

MAGLUMI™ раковый антиген СА 19-9 (CLIA)

НАЗНАЧЕНИЕ

Данный комплект реагентов предназначен для проведения хемилюминесцентного иммуноанализа *in vitro* с целью количественного определения ракового антигена СА 19-9 в сыворотке крови человека с помощью автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI (включая модели Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000 и Maglumi 4000 Plus).

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ И ПОЯСНЕНИЯ

Антиген СА 19-9 (углеводный антиген 19-9 или раковый антиген 19-9), имеющий преимущественно углеводный состав, был выделен при исследовании культуры одной из линий клеток колоректального рака. СА 19-9 — это высокомолекулярный гликопротеин, выделенный из моноклональных антител мышей, которым были искусственно введены человеческие клетки колоректального рака¹. Имеются данные по 2283 пациентам, у 945 из которых (41 %) было однозначно диагностировано злокачественное образование по результатам гистологического исследования. Медиана чувствительности СА 19-9 для диагностики рака поджелудочной железы по результатам объединенных данных всех серий исследований составила 79 (70–90%). Медиана специфичности составила 82 (68–91 %). Медиана положительного прогностического значения составила 72 (41–95), а медиана отрицательного прогностического значения — 81 (65–98)²⁻⁵.

СА 19-9 является наиболее распространенным и надежным маркером рака поджелудочной железы. Этот антиген относится к многочисленному семейству маркеров муцинозных форм рака — гликопротеинов, которые имеют скелет из трансмембранных белков и внеклеточный матрикс, состоящий из сильно гликозилированных олигосахаридных цепей, и в норме являются одним из компонентов секрета слизистых желез. В норме СА 19-9 синтезируется в организме человека клетками поджелудочной железы и желчных протоков, а также клетками эпителия слизистой оболочки желудка, толстой кишки, эндометрия и слюнных желез. В сыворотке крови здорового человека СА 19-9 присутствует в небольшом количестве в виде муцина, высокомолекулярного гликопротеинового комплекса (с молекулярной массой от 200 до 1000 кДа). Сверхэкспрессия этого антигена наблюдается при определенных воспалительных заболеваниях, например, при панкреатите и других доброкачественных заболеваниях ЖКТ. Кроме того, уровень СА 19-9 в плазме крови повышается у пациентов с неопластическими заболеваниями, при которых, по-видимому, изменяются некоторые процессы регулирования циркуляции молекул СА 19-9 с кровотоком и их метаболизма⁶⁻⁷.

ПРИНЦИП ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА

Анализ на СА 19-9 представляет собой хемилюминесцентный сэндвич-анализ.

Проба (либо, в соответствующих случаях, калибратор или контроль), буфер и магнитные микрочастицы, покрытые моноклональными антителами к СА 19-9, тщательно перемешиваются и инкубируются, после чего выполняется осаждение частиц в магнитном поле и цикл промывки. После добавления моноклональных антител к СА 19-9, меченых аминобутил-этил-изолюминолом (АВЕИ), в результате реакции образуются сэндвич-комплексы, которые затем инкубируются. После осаждения частиц в магнитном поле надосадочная жидкость фильтруется, а затем выполняется цикл промывки. После этого добавляются стартовые реагенты 1 и 2 для начала хемилюминесцентной реакции. Световой сигнал измеряется в течение трех секунд в относительных световых единицах (ОСЕ) при помощи фотоумножителя. Полученное количество ОСЕ пропорционально концентрации СА 19-9 в пробе (или, в соответствующих случаях, в калибраторе или контроле).

СОСТАВ КОМПЛЕКТА

Предоставляемые материалы

Компоненты	Состав	100 тестов (номер по каталогу: 130201011M)	50 тестов (номер по каталогу: 130601011M)
Магнитные микрочастицы	Магнитные микрочастицы, покрытые моноклональными антителами к СА 19-9; в буфере, содержащем бычий сывороточный альбумин (БСА) и азид натрия (NaN ₃) (<0,1 %)	2,5 мл	2,0 мл
Калибратор низкой концентрации	Антигены СА 19-9 в буфере, содержащем БСА и NaN ₃ (<0,1 %)	2,5 мл	2,0 мл
Калибратор высокой концентрации	Антигены СА 19-9 в буфере, содержащем БСА и NaN ₃ (<0,1 %)	2,5 мл	2,0 мл
Буфер	Содержит БСА и NaN ₃ (<0,1 %)	12,5 мл	7,5 мл
Моноклональные антитела, меченые АВЕИ	Моноклональные антитела к СА 19-9, меченые аминобутил-этил-изолюминолом (АВЕИ); в буфере, содержащем БСА и NaN ₃ (<0,1 %)	12,5 мл	7,5 мл
Разбавитель	Хлорид натрия (NaCl), 0,9 %.	25,0 мл	15,0 мл
Внутренний контроль качества	Антиген СА 19-9 в буфере, содержащем БСА и NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 мл	2,0 мл

Все реагенты поставляются готовыми к использованию.

Необходимые дополнительные принадлежности, не входящие в комплект поставки

Анализаторы серии MAGLUMI:

Реакционный модуль	Номер по каталогу: 630003
Стартовые реагенты 1 и 2	Номер по каталогу: 130299004M
Промывочный концентрат	Номер по каталогу: 130299005M
Раствор для проверки светового сигнала	Номер по каталогу: 130299006M

Дополнительные принадлежности заказываются у компании Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) или ее официальных представителей.

КАЛИБРОВКА

Обеспечение отслеживаемости: данный анализ был стандартизован относительно внутреннего референсного стандарта компании SNIBE.

Проверка калибраторов для определенных анализов позволяет получить значение ОСЕ для корректировки заданной основной кривой. Результаты определяются с помощью калибровочной кривой, которая выстраивается в процессе двухточечной калибровки, и основной калибровочной кривой (10 калибровок), считанной с метки для радиочастотной идентификации реагента (RFID-метка).

Повторную калибровку рекомендуется проводить в следующих случаях:

- Перед началом использования новой партии (реагентов для анализа или стартовых реагентов 1 и 2).
- Каждые 2 недели и/или перед началом использования нового комплекта реагентов (рекомендуется).
- После проведения необходимого обслуживания системы.
- При выходе контролей за рамки установленного диапазона ожидаемых значений.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Периодичность проведения процедур контроля качества установлена нормативными актами или аккредитационными требованиями. Внутренний контроль качества предназначен только для систем MAGLUMI. Инструкции по применению и целевые значения содержатся в документе **со сведениями о контроле качества хемиллюминесцентного иммунологического анализа (CLIA) на СА 19-9**. При интерпретации результатов пользователь должен ориентироваться на собственные стандарты и знания. Подробная информация о вводе значений для контроля качества содержится в инструкциях по эксплуатации автоматического хемиллюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI.

Для контроля работы системы и построения диаграмм трендов необходимо использовать имеющиеся на рынке материалы для контроля качества. Правила обращения с пробами для контроля качества аналогичны правилам, установленным для проб пациентов. Считается, что система функционирует удовлетворительно, если получаемые значения концентрации анализата находятся в пределах допустимого контрольного диапазона, установленного для системы, или в пределах диапазона, установленного конкретной лабораторией в соответствии с надлежащей внутренней схемой контроля качества. Результаты процедур контроля качества, выходящие за пределы диапазона ожидаемых значений или диапазона измерения, установленного конкретной лабораторией, не включаются в отчет. Выполните следующие действия:

- Убедитесь, что не истек срок годности материалов.
- Убедитесь, что выполнялось необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был выполнен в соответствии со всеми инструкциями.
- Выполните анализ повторно, используя свежие пробы для контроля качества.
- При необходимости обратитесь за помощью в местную службу технической поддержки или к официальному дистрибьютору компании.

ЗАБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

- Используйте стандартные пробирки для проб или пробирки с разделительным гелем. Забор крови выполняется асептически с соблюдением универсальных мер предосторожности при венепункции.
- Центрифугирование образцов выполняется только после полного образования тромба (сгустка крови) в пробирке. Некоторые образцы, особенно взятые у пациентов, получающих антикоагулянтную или тромболитическую терапию, могут демонстрировать повышенное время свертывания.
- При выполнении центрифугирования образцов до полного образования тромба возможно получение неверных результатов анализа из-за наличия фибрина. Пробы не должны содержать фибрин и другие твердые частицы.
- Не используйте гемолизированные образцы, а также образцы, содержащие твердые частицы или большое количество липидов либо демонстрирующие признаки микробного загрязнения. Проверяйте все образцы на предмет наличия в них пузырьков воздуха и удаляйте пузырьки перед проведением анализа для получения оптимальных результатов.
- Избегайте повторного размораживания и замораживания образцов. Для образцов сыворотки крови цикл заморозки-разморозки можно повторять два раза. После хранения пробы необходимо тщательно перемешать перед использованием (с помощью вортекса). После разморозки образцы необходимо ТЩАТЕЛЬНО перемешать вихревым способом на НИЗКОЙ скорости. В случае возникновения любых сомнений обратитесь к местному представителю компании SNIBE за разъяснениями.
- Если после центрифугирования проба покрылась липидным слоем, ее следует перенести в кювету для анализа или дополнительную пробирку. Необходимо следить за тем, чтобы при переносе очищенной пробы молекулы липидов не попали в кювету или пробирку.
- Анализ любых проб (контролей или образцов, взятых у пациентов) должен быть выполнен в течение 3 часов после загрузки пробы в систему MAGLUMI. За более подробной информацией о хранении проб в аппарате обращайтесь в сервисный центр компании SNIBE.
- После отделения эритроцитов, сгустков крови или разделительного геля пробы можно хранить до 30 суток при температуре от 2 до 8 °C, а также замораживать и хранить до 3 месяцев при температуре не выше -20 °C.
- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от эритроцитов, сгустков крови или разделительного геля. При транспортировке образцов упаковка и маркировка должны соответствовать требованиям национальных и международных нормативных документов, регулирующих транспортировку клинических образцов и инфицированных веществ. Образцы необходимо транспортировать в замороженном состоянии.
- Для проведения одного анализа на СА 19-9 требуется проба объемом 50 мкл.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ДЛЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

IVD

- Для диагностики *in vitro*.
- Следуйте всем инструкциям на вкладыше внутри упаковки. При несоблюдении любых инструкций на листке-вкладыше точность и надежность результатов анализа нельзя гарантировать.

Меры по обеспечению безопасности

- **ВНИМАНИЕ!** Использование этого продукта подразумевает выполнение определенных действий с образцами биологических материалов человека. Рекомендуется считать все биологические материалы человеческого происхождения потенциальными источниками инфекций и обращаться с ними в соответствии с требованиями раздела 29 Свода федеральных нормативных актов США (CFR), часть 1910.1030 «Occupational exposure to bloodborne pathogens» (Контакт с передающимися с кровью патогенными микроорганизмами на рабочем месте). При обращении с инфицированными или потенциально инфицированными материалами необходимо соблюдать меры по обеспечению 2-го уровня биологической безопасности или другие аналогичные процедуры по обеспечению безопасности.
- Все пробы, биологические реагенты и материалы, используемые для проведения этого анализа, должны считаться потенциально инфицированными материалами. Их утилизация должна осуществляться в соответствии с правилами, установленными в конкретном медицинском учреждении. Утилизация всех материалов должна осуществляться с соблюдением всех надлежащих процедур и мер безопасности в соответствии с действующими нормативными требованиями.
- Этот продукт содержит азид натрия. Утилизация содержимого и всех емкостей должна осуществляться с соблюдением всех соответствующих местных, региональных и национальных нормативных требований.
- Необходимая информация содержится в паспортах безопасности, которые предоставляются по запросу.

Меры предосторожности при работе с реагентами

- Не используйте комплект реагентов по истечении срока годности.
- Компоненты разных комплектов реагентов или реагенты из разных партий не являются взаимозаменяемыми.
- Перед первой загрузкой комплекта реагентов в систему реагенты необходимо перемешать для ресуспендирования магнитных частиц, осевших при транспортировке.
- Инструкции по смешиванию магнитных микрочастиц содержатся в разделе данного листка-вкладыша, посвященном подготовке реагентов.
- Во избежание загрязнения при работе с комплектами реагентов и пробами используйте чистые перчатки.
- Со временем при высыхании жидкости, попавшей на мембрану флакона, образуется налет. Обычно он представляет собой кристаллы солей и не влияет на эффективность анализа.
- Подробное описание мер предосторожности, которые необходимо соблюдать при эксплуатации системы, содержится в информации по обслуживанию, предоставляемой компанией SNIBE.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СТАБИЛЬНОСТЬ

- До вскрытия упаковки: хранить при температуре от 2 до 8 °C до истечения срока годности.
- После вскрытия упаковки хранить при температуре от 2 до 8 °C: минимальная стабильность составляет 4 недели.
- Хранение в аппарате: минимальная стабильность составляет 4 недели.
- Для максимального сохранения свойств реагентов рекомендуется хранить открытые комплекты реагентов в холодильнике после завершения рабочего дня. Если контроли находятся в пределах диапазона ожидаемых значений, можно использовать комплекты реагентов после вскрытия упаковки или загрузки в систему по истечении установленных сроков.
- Храните реагенты в вертикальном положении, чтобы облегчить ресуспендирование магнитных микрочастиц.
- Не подвергайте воздействию прямых солнечных лучей.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Подготовка реагентов

- Ресуспендирование магнитных микрочастиц выполняется автоматически после успешной загрузки комплекта реагентов, что обеспечивает образование полностью гомогенной взвеси частиц до их использования.
- Для надлежащего выполнения анализов необходимо строго следовать инструкциям, изложенным в руководстве по эксплуатации автоматического

хемилюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI. Каждый параметр исследования определяется с помощью RFID-метки, расположенной на комплекте реагентов. Дополнительная информация содержится в инструкциях по эксплуатации автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI.

РАЗВЕДЕНИЕ

Пробы, концентрация которых превышает верхний предел диапазона измерений, можно разводить.

После разведения вручную умножьте результат на коэффициент разбавления. После разведения с помощью анализатора программное обеспечение анализатора автоматически учитывает разведение при расчете концентрации пробы.

Для выполнения автоматического разведения необходимо задать соответствующие настройки с помощью пользовательского программного обеспечения автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI. Дополнительная информация содержится в инструкциях по эксплуатации автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI.

Хук-эффект

При концентрации СА 19-9 до 10 000 Ед/мл хук-эффект не наблюдался.

ОГРАНИЧЕНИЯ

- Для получения достоверных результатов анализа должны проводиться квалифицированными специалистами в точном соответствии с инструкциями. Для получения достоверных результатов необходимо точно следовать всем инструкциям и соблюдать меры предосторожности. Любые изменения процедур, скорее всего, повлияют на полученные результаты.
- При проведении анализов с использованием антител может возникнуть интерференция со стороны гетерофильных антител, содержащихся в пробе пациента. Пробы, взятые у пациентов, которые регулярно контактируют с животными или которым была проведена иммунотерапия, могут содержать человеческие антимышьи антитела (НАМА), и при анализе таких проб могут регистрироваться ложно повышенные или ложно пониженные значения. Пробы пациентов также могут содержать другие гетерофильные антитела, например, человеческие антикозьи антитела. Для оценки состояния пациента могут потребоваться дополнительные клинические или диагностические данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вычисление результатов

Анализатор автоматически рассчитывает значение концентрации СА 19-9 в каждой пробе с помощью двухточечной основной калибровочной кривой, которая строится в процессе калибровки. Результаты выражаются в Ед/мл. Дополнительная информация содержится в инструкциях по эксплуатации автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализатора серии MAGLUMI.

Интерпретация результатов

Диапазон ожидаемых значений для анализа на СА 19-9 был получен путем исследования образцов, взятых у 352 практически здоровых жителей Китая, и включает следующее ожидаемое значение:

- <28.0 Ед/мл (95-й процентиль);
- <37.0 Ед/мл (97,5-й процентиль);
- <41.0 Ед/мл (99-й процентиль).

Различия между результатами, полученными в разных лабораториях, могут быть обусловлены различными характеристиками пациентов и используемыми методами анализа. Каждой лаборатории рекомендуется установить собственный диапазон ожидаемых значений.

ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Прецизионность

Прецизионность анализа на СА 19-9 определялась в соответствии с процедурой, описанной в протоколе EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Три пула образцов сыворотки крови человека и три контрольных материала, содержащих аналит в разной концентрации, исследовались в двух параллельных независимых анализах ежедневно в течение 20 дней. Результаты в обобщенном виде представлены в таблице ниже.

Проба	Среднее значение (Ед/мл) (N = 80)	В пределах серии		Между сериями		Всего	
		Стандартное отклонение (SD) (Ед/мл)	КВ (%)	Стандартное отклонение (SD) (Ед/мл)	КВ (%)	Стандартное отклонение (SD) (Ед/мл)	КВ (%)
Пул образцов сыворотки крови 1	41,547	2,353	5,66	1,086	2,61	2,591	6,24
Пул образцов сыворотки крови 2	208,135	6,720	3,23	10,997	5,28	12,887	6,19
Пул образцов сыворотки крови 3	516,713	7,055	1,37	24,785	4,80	25,770	4,99
Контроль 1	15,683	1,124	7,17	0,477	3,04	1,221	7,79
Контроль 2	41,156	2,218	5,39	1,201	2,92	2,522	6,13
Контроль 3	131,077	4,446	3,39	6,211	4,74	7,638	5,83

Предел холостой пробы (LoB)

Предел холостой пробы (LoB) для анализа на СА 19-9 составляет 1,0 Ед/мл.

Предел обнаружения (LoD)

Предел обнаружения (LoD) для анализа на СА 19-9 составляет 1,5 Ед/мл.

Диапазон измерения

От 1,0 до 1000 Ед/мл (определяется пределом холостой пробы и верхним пределом основной кривой). Значения ниже предела холостой пробы определяются как <1,0 Ед/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, определяются как >1000 Ед/мл.

Линейность

Линейный диапазон измерения для этого анализа составляет от 1,5 до 1000 Ед/мл на основании исследования, выполненного в соответствии с протоколом EP6-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Девять проб с одинаковым распределением концентрации были получены путем смешивания образца сыворотки, содержащего СА 19-9 в концентрации 1100 Ед/мл, с образцом сыворотки, не содержащим СА 19-9 (0,0 Ед/мл). Среднее значение степени извлечения пробы варьировалось от 90 до 110 %.

Сравнение методов

В общей сложности 115 проб в диапазоне от 1,529 до 991,293 Ед/мл были протестированы с использованием анализа на СА 19-9 (y) и имеющегося на рынке иммуноанализа (x). Данные, полученные с помощью построенных линейных регрессий, можно представить в виде следующего уравнения: $y = 1,097x - 4,1585$, $r^2 = 0,9866$.

Аналитическая специфичность

Специфичность анализа определялась путем добавления антигенов СА 125 (400 Ед/мл), СА 15-3 (400 Ед/мл) и СА 72-4 (400 Ед/мл) к образцам сыворотки в указанной концентрации. Не было выявлено интерференции.

Интерференция

Наличие перечисленных ниже веществ в концентрации, не превышающей указанных значений, не влияет на результаты данного анализа:

Интерференция	Концентрация
---------------	--------------

Билирубин	65 мг/дл
Гемоглобин	2200 мг/дл
Триглицериды	1500 мг/дл
Ревматоидный фактор (РФ)	1500 МЕ/мл
Цисплатин	165 мкг/мл
Блеомицин	30 мкг/мл
Карбоплатин	500 мкг/мл
Фторурацил	400 мкг/мл
Цитарабин	30 мкг/мл
Метотрексат	909 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл
Паклитаксел	67 мкг/мл
Винбластин сульфат	500 мкг/мл
Доксорубин гидрохлорид	40 мкг/мл
Тамоксифен	0,0228 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл

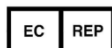
ЛИТЕРАТУРА

1. Goonetilleke, K. S., & Siriwardena, A. K. (2007). Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 33(3), 266-270.
2. Ni, X. G., Bai, X. F., Mao, Y. L., Shao, Y. F., Wu, J. X., Shan, Y., ... & Xu, D. K. (2005). The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 31(2), 164-169.
3. Jiang, J. T., Wu, C. P., Deng, H. F., Lu, M. Y., Wu, J., Zhang, H. Y., & Ji, M. (2004). Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 10(11), 1675.
4. Ohshio, G., Manabe, T., Watanabe, Y., Endo, K., Kudo, H., Suzuki, T., & Tobe, T. (1990). Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: evaluation of the influence of obstructive jaundice. *American Journal of Gastroenterology*, 85(10).
5. Malesci, A., Montorsi, M., Mariani, A., Santambrogio, R., Bonato, C., Bissi, O., & Spina, G. (1991). Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients: a prospective study. *Pancreas*, 7(4), 497-502.
6. Goonetilleke KS, Siriwardena AK (2007) Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19CA 19reatic carcinoma in symptomatic patients: a prospecEur J Surg Oncol 33:2663:266
7. Scatena, R. (Ed.). (2015). *Advances in Cancer Biomarkers: From biochemistry to clinic for a critical revision (Vol. 867)*. Springer.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.16, Jinhui Road, Pingshan New District, Shenzhen, 518122, P.R.China
Тел.: 0086-755-21536601 Факс: 0086-755-28292740



Lotus Global Co., Ltd.

1 Four Seasons Terrace, West Drayton, Middlesex London, UB7 9GG, United Kingdom
Тел.: 0044-20-75868010 Факс: 0044-20-79006187

РАСШИФРОВКА СИМВОЛОВ

	См. инструкцию по использованию		Производитель
	Допустимый температурный диапазон (температура хранения — от 2 до 8 °C)		Срок годности
	Содержимого достаточно для		Не подвергайте воздействию прямых солнечных лучей
	Этой стороной вверх		Официальный представитель в Европейском сообществе
	Медицинское устройство для диагностики <i>in vitro</i>		Состав комплекта
	Номер по каталогу		Код партии