



**LIAISON® VCA IgG (310510)**  
**IgG к антигенам оболочки вируса Эпштейн-Барра**

## 1. НАЗНАЧЕНИЕ

Количественное определение специфических IgG к антигенам оболочки вируса Эпштейн-Барр (BAO, VCA) в человеческой сыворотке или плазме методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализаторов линейки LIAISON®.

**Использовать только для “*in vitro*” диагностики.**

## 2. ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), относящийся к семейству герпесвирусов, является причиной инфекционного мононуклеоза и участвует в развитии лимфомы Буркитта, носоглоточной карциномы и X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома. Благодаря своему повсеместному распространению вирус поражает около 95% людей по всему миру до периода полового созревания. ДНК ВЭБ представляет собой двухцепочечную молекулу длиной примерно 172 килобазы.

Основным путем передачи ВЭБ является оральный контакт. Репликация ВЭБ происходит в ротоглоточном эпителии и заканчивается выходом вирионов из инфицированных В-лимфоцитов с последующим выбросом в слюну. В детском возрасте первичная инфекция ВЭБ обычно протекает бессимптомно. Заражение вирусом в юношеском и более позднем возрасте приводит к развитию инфекционного мононуклеоза у большинства людей. После первичного инфицирования ВЭБ сохраняется в организме в латентном состоянии.

Диагностика инфекционного мононуклеоза основана на клинических симптомах (к которым обычно относятся ангина, лихорадка, лимфоаденопатия и слабость) в комбинации с гематологическими (лимфоцитоз) и серологическими (наличие гетерофильных антител и/или антител к специфическим белкам ВЭБ) признаками.

Клинические симптомы, характерные для инфекционного мононуклеоза, могут вызываться и другими патогенными инфекционными агентами, в том числе цитомегаловирусом, токсоплазмой, вирусами гепатита, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими. Термин мононуклеозный синдром часто применяется до того, как будет выявлен специфический этиологический агент. Для подтверждения диагноза ВЭБ-индуцированного инфекционного мононуклеоза обычно используется положительный результат теста на наличие гетерофильных антител (агглютинация сыворотки пациента с эритроцитами лошади или овцы). Однако сложности в постановке диагноза возникают в случае, если результат такого теста отрицателен или если клинические симптомы атипичны.

Инфекционный мононуклеоз, отрицательный по тесту на гетерофильные антитела, был обнаружен у 10-20% взрослых и у значительно большего количества детей, больных острым инфекционным мононуклеозом. В случае таких пациентов для подтверждения диагноза можно провести анализ на наличие антител к специфическим белковым антигенам ВЭБ, к которым относятся антиген оболочки вируса (BAO, VCA) и ранний антиген (РА, EA). Присутствие в крови пациента IgM к BAO позволяет выявить острый инфекционный мононуклеоз. Однако для проверки диагноза необходимо провести тестирование на наличие других серологических маркеров, таких как IgG к РА, IgG или IgM к ядерному антигену 1 (ЭБЯА-1, EBNA-1). Пробы, отрицательные по тесту на наличие гетерофильных антител, положительные на наличие IgM к BAO и IgG к РА считаются диагностическими показателями острого инфекционного мононуклеоза.

Серологическое тестирование на наличие маркеров инфекции ВЭБ возможно благодаря характерной, зависящей от времени картине иммунного ответа. Текущая острая инфекция ВЭБ серологически определяется по раннему появлению в крови IgM к BAO с последующим снижением их количества до неопределяемого уровня. Почти одновременно с появлением IgM в крови появляются IgG к BAO. У большинства (>80%) пациентов с симптомами инфекционного мононуклеоза при первичном тестировании выявляются близкие к пиковым значениям количества IgG и IgM к BAO. IgM к BAO обычно исчезают из крови через 2-3 месяца после начала болезни, тогда как IgG циркулируют в крови нормального пациента пожизненно. У большинства пациентов антитела к РА обнаруживаются в крови в течение непродолжительного промежутка времени, тогда как IgG к ядерному антигену вируса (ЭБЯА, EBNA-1) обнаруживаются в крови через несколько недель или месяцев после начала болезни и сохраняются в течение нескольких лет (в некоторых случаях до конца жизни). У пациентов с симптомами инфекционного мононуклеоза выявление IgG к ЭБЯА наряду с обнаружением IgM и IgG к BAO помогает отличить раннюю стадию выздоровления от острых фаз мононуклеоза. Возрастание количества IgG к BAO указывает на острую фазу инфекции, тогда как увеличение количества IgM к BAO может свидетельствовать о переходе от ранней к острой фазе. Аналогичным образом, снижение количества IgM к BAO может свидетельствовать о переходе от острой фазы к ослаблению инфекции. Наличие IgG к ЭБЯА у здоровых людей указывает на контакт с ВЭБ в прошлом, тогда как наличие IgG к BAO может свидетельствовать как о латентной первичной инфекции, так и контакте с вирусом в прошлом.

По причине того, что между реакцией организма на инфекцию ВЭБ и клиническими проявлениями существуют сложные взаимоотношения, оценка картины иммунного статуса по ВЭБ может помочь в диагностике инфекции ВЭБ. Индивидуальное содержание специфических антител не всегда полезно при постановке диагноза, существенное значение имеет временной профиль содержания всех антител к ВЭБ. Каждая стадия инфекции характеризуется индивидуальными профилями иммунного ответа на различные антигены ВЭБ, что позволяет отличить латентную первичную инфекцию от персистирующей латентной инфекции ВЭБ и т.д.

### 3. ПРИНЦИП МЕТОДА

Метод количественного определения специфических IgG к ВАО ВЭБ представляет собой непрямой хемилюминесцентный иммуноанализ (CLIA). Синтетический полипептид p18 является основным компонентом, используемым для покрытия магнитных микрочастиц (твердая фаза), мышиные моноклональные антитела к IgG человека мечены производным изолюминола (конъюгат антител с красителем). Во время первой инкубации антитела к ВАО ВЭБ, находящиеся в калибраторах, образцах или контролях, связываются с твердой фазой. Во время второй инкубации антитела конъюгата связываются с IgG к ВАО ВЭБ, уже фиксированными на твердой фазе. После каждой инкубации не связавшиеся молекулы удаляются во время цикла промывки. Затем к реакционной смеси добавляются запускающие реактивы, индуцирующие хемилюминесцентную реакцию. Интенсивность люминесценции, измеряемая с помощью фотоумножителя в относительных единицах интенсивности, отражает концентрацию IgG к ВАО ВЭБ в калибраторах, контролях и пробах.

### 4. СОСТАВ НАБОРА

Магнитные частицы (2,3 мл)	Магнитные частицы, покрытые ВАО ВЭБ; БСА; фосфатный буфер; <0,1% азид натрия.
Калибратор 1 (3,2 мл)	Человеческая сыворотка/плазма, содержащая низкую концентрацию IgG к ВАО ВЭБ; БСА; фосфатный буфер; 0.2% ProClin® 300; инертный краситель (желтый). Концентрация калибратора (Е/мл) подтверждена с использованием внутреннего стандарта DiaSorin.
Калибратор 2 (3,2 мл)	Человеческая сыворотка/плазма, содержащая высокую концентрацию IgG к ВАО ВЭБ; БСА; фосфатный буфер; 0.2% ProClin® 300; инертный краситель (синий). Концентрация калибратора (Е/мл) подтверждена с использованием внутреннего стандарта DiaSorin.
Раствор для разведения образцов (2*28 мл)	БСА; фосфатный буфер; 0.2% ProClin® 300; инертный краситель (желтый).
Конъюгат (23 мл)	Мышиные моноклональные антитела к человеческим IgG, меченные производным изолюминола (аминобутилэтилизолуминолом); БСА; фосфатный буфер; 0.2% ProClin® 300.
Количество тестов	100

Все реагенты готовы к использованию. Расположение реагентов в таблице отражает расположение контейнеров в картридже с реактивами.

#### Необходимые материалы, не входящие в набор

Анализатор LIAISON® XL	Анализатор LIAISON®
Кюветы (каталожный номер X0016). Одноразовые наконечники (каталожный номер X0015). Набор запускающих реактивов XL (каталожный номер 319200).	Реакционные модули (каталожный номер 319130).
Системная / промывочная жидкость (каталожный номер 319100). Мешки для отходов XL (каталожный номер X0025) Набор растворов для обслуживания игл дозаторов и моющей станции (каталожный номер 310995).	Набор запускающих реактивов (каталожный номер 319102) или набор запускающих реактивов XL (каталожный номер 319200). Реактив для ежедневной проверки анализатора (каталожный номер 319150). Системная / промывочная жидкость (каталожный номер 319100). Мешки для отходов (каталожный номер 450003). Набор растворов для обслуживания анализатора (каталожный номер 310990).

#### Дополнительные материалы, рекомендованные для работы

Контроль IgG к ВАО ВЭБ (положительный и отрицательный) (каталожный номер 310511)

### 5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Только для *In vitro* диагностики.

Все образцы человеческой сыворотки и плазмы, использованные для производства набора, были протестированы на наличие антител к вирусу гепатита В (HBsAg), вирусу гепатита С (anti-HCV), ВИЧ 1 и ВИЧ 2 (anti-HIV-1, anti-HIV-2), и были признаны серонегативными. Но, поскольку не существует метода исследований, который бы гарантировал полную инфекционную безопасность биоматериалов человеческого происхождения, рекомендуется обращаться с образцами, как с потенциально инфицированными.

### 6. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Не употребляйте пищу, напитки, не курите и не наносите косметику в лаборатории, где проводятся анализы.

Не переливайте растворы ртом.

Избегайте прямого контакта со всеми потенциально инфекционными материалами, надевая защитную одежду, такую как лабораторные халаты, защитные очки и одноразовые перчатки. В конце каждого анализа тщательно мойте руки.


Избегайте всплесков или образования аэрозолей. Любую утечку биологического реагента следует смыть с помощью раствора гипохлорита натрия с 0,5%-ным активным хлором и утилизировать как инфекционные отходы.

Все образцы и реагенты, содержащие биологические материалы, используемые в анализе, должны считаться потенциально способными передавать инфекционные агенты. С отходами следует обращаться с осторожностью и утилизировать их в соответствии с лабораторными нормами и нормами законов, действующими в стране. Любые материалы, подлежащие повторному использованию, должны быть надлежащим образом стерилизованы в

соответствии с местными законами и нормами.

Проверяйте эффективность цикла стерилизации/обеззараживания.

В соответствии с Положением ЕС 1272/2008 (CLP - классификация, маркировка и упаковка), опасные реагенты классифицируются и маркируются следующим образом:

<b>РЕАГЕНТЫ:</b>	[CAL1], [CAL2], [DILSPE], [CONJ]
<b>КЛАССИФИКАЦИЯ:</b>	Сенсибилизация кожи 1 H317
<b>СИГНАЛЬНОЕ СЛОВО:</b>	Внимание
<b>ОБОЗНАЧЕНИЕ / ПИКТОГРАММЫ:</b>	 GHS07 – Восклицательный знак
<b>ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПАСНОСТИ:</b>	H317 Может вызывать аллергическую реакцию на коже.
<b>МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:</b>	P261 Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/испарений/аэрозоля. P280 Надевать защитные перчатки /защитную одежду/средства защиты глаз/ средства защиты лица. P363 Стирать загрязненную одежду перед повторным использованием.
<b>СОДЕРЖИТ:</b> (только вещества, предписанные согласно Статье 18 Постановления ЕС 1272/2008).	реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н -изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1) (ProClin® 300).

В соответствии с Положением ЕС 1272/2008 (CLP - классификация, маркировка и упаковка) [SORB] маркируется как EUN210; по запросу доступны паспорта безопасности.

Дополнительную информацию смотрите в паспортах безопасности, доступных на сайте: [www.diasorin.com](http://www.diasorin.com).

## 7. ПОДГОТОВКА ИНТЕГРАЛЬНОГО КАРТРИДЖА РЕАКТИВОВ

Пожалуйста, обратите внимание на следующие важные меры предосторожности при работе с реагентами:

### Ресуспендирование магнитных частиц

Магнитные частицы должны быть полностью ресуспендированы до того, как интеграл будет помещен в прибор. Чтобы обеспечить полное ресуспендирование частиц, выполните следующие действия:

Перед удалением алюминиевых мембран с флаконов, проверните колесо флакона с магнитными частицами, пока цвет суспензии не станет равномерно коричневым. Аккуратно перемешайте их содержимое, держа интеграл горизонтально, чтобы избежать пенообразования. Осмотрите нижнюю часть флакона, чтобы убедиться, что все магнитные частицы были ресуспендированы.

При необходимости повторите процедуру до полного ресуспендирования магнитных частиц.

После удаления алюминиевой мембраны тщательно протрите поверхность каждого флакона для удаления остатков жидкости, если необходимо.

### Вспенивание реагентов

Чтобы обеспечить оптимальные рабочие характеристики интеграла, следует избегать пенообразования реагентов.

Придерживайтесь приведенных ниже рекомендаций по предотвращению вспенивания:

Перед использованием интеграла осмотрите реагенты, чтобы убедиться в отсутствии пены. Если после ресуспендирования магнитных частиц пена появилась, поместите интеграл в анализатор и подождите, пока пена исчезнет. Интеграл готов к использованию только тогда, когда пена исчезла, а интеграл с ресуспендированными частицами находится на борту.

### Установка интеграла в область загрузки реактивов

#### Анализатор LIAISON®

- Установите интеграл в область загрузки реактивов анализатора так, чтобы штрих-код был расположен слева, и оставьте для перемешивания магнитных частиц в течение 30 минут. Анализатор автоматически перемешает и полностью ресуспендирует магнитные частицы за это время.
- Следуйте инструкции по эксплуатации анализатора для загрузки проб и начала исследования

#### Анализатор LIAISON® XL

• Анализатор LIAISON® XL оснащен встроенным твердотельным магнитным устройством, которое помогает ресуспендировать микрочастицы до размещения интеграла с реагентами в области загрузки реактивов анализатора. Для уточнения деталей обратитесь к руководству по эксплуатации анализатора.

а. Вставьте интеграл с реагентами в специальный разъем.

б. Оставьте интеграл с реагентами в твердотельном магнитном устройстве, по крайней мере, на 30 секунд (допускается до нескольких минут). Повторите по мере необходимости.

• Установите интеграл в область загрузки реактивов анализатора так, чтобы штрих-код был расположен слева, и оставьте для перемешивания магнитных частиц в течение 15 минут. Анализатор автоматически перемешает и полностью ресуспендирует магнитные частицы за это время.

• Следуйте инструкции по эксплуатации анализатора для загрузки проб и начала исследования

## 8. ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНОГО КАРТРИДЖА РЕАКТИВОВ

**Всегда храните интегралы в вертикальном положении, в противном случае последующее перемешивание магнитных частиц будет затруднено.**

Невскрытые реактивы стабильны до окончания срока годности при условии их хранения в вертикальном положении при температуре 2-8°C. Запрещается замораживать реактивы, входящие в состав картриджа. Запрещается использовать интеграл после окончания срока годности, указанного на этикетке интеграла. После вскрытия интеграла (удаления алюминиевых мембран) его содержимое стабильно в течение **8 недель** при условии хранения при температуре 2-8°C в холодильнике или на борту анализатора.

## 9. ПОДГОТОВКА ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА

Используется сыворотка или плазма. Цитрат, ЭДТА и гепарин могут быть использованы в качестве антикоагулянтов. Кровь должна быть взята методом венепункции. Сыворотка/плазма должна быть отделена от клеток после забора крови как можно скорее. Мутные, липемичные пробы, а также пробы с твердыми частицами и осколками эритроцитов перед исследованием могут потребовать дополнительной очистки путем фильтрации или центрифугирования. Не рекомендуется исследовать сильно гемолизированные и липемичные пробы, а также пробы с признаками бактериальной контаминации. Перед установкой пробы в анализатор необходимо удалить из нее все пузыри воздуха.

Стабильность: 7 дней при температуре 2-8°C. Для более длительного хранения пробы должны быть заморожены при температуре -20°C или ниже. После разморозки пробу необходимо хорошо перемешать. 4 пробы с различной реактивностью хранились 7 дней при температуре 2-8°C, после чего были 5 раз заморожены-разморожены. Полученные результаты существенно не отличались друг от друга.

Минимально необходимый объем: 170 µл (20 µл на исследование + 150 µл мертвого объема).

## 10. КАЛИБРОВКА

Исследование калибраторов, входящих в состав интеграла, позволяет перекалибровать мастер-кривую, хранящуюся в памяти анализатора, с использованием значений концентрации калибраторов, зашифрованных в штрих-коде этикетки интеграла.

Калибровка должна быть проведена в трех повторах в следующих случаях:

- Используется новая серия набора реактивов или набора запускающих реактивов.
- Прошло более 8 недель с момента последней калибровки.
- Было проведено обслуживание анализатора.
- Результаты исследования контрольных сывороток выходят за пределы допустимого диапазона.

Анализатор LIAISON<sup>®</sup>: значения концентраций калибратора содержатся в штрих-коде интеграла.

Анализатор LIAISON<sup>®</sup> XL: значения концентраций калибратора содержатся в радиочастотной метке.

## 11. ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Строгое следование рекомендациям инструкции пользователя гарантирует получение корректных результатов.

**Анализатор LIAISON<sup>®</sup>.** Для идентификации каждой методики используется информация, зашифрованная в штрих-коде этикетки интеграла. Если информации с штрих-кода не читается, то картридж является непригодным к использованию. Не утилизируйте реагентный интеграл и свяжитесь с региональными представителями DiaSorin для получения дальнейших инструкций.

**Анализатор LIAISON<sup>®</sup> XL.** Для идентификации каждой методики используется информация, зашифрованная в радиочастотной метке интеграла. Если информации с радиочастотной метки не читается, то картридж является непригодным к использованию. Не утилизируйте реагентный интеграл и свяжитесь с региональными представителями DiaSorin для получения дальнейших инструкций.

Процедура анализа, выполняемого анализатором, состоит из следующих стадий:

1. Раскапывание калибраторов, контролей или проб в кюветы реакционного модуля.
2. Добавление магнитных частиц.
3. Добавление раствора для разведения образцов.
4. Инкубация.
5. Промывка Системной/промывочной жидкостью.
6. Добавление конъюгата.
7. Инкубация.
8. Промывка Системной/промывочной жидкостью.
9. Добавление запускающих реактивов и измерение интенсивности флуоресценции.

## 12. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Каждая лаборатория должна установить частоту проведения контроля качества самостоятельно, хорошей лабораторной практикой является их ежедневное измерение вместе с пробами пациентов и после проведения калибровки.

Для проведения внутреннего контроля качества необходимо использовать контрольные сыворотки LIAISON<sup>®</sup> VCA IgG control (каталожный номер 310511):

- (a) минимум один раз в день использования интеграла,
- (b) в начале использования нового интеграла реагентов
- (c) после калибровки интеграла
- (d) в начале использования нового лота запускающих реактивов (Starter Kit)
- (e) для оценки рабочих характеристик интеграла через 8 недель после вскрытия или в соответствии с требованиями местных регулирующих органов.

Если результаты измерения контрольных сывороток выходят за допустимые пределы, необходимо повторно провести калибровку методики и измерение контрольных материалов. Если после успешной повторной калибровки результаты измерения контрольных сывороток по-прежнему выходят за допустимые пределы, необходимо провести контроль качества с использованием новых флаконов контрольных материалов. Если и в этом случае результаты контрольных

измерений выходят за допустимые пределы, то результаты анализа проб пациентов недостоверны и их нельзя сообщать пациентам.

Перед использованием других контрольных материалов необходимо оценить возможность их использования с данным набором реактивов, после чего необходимо установить подходящие пределы допустимых значений.

### 13. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию IgG к ВАО ВЭБ в Е/мл (единицах в миллилитре). За более подробной информацией обратитесь к Инструкции пользователя.

**Измеряемый диапазон:** 10-750 Е/мл IgG к ВАО ВЭБ.

Пробы с концентрацией антител выше верхнего предела измеряемого диапазона могут быть автоматически разведены анализатором с помощью функции Dilute (разведение) и исследованы повторно (рекомендуемый фактор разведения 1:20). Полученный результат будет автоматически умножен на фактор разведения. Количество раствора для разведения образцов в интеграле достаточно для 100 предварительных разведений (помимо того количества раствора для разведения образцов, которое требуется для проведения теста, как такового).

Пробы с концентрацией IgG к ВАО ВЭБ ниже 20 Е/мл должны расцениваться, как отрицательные.

Пробы с концентрацией IgG к ВАО ВЭБ, равной или большей 20 Е/мл должны расцениваться, как положительные. Отрицательный результат обычно позволяет исключить прошедшую инфекцию ВЭБ, но не позволяет исключить острую инфекцию, так как проба могла быть получена на ранней стадии острой фазы, когда количества IgG к ВАО ВЭБ могут быть малы для определения. Если, несмотря на отрицательный результат, остается подозрение о возможности инфицирования, необходимо провести повторное исследование пробы через 10-14 дней на предмет возможно сероконверсии.

Положительный результат на IgG к ВАО ВЭБ указывает на контакт с вирусом. В этом случае необходимо определить содержание IgM к ВАО (VCA) ВЭБ и IgG к ЭБЯА (EBNA) для того, чтобы оценить, на какой стадии находится развитие инфекции (т.е. острая фаза, фаза выздоровления или прошедшая инфекция).

Не рекомендуется использовать результат одного теста для постановки диагноза на наличие инфекции. При постановке диагноза результаты всегда следует рассматривать вместе с данными истории болезни и другими диагностическими исследованиями.

Параллельное определение ВАО ВЭБ IgG, ЭБЯА IgG и ВАО ВЭБ IgM позволяет более точно определить разные фазы заболевания. При работе со всей линейкой доступных тестов на наличие ВЭБ можно использовать различные пределы исследований для корректного определения ЭБЯА IgG и ВАО ВЭБ IgM.

ВАО ВЭБ IgM (Е/мл)	ВАО ВЭБ IgG (Е/мл)	ЭБЯА IgG (Е/мл)	Интерпретация
< 20	<20	<20	Нет инфекции
≥20	<20	<20	Предполагаемая первичная инфекция (ранняя фаза)
>20	>20	<20	Первичная инфекция (острая фаза)
>40	>20	>20	Первичная инфекция (транзиторная фаза)
<40	>20	>20	Прошедшая инфекция или реактивация
<20	>20	>5	Прошедшая инфекция или реактивация
<20	>20	<5	Неразрешенная инфекция
Другие результаты			неизвестно

### 14. ОГРАНИЧЕНИЯ

Рекомендуется комбинированное использование серологических маркеров ВЭБ и клинических данных в случае постановки диагноза острой фазы ВЭБ основанного на одном образце. Нельзя ставить диагноз, основываясь на одном результате.

Аналитические характеристики совместного использования любого из исследований LIAISON® EBV и тестовыми наборами других производителей для выявления специфических серологических маркеров ВЭБ не выяснялись. В этом случае пользователи сами несут ответственность за создания собственных характеристик.

Правильное использование и строгое следование инструкции необходимы для получения достоверных результатов.

Бактериальная контаминация или нагревание пробы могут повлиять на результат исследования.

Запрещается переставлять интегралы между анализаторами LIAISON® и LIAISON® XL. Интеграл, однажды установленный на анализатор определенного типа, должен использоваться на этом анализаторе до самого конца. Запрещается оценивать динамику концентрации по результатам, полученным на разных типах анализаторов. Такие измерения должны быть выполнены на одном конкретном типе анализатора (либо LIAISON®, либо LIAISON® XL).

### 15. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 15.1 Аналитическая специфичность.

Аналитическая специфичность - это способность в ходе выполняемого анализа правильно определять наличие специфического анализата в присутствии потенциально интерферирующих факторов в составе пробы (например: антикоагулянтов, гемолиза, последствий лечения) или перекрестных антител.

**Интерференция.** Проведенные исследования показали, что такие факторы, как антикоагулянты (ЭДТА калия, цитрат натрия, гепарин натрия и лития), гемолиз (до 1000 мг/дл гемоглобина), липемия (до 3000 мг/дл триглицеридов), билирубинемия (до 20 мг/дл) и замораживание-оттаивание образцов не влияют на результат исследования.

**Перекрестная реактивность.** Как правило, наличие в пробе потенциально кросс-реактивных антител не влияет на результат. Были исследованы следующие антитела: (а) иммуноглобулины к различным источникам инфекции – таким как, чЦМВ, парвовирус В19, *Toxoplasma gondii*, HSV, hHV 6, HAV, *Treponema pallidum*, VZV, *Mycoplasma pneumoniae* или – (б) антиядерные антитела и антитела к ревматоидному фактору.

### 15.2 Точность при исследовании на анализаторе LIAISON®.

Различные пробы с различными концентрациями анализируемого вещества были изучены для вычисления повторяемости и воспроизводимости исследования (то есть вариабельность внутри одной и между различными пробами). Вариабельность, отраженная в таблице, приведенной ниже, не приводила к неверной интерпретации результатов анализа проб.

Повторяемость	A	B	C	D	E	F	G	Отрицательный контроль	Положительный контроль
Количество исследований	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Средняя величина (Е/мл)	29,2	36,5	40,8	68,3	78,9	88,3	212	1,71	75,9
Стандартное отклонение	2,43	1,77	1,39	4,88	3,76	3,97	21,16	0,13	3,12
Коэффициент вариации (%)	8,3	4,9	3,4	7,1	4,8	4,5	10	7,6	4,1
Мин.значение(Е/мл)	25,1	32,3	38,5	58,4	70,8	82	174	1,52	71,2
Макс.значение(Е/мл)	34,2	39,2	43,6	77,2	86,3	94	238	1,99	81,6
Воспроизводимость	B	C	D	E	H	I	G	Отрицательный контроль	Положительный контроль
Количество исследований	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Средняя величина (Е/мл)	35,9	39,4	61,4	70,4	96,9	192	202	2,12	74,2
Стандартное отклонение	3,45	3,74	8,14	9,96	11,68	34,43	42,21	1,02	10,35
Коэффициент вариации (%)	9,6	9,5	13,3	14,2	12	18	20,9	47,8	14
Мин.значение(Е/мл)	30,2	33,7	50,2	51,7	77,9	138	89	0,893	59,2
Макс.значение(Е/мл)	42	46,4	77,4	86,2	119	260	270	4,27	104

### 15.3 Точность при исследовании на анализаторе LIAISON® XL.

Различные пробы с различными концентрациями анализируемого вещества были изучены для вычисления повторяемости и воспроизводимости исследования (то есть вариабельность внутри одной и между различными пробами). Вариабельность, отраженная в таблице приведенной ниже, не приводила к неверной интерпретации результатов анализа проб.

**Повторяемость.** Двадцать повторов были исследованы для изучения повторяемости результатов прибора.

Повторяемость	1	2	3	4	5	6	7	Отрицательный контроль	Положительный контроль
Количество исследований	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Средняя величина (Е/мл)	26,3	27,7	35,1	40,3	78,8	90,9	220	0	80,3
Стандартное отклонение	1,16	0,95	1,17	1,14	3,14	3,96	9,03	0	2,67
Коэффициент вариации (%)	4,4	3,4	3,3	2,8	4	4,4	4,1	-	3,3
Мин.значение(Е/мл)	23,7	25,5	33	36,8	73	84	200	0	74,9
Макс.значение(Е/мл)	27,9	29,1	37,2	41,8	84,2	100	234	0	85

**Воспроизводимость.** Двадцать повторов были выполнены в разные дни (максимум 2 исследования в день) на одном лоте реактивов для изучения воспроизводимости.

Воспроизводимость	2	3	4	5	8	9	7	Отрицательный контроль	Положительный контроль
Количество исследований	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Средняя величина (Е/мл)	33,4	41,6	47,2	98	125	225	276	0	98,9
Стандартное отклонение	3,59	2,97	4,6	14,3	11,84	21,85	30,64	0	9,51
Коэффициент вариации (%)	10,7	7,1	9,8	14,6	9,5	9,7	11,1	-	9,9
Мин.значение(Е/мл)	27,4	37,4	40,7	77,7	102	191	224	0	79,8
Макс.значение(Е/мл)	40,2	47	55,9	134	140	262	325	0	120

### 15.4. Восстановление разведения

Точность исследования была проверена с помощью разведения.

**Тест разведения.** Четыре пробы сыворотки содержащие высокую концентрацию специфических IgG к ВАО ВЭБ были исследованы до и после разведения дилуентом. Сравнение ожидаемой концентрации специфических IgG измеренной после разведения было выполнено методом линейной регрессий. Коэффициент корреляции (r) был 0,991-0,999.

Степень разбавления	Ожидаемая концентрация, Е/мл	Измеренная концентрация, Е/мл	Восстановление, %	Степень разбавления	Ожидаемая концентрация, Е/мл	Измеренная концентрация, Е/мл	Восстановление, %
-	-	311	-	-	-	662	-
1:2	155,5	150	96,5	1:2	331	313	94,6
1:4	77,8	78	100,3	1:4	165,5	140	84,6
1:8	38,9	36	92,5	1:8	82,8	78	94,2
1:16	19,4	16	82,5	1:16	41,4	34	82,1
1:32	8	8	82,5	1:32	20,7	13	62,8
-	-	669	-	-	-	894	-
1:2	334,5	251	75	1:2	447	521	116,5
1:4	167,3	118	70,5	1:4	223,5	193	86,5
1:8	83,6	61	73	1:8	111,8	111	99,3
1:16	41,8	33	78,9	1:16	55,9	54	96,6
1:32	20,9	19	90,9	1:32	27,9	26	93,2

### 15.5 Эффект высокой дозы.

При исследовании проб с крайне высокой концентрацией антител может наблюдаться эффект насыщения, при котором реальная концентрация в значительной мере превышает измеренную. Однако оптимизированный двухстадийный метод позволяет исключить существенное занижение результатов, так как аналитический сигнал

остаётся пропорционально высоким (кривая насыщения).

Оценка эффекта насыщения была проведена путем исследования 3 положительных по тесту на IgG к ВАО ВЭБ проб с высоким титром. Результат анализа, как и ожидалось, превышал верхнюю границу измеряемого диапазона и, значит, не привел к ошибочной классификации пробы.

#### 15.6 Диагностическая специфичность и чувствительность.

Диагностическая специфичность и чувствительность были определены путем исследования 2149 проб из различных отобранных популяций (лица, никогда не имевшие ВЭБ; предположительно здоровые взрослые люди; лица, страдающие аутоиммунными заболеваниями; больные различными инфекционными заболеваниями со схожей симптоматикой; лица, первично инфицированные ВЭБ; лица, перенесшие ВЭБ; лица, с хроническим ВЭБ; лица с реактивированным ВЭБ). Пробы были исследованы несколькими методами и эти результаты наряду с доступными клиническими и серологическими данными были использованы для классификации исследованных проб.

Для 54 проб не был получен окончательный результат при сравнении результатов различных методик, поэтому данные пробы не были включены в анализ.

10 положительных и 227 отрицательных результатов было получено при исследовании предположительно отрицательных проб, диагностическая специфичность составила 95,78% (95% доверительный интервал 92,38-97,96%).

28 отрицательных и 1829 положительных результатов было получено при исследовании предположительно положительных проб, диагностическая специфичность составила 98,49% (95% доверительный интервал 97,83-99,00%).

#### 15.7 Модели реактивности

Было исследовано 2343 пробы из различных отобранных популяций (лица, не имевшие контакта с ВЭБ; предположительно здоровые взрослые люди; лица, страдающие аутоиммунными заболеваниями; больные различными инфекционными заболеваниями; лица, перенесшие ВЭБ; лица, находящиеся в острой стадии ВЭБ; лица, с хроническим ВЭБ; лица с реактивированным ВЭБ).

Для корректной классификации проб и определения фазы заболевания с серологической точки зрения и оценки результатов мульти анализа было скомбинировано 3 теста LIAISON® EBV.

Результаты, полученные с помощью LIAISON® EBV сравнили с результатами от наиболее показательных проб, таких как ВЭБ-отрицательные пробы, пациенты, с первичной инфекцией ВЭБ и перенесшие ВЭБ.

Из 210 ожидаемых отрицательных проб, комбинированное исследование LIAISON® EBV показало 181 отрицательный результат. Соотношение с моделью составило 86,20% (95% доверительный интервал: 80,77% -90,56%).

Из 282 проб с ожидаемой первичной инфекцией ВЭБ, комбинированное исследование LIAISON® EBV показало 255. Соотношение с моделью составило 90,43% (95% доверительный интервал: 86,37%-93,59%).

Из 1616 проб ожидаемой прошедшей инфекцией ВЭБ, комбинированное исследование LIAISON® EBV показало 1479. Соотношение с моделью составило 91,52% (95% доверительный интервал: 90,05%-92,84%).

Интерпретация результатов, полученных комбинированным исследованием LIAISON® EBV может быть выполнена непосредственно прибором с помощью программного обеспечения Dia-Link.

Варианты моделей	ВАО ВЭБ IgM	ВАО ВЭБ IgG	ЭБЯ IgG	Количество	%
Отрицательные пробы	-	-	-	202	8,6
Первичная инфекция					
- ранняя фаза	+	-	-	113	4,8
- острая фаза	+	+	-	221	9,4
- транзитная фаза	+	+	+	132	5,6
Прошедшая инфекция	-	+	+	1594	68,1
Неопределенная модель	-	+	-	32	1,4
Неизвестный модель	-	-	+	49	2,1
Всего				2343	100