	C3,C16:1OH\ C17
Метилмалоновая ацидемия (нарушения обмена кобаламина)	X			cblA, cblB	C3	C3,C16:1OH\ C17
Изовалериановая ацидемия	X			IVA	C5	C5
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы	X			3MCC	C5OH	C5OH
3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия	X			HMG	C5OH	C5OH, C6DC
Дефицит голокарбоксилазы синтетазы	X			MCD	C5OH	C5OH,C3
Дефицит ß-кетотиолазы	X			BKT	C5OH	C5:1, C5OH, C4:OH
Глутаровая ацидемия, 1-го типа	X			GA I	C5DC	C5DC

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Основное нарушение RUSP	Метаболическое нарушение			Сокращенное название	Первичный маркер [2,3]	Первичные и вторичные маркеры [4]
	Нарушения обмена органических кислот	Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения обмена аминокислот			
Дефект поглощения карнитина/дефект транспортировки карнитина		X		CUD	C0	C0(низк.), C2(низк.), C3(низк.), C16(низк.), C18(низк.), C18:1(низк.)
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы		X		MCAD	C8, C6, C10	C8,C6,C10:1, C10
Дефицит длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы		X		VLCAD	C14:1	C14,C14:1,C14:2,C12, C12:1
Дефицит L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы с длинной цепью		X		LCHAD	C16-OH, C18:1-OH	C18OH,C16OH, C16:1OH\C17, C18:1OH,C14OH, C18:2OH
Трифункциональная белковая недостаточность		X		TFP	C16-OH, C18:1-OH	C18OH,C16OH,C16:1OH\C17,C18:1OH, C14OH,C18:2OH
Аргининосукцинная ацидурия			X	ASA	Cit	ASA, Cit
Цитруллинемия, 1-го типа			X	CIT I	Cit	Cit
Болезнь кленового сиропа			X	MSUD	Лейцин	Leu\Ile\Pro-OH,Val
Гомоцистинурия			X	HCY	Met	Met
Классическая фенилкетонурия			X	PKU	Phe	Phe
Тирозинемия, 1-го типа			X	TYR I	Tyr	SA, Tyr
Основное нарушение RUSP	**Другое нарушение**			**Сокращенное название**	**Первичный маркер [4]**	**Первичные и вторичные маркеры [4,5,6]**
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (аденозиндезаминазы)[1]	X			(ADA)-SCID	ADO, D-ADO	ADO, D-ADO
Х-сцепленная адренолейкодистрофия[2]	X			X-ALD	C26:0-LPC	C26:0-LPC, C24:0-LPC, C22:0-LPC, C20:0-LPC, C26, C24, C22, C20

[1] Указанные маркеры, ADO и D-ADO, связаны только с ТКИД-АДА, но не с другими видами ТКИД.
[2] Указанные первичные и вторичные маркеры, связанные с Х-АЛД, основаны на данных Руководства CLSI NBS04 (2-е издание) [4] и литературных данных [5,6].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 2. Вторичные метаболические нарушения RUSP, связанные с ними первичные маркеры согласно AAP и ACMG и связанные с ними первичные и вторичные маркеры согласно Руководству CLSI NBS04, 2-е издание.

Вторичное нарушение RUSP	Метаболическое нарушение			Сокращенное название	Первичный маркер [2,3]	Первичные и вторичные маркеры [4]
	Нарушения обмена органических кислот	Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения обмена аминокислот			
Метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией	X			cblC, cblD	C3	C3,C16:1OH\ C17
Малоновая ацидемия	X			MAL	C3DC	C3DC
Изобутирилглицинурия	X			IBG	C4	C4
2-метилбутирилглицинурия	X			2MBG	C5	C5
3-метилглутаконовая ацидемия, 1-го типа	X			3MGA	C5OH	C5OH
2-метил-3-гидроксимасляная ацидурия	X			2M3HBA	C5OH	C5OH, C5:1
Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы		X		SCAD	C4	C4
Дефицит L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы со средней/короткой цепью		X		M/SCHAD	C4-OH	C4OH, C6OH
Глутаровая ацидемия, 2-го типа		X		GA II (MADD)	C4, C5; C4–C18, насыщенные и ненасыщенные виды	C4–C18, насыщенные и ненасыщенные виды
Дефицит кетоацил-КоА-тиолазы со средней цепью		X		MCKAT	C8, C8-OH, C10-OH	C8, C10
Дефицит 2,4 диеноил-КоА-редуктазы		X		DE RED	C10:2	C10:2
Дефицит карнитина пальмитоилтрансферазы, 1-го типа		X		CPT-1	C0 (выс.), C0/C16+C18	C0 (выс.), C16 (выс.), C18 (выс.), C18:2 (выс.), C18:1 (выс.)
Дефицит карнитина пальмитоилтрансферазы, 2-го типа		X		CPT-2	C16 и/или C18:1	C14, C16, C18, C16:1, C18:2, C18:1, C2 (низк.)
Дефицит карнитина ацилкарнитина транслоказы		X		CACT	C16 и/или C18:1	C14, C16, C18, C16:1, C18:2, C18:1, C2 (низк.)
Аргининемия			X	ARG	Arg	Arg
Цитруллинемия, 2-го типа			X	CIT-2	Cit	Cit
Гиперметионинемия			X	MET	Met	Met
Доброкачественная гиперфенилаланинемия			X	H-PHE	Phe	Phe
Дефект биоптерина в биосинтезе кофактора			X	BIOPT (BS)	Phe	Phe
Дефект биоптерина в регенерации кофактора			X	BIOPT (REG)	Phe	Phe
Тирозинемия, 2-го типа			X	TYR-2	Tyr	Tyr

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Вторичное нарушение RUSP	Метаболическое нарушение			Сокращенное название	Первичный маркер [2,3]	Первичные и вторичные маркеры [4]
	Нарушения обмена органических кислот	Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения обмена аминокислот			
Тирозинемия, 3-го типа			X	TYR-3	Tyr	Tyr

Перечень литературы:

1. Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (по состоянию на июль 2018 г.). См. на веб-странице: https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf

2. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. Pediatrics **117**, S308–S314.

3. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/

4. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

5. Turgeon C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. Mol. Genet. Metab. **114**(1), 46–50.

6. Huffnagel, I.C. et al. (2017): Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. Mol. Genet. Metab. **122**(4), 209-215.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru