ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 55992.2— 2014

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО И ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА «СУХОГО ПЯТНА» КРОВИ НОВОРОЖДЕННОГО

Часть 2

РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ) ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО И ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА «СУХОГО ПЯТНА» КРОВИ НОВОРОЖДЕННОГО

Технические требования для государственных закупок

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2014

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, отделением медицинской генетики Государственного казенного учреждения здравоохранения «Научно-практический Центр психического здоровья детей и подростков Департамента здравоохранения г. Москвы», научно-диагностической лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 2 апреля 2014 г. № 289-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (gost.ru)

© Стандартинформ, 2014

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Технические требования для государственных закупок к расходным материалам (наборам реагентов) для диагностики *in vitro* для флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного 4
4.1 Общие положения 4
4.2 Общие технические, функциональные и метрологические требования к наборам реагентов . 5
4.3 Общие требования к поставке наборов реагентов 8
5 Технические характеристики расходных материалов для диагностики *in vitro* для флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного 9
5.1 Технические характеристики тест–бланков для получения «сухого пятна» капиллярной крови новорожденного 9
5.2 Устройства для взятия капиллярной крови из пятки новорожденного ребенка 10
5.3 Технические и функциональные характеристики наборов реагентов для измерения аналитов методом флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного для диагностики *in vitro* 10
Библиография 22

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО И ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА «СУХОГО ПЯТНА» КРОВИ НОВОРОЖДЕННОГО

Часть 2

РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ) ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО И ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА «СУХОГО ПЯТНА» КРОВИ НОВОРОЖДЕННОГО

Технические требования для государственных закупок

In vitro diagnostic medical devices for fluorescent and immunofluorescent analysis of «dried spot» of newborn's blood. Part 2. Consumables (kits of reagents) for fluorescent and immunofluorescent analysis of «dried spot» of newborn's blood. Technical requirements for state to buy in

Дата введения — 2015—06—01

1 Область применения

Настоящим стандартом устанавливаются требования к функциональным характеристикам и метрологическим свойствам расходных материалов (наборов реагентов) для флюоресцентных и иммунофлюоресцентных исследований *in vitro* аналитов в «сухих пятнах» крови новорожденных при выполнении неонатального скрининга на наследственные заболевания: фенилкетонурию, галактоземию, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз.

Требования к функциональным характеристикам и метрологическим свойствам расходных материалов (наборов реагентов), установленные настоящим стандартом, применяются при проведении государственных закупок данных изделий для их применения совместно с приборами и оборудованием для флюоресцентных и иммунофлюоресцентных исследований (см. ГОСТ Р 55992.1—2014)

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р 51088—97 Наборы реагентов для клинической лабораторной диагностики. Общие технические условия

ГОСТ Р 55992.1—2014 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro* для флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного. Часть 1. Приборы и оборудование для флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного. Технические требования для государственных закупок»

ГОСТ Р ЕН 13640—2010 Исследование стабильности реагентов для диагностики *in vitro*

ГОСТ Р ЕН 13612—2010 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*

ГОСТ Р ЕН 13641—2010 Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики *in vitro*

ГОСТ Р ИСО 17511—2006 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам

ГОСТ Р ИСО 18153—2006 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам

ГОСТ Р ИСО 15193—2007 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерения величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных методик выполнения измерений

Издание официальное

ГОСТ Р ИСО 14971—2009 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины с соответствующими определениями, указанные в разделе 3. «Термины и определения» и приложении А ISO 18113.1[5], в разделе 3 ГОСТ Р 55992.1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **реагенты для диагностики *in vitro*** (*in vitro* diagnostic reagent): Химические, биологические или иммунологические компоненты, растворы или препараты, предназначенные изготовителем для применения в качестве медицинских изделий для диагностики *in vitro*.

Примечание — Адаптировано [7, определение 3.9].

3.2 **набор реагентов** (kit): Комплект специально подобранных реагентов (реактивов), составных частей и инструкций по проведению анализа, предназначенный для определения *in vitro* одного конкретного вещества (или активности фермента), нескольких конкретных веществ (или суммарной активности ферментов), а также для детекции участка генома. Совокупность компонентов, которые упакованы вместе и предназначены для выполнения специфического исследования диагностики *in vitro*.

Примечания

1 Компоненты набора реагентов могут включать в себя реактивы, антитела, ферменты, буферные растворы, разбавители, калибраторы, контрольные материалы и другие предметы и материалы.

2 Адаптировано [ГОСТ Р 51088—97, определение 3.1], [7, определение 3.10].

3.3 **функциональная характеристика** (performance characteristic, metrological property): Один из параметров, использованных для функциональной характеристики медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Примеры — Предел обнаружения, прецизионность, специфичность.

Примечание — Информация о более, чем одной функциональной характеристике обычно требуется для того, чтобы оценить пригодность медицинского изделия для диагностики *in vitro* для предназначенного медицинского применения.

3.4 **заявленная функциональная характеристика** (performance claim): Спецификация функциональной характеристики медицинского изделия для диагностики *in vitro,* которая документирована в информации, предоставленной изготовителем.

Примечания

1 Может быть основана на исследованиях функциональных характеристик, доступных данных о функциональных характеристиках или исследованиях, опубликованных в научной литературе.

2 Адаптировано [1, определение 2.7].

3.5 **оценка функциональной характеристики** (performance evaluation): Изучение медицинского изделия для диагностики *in vitro* с целью установления или проверки заявленной функциональной характеристики.

Примечание — Адаптировано [7, определение 2.8].

3.6 **реактивный ингредиент** (reactive ingredient): Составная часть, которая участвует в реакции, предназначенной для обнаружения или измерения величины.

Примеры — Антитела против иммунореактивного трипсина, меченные европием; растворы, усиливающие флюоресценцию при иммунофлюоресцентном анализе in vitro 17α-гидроксипрогестерона, ТТГ.

Примечания

1 Буферные растворы, консерванты и стабилизаторы, которые не участвуют в реакции, не рассматриваются как реактивные ингредиенты.

2 Адаптировано [7 , определение 3.1].

3.7 **долговечность при хранении** (shelf life): Период времени до истечения срока годности, в течение которого реагент для диагностики *in vitro* сохраняет свою стабильность в своей первоначальной упаковке в условиях хранения, установленных изготовителем.

Примечания

1 Стабильность [5, определение 3.68] и срок годности [5, определение 3.17] являются связанными понятиями.

2 Адаптировано [7, определение 3.16].

3.8 **стабильность** (stability): Способность медицинского изделия для диагностики *in vitro* сохранять свои свойства в пределах, заданных изготовителем.

Примечания

1 Стабильность применима:

- к реагентам, калибраторам или контрольным материалам, в случае, если они хранятся, транспортируются или используются в заданных условиях;
- к лиофилизированным материалам после восстановления, рабочим растворам, материалам после открытия запечатанной упаковки, в случае, если они приготовлены, использовались и хранились в соответствии с инструкциями изготовителя по применению;
- к измерительным инструментам или измерительным системам после калибровки.

2. Стабильность реагента для диагностики *in vitro* или измерительной системы обычно рассчитывают по отношению ко времени:

- в терминах продолжительности интервала времени, в течение которого метрологическое свойство изменилось в установленном размере;
- в терминах изменения свойства за установленный интервал времени.

3 Адаптировано [3, определение 4.19].

3.9 **диагностическая чувствительность** (diagnostic sensitivity): Способность методики диагностического исследования *in vitro* идентифицировать присутствие целевого маркера, сочетающегося с конкретной болезнью или состоянием.

Примечания

1 Также определяют как процент положительности в пробах, где должен быть целевой аналит. Информацию с описанием диагностических функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro* см.[13].

2 Диагностическую чувствительность также выражают как процент (числовая доля, умноженная на 0 100), рассчитанный путем умножения числа истинно-положительных (ИП) значений на 100 и деления на сумму истинно-положительных (ИП) и ложно-отрицательных (ЛО) значений, или $100 \times ИП/(ИП + ЛО)$. Данный расчет основывается на такой организации исследования, при которой у каждого субъекта исследования берут только одну пробу.

3 Целевое состояние [5, определение А.3.55] определяют на основе критерия, независимого от рассматриваемой методики исследования.

4 Адаптировано [8, определение 4.5.1].

3.10 **диагностическая специфичность** (diagnostic specificity): Способность методики диагностического исследования *in vitro* распознавать отсутствие целевого маркера конкретной болезни или состояния [5, определение А 3.16].

Примечания

1 Также определяют как процент отрицательных значений в пробах, где целевой маркер, как известно, отсутствует. Информацию относительно описания диагностических функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro* см. [5].

2 Диагностическую специфичность выражают процентом (числовой долей, умноженной на 100), рассчитанным как 100, умноженное на число истинно-отрицательных (ИО) значений, деленное на сумму истинно-отрицательных (ИО) и ложно-положительных (ЛП) значений или $100 \times ИО/(ИО + ЛП)$. Данный расчет основывается на такой организации исследования, при которой у каждого субъекта исследования берут только одну пробу.

3 Целевое состояние определяют на основе критерия, независимого от рассматриваемой методики исследования [5, определение А.3.55].

4 Адаптировано [8, определение 4.5.1].

3.11 **образец** (specimen): Биологический материал, полученный для обнаружения или измерения одной или нескольких величин.

Пример — Капля капиллярной крови, взятая из пятки новорожденного, нанесенная на кружок фильтровальной бумаги и высушенная на воздухе.

Примечание — Адаптировано из [2, определение 3.5].

3.12 **аналитическая порция** (analytical portion): Порция материала, взятого из аналитической пробы, в которой проводится измерение или наблюдение.

[ГОСТ Р ИСО 15193—2007, определение 3.4].

Примечание — Аналитическую порцию берут прямо из первичной или лабораторной пробы, если не требуется подготовка. Аналитическую порцию иногда растворяют для получения аналитического раствора перед помещением ее в измерительный прибор.

Пример — Выбитый в лунку планшета диск фильтровальной бумаги определенного диаметра с нанесенной на него капиллярной кровью, взятой из пятки новорожденного и высушенной на воздухе.

3.13 **тест-бланк** (test-blank): Бланки (карточки) из специальной фильтровальной бумаги определенных размеров и свойств с напечатанными на них кружками для внесения капель биожидкости (у новорожденных — крови), а также с инструкцией для получения образца и внесения сведений по идентификации пациента и взятого у него образца биожидкости. Тест-бланки предназначены для взятия, хранения и транспортировки образцов.

Примечания

1 Адаптировано [10].

2 Требования к тест-бланку в 5.1 настоящего стандарта.

3.14 **«сухое пятно» крови** («dried spot» of blood): Высушенное с определенными предосторожностями и в определенных условиях пятно крови, предварительно нанесенной на тест-бланк.

Примечание — Технология «сухого пятна» — технология преаналитического этапа для взятия капиллярной крови у новорожденных используется при неонатальном скрининге, а также при эпидемиологических скринингах у новорожденных, детей и взрослых, например, скрининге для выявления ВИЧ, гепатитов и исследованиях гормонов, липидов, лекарств. Преимущества метода — малая травматичность, возможность использования микроанализа, простота транспортирования и хранения образцов.

3.15 **скрининг** (screening): Просеивание — метод выявления в общей популяции лиц с определенной болезнью или факторами риска ее развития.

3.16 **неонатальный скрининг** (neonatal screening): Массовое обследование новорожденных детей для выявления врожденных наследственных заболеваний на доклинической стадии [11, 12].

Примечание — В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22 марта 2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» проводится массовый неонатальный скрининг на фенилкетонурию, галактоземию, адреногенитальный синдром, муковисцидоз и врожденный гипотиреоз [11].

4 Технические требования для государственных закупок к расходным материалам (наборам реагентов) для диагностики *in vitro* для флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного

4.1 Общие положения

4.1.1 На преаналитическом этапе иммунофлюоресцентного и флюоресцентного анализа «сухого пятна» крови, включающем малоинвазивное взятие крови у новорожденных путем прокола кожи пятки, расходные материалы одинаковы и независимы от аналита, который необходимо измерить, и представляют собой:

- стерильные скарификаторы одноразового пользования или специальные устройства для прокалывания кожи;
- стерильные марлевые тампоны;
- медицинские латексные перчатки без талька или других порошков, стерильные;

- тест-бланки из фильтровальной бумаги, предназначенные для нанесения взятых из пятки новорожденного капель капиллярной крови, для приготовления первичного образца, транспортировки и хранения его в виде «сухих пятен».

4.1.2 На аналитическом этапе технологии иммунофлюоресцентного анализа иммунореактивного трипсина, 17α-гидроксипрогестерона, тиреотропного гормона или флюоресцентного анализа фенилаланина или галактозы при неонатальном скрининге выполняются с помощью наборов реагентов, предназначенных специально для каждого из аналитов.

4.2 Общие технические, функциональные и метрологические требования к наборам реагентов

Технические и функциональные характеристики и соответствующие им требования к тест-бланкам и наборам реагентов для государственных закупок приведены в разделе 5 настоящего стандарта.

Указанные в настоящем разделе (4.2) общие требования должны быть представлены в инструкциях, прилагаемых к наборам реагентов.

4.2.1 Идентификация компонентов наборов реагентов

Применительно к набору реагентов каждый компонент должен быть идентифицирован одинаковыми наименованием, буквенным обозначением, номером, символом, цветом окраски или графическим знаком на всех этикетках и в инструкции по применению [6, п. 4.2].

Пример — «Применение для диагностики in vitro» или графический символ: «изделие медицинское для диагностики in vitro».

4.2.2 Условия хранения и обращения

Должны быть указаны условия хранения до открытия упаковки, необходимые для поддержания стабильности реагентов, калибраторов и контрольных материалов.

Должны быть приведены любые иные условия, которые влияют на обращение или хранение реагентов, калибраторов и контрольных материалов, если они отличаются от приведенных на внешней упаковке.

4.2.3 Предназначенное применение

Предназначенное применение должно быть описано с соответствующими деталями, включая измеряемую величину, тип образца. Должен быть указан вид исследования.

Примеры

- измерение концентрации тиреотропного гормона в «сухом пятне» крови новорожденного для проведения неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз;

- измерение концентрации свободного тироксина для подтверждения диагноза врожденного гипотиреоза.

4.2.4 Принцип метода исследования

Должен быть описан принцип метода исследования, включая тип реакции (например, флюоресцентный ферментативный метод).

4.2.5 Прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам правильности

Должна быть описана метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам правильности, включая идентификацию применяемых референтных материалов или методик референтных измерений.

Примечание — ГОСТ Р ИСО 17511 и ГОСТ Р ИСО 18153 содержат требования по прослеживаемости до референтных материалов и/или до методик референтных измерений более высокого уровня.

Должны быть представлены ссылки на соответствующие источники литературы или другую доступную документацию о методике референтного измерения или референтном материале.

4.2.6 Компоненты

Должны быть приведены данные о природе, числе, количестве, концентрации или содержании ингредиентов реактива.

Должна быть приведена информация, касающаяся других ингредиентов, которые могут влиять на процедуру измерения.

Пример — Готовый к использованию раствор, усиливающий флюоресценцию хелатов европия, с Тритоном X-100, уксусной кислотой и хелаторами.

Примечание — Если изготовителем набора реагентов введены какие-либо изменения в состав реактива или другие изменения компонентов, то при этом должны быть обеспечены гарантии сохранения функциональных и метрологических свойств, которые должны быть не хуже установленных настоящим стандартом.

4.2.7 Необходимое дополнительное оборудование

Должно быть перечислено любое специальное оборудование, требующееся для правильного выполнения исследования и безопасного применения изделия, но не предоставляемое изготовителем.

Должна быть предоставлена информация, необходимая для того, чтобы позволить идентифицировать и правильно присоединить специальное оборудование.

4.2.8 Необходимые дополнительные материалы

Должны быть перечислены материалы, не входящие в состав набора реагентов и не предоставляемые изготовителем, но необходимые для исследования.

Примеры

1 — Деионизированная вода.

2 — Тест-бланки.

4.2.9 Подготовка реагента

Должны быть описаны все этапы приготовления реагента(ов).

Пример — Восстановление, смешивание, инкубация, разведение.

4.2.10 Хранение и долговечность после первого открытия

Должны быть приведены условия хранения и долговечность после первого открытия внутренней упаковки, если они отличаются от условий хранения и долговечности, указанных на маркировке реагента.

Должны быть приведены условия хранения и стабильность работающих реагентов, калибраторов и контрольных материалов.

4.2.11 Предупреждения и предостережения

Если реагент для диагностики in vitro рассматривается как опасный, инструкция по применению должна быть маркирована соответствующим символом опасности или содержать словесное предупреждение.

Если хранение, применение или утилизация реагента для диагностики *in vitro*, включая возможное неправильное употребление, представляет опасность, должна быть приведена информация, которая позволяет пользователю снизить риск.

Пример — Химическая, радиоактивная или биологическая опасность.

Применяют требования ГОСТ Р ИСО 14971, имеющие отношение к информации по безопасности.

Примечание — Информация, которая позволяет пользователям уменьшить риск, называется «информация по безопасности». См. ГОСТ Р ИСО 14971.

Если реагент для диагностики *in vitro* содержит вещества человеческого или животного происхождения, которые представляют риск инфицирования, должно быть приведено соответствующее предостережение. Должна быть представлена информация о безопасном применении и утилизации использованных материалов. См. ГОСТ Р ЕН 13641.

Если реагент для диагностики *in vitro* предназначен для однократного применения, должно быть приведено соответствующее указание.

4.2.12 Сбор, обработка и хранение образца

Должны быть указаны образец, который должен быть использован, и любые специальные условия его сбора, предварительной обработки и/или условия хранения, включая предельный срок хранения.

Должны быть приведены любые специальные инструкции по подготовке пациента перед взятием образца.

4.2.13 Методика исследования

Должно быть предоставлено полное детальное описание методики исследования, которую следует применить.

Методика должна содержать все стадии, необходимые для подготовки пробы, выполнения исследования и получения результата.

4.2.14 Методика контроля

Должна быть предоставлена адекватная информация относительно функциональных характеристик реагента для диагностики *in vitro* и средств проверки их соответствия заданным спецификациям.

Примечание — Пользователи ответственны за определение соответствующих методик контроля для своей лаборатории и за их соответствие применяемым правилам для лабораторий.

Пример — Идентификация приемлемых контрольных материалов, частота исследования контрольных материалов.

4.2.15 Вычисление результатов исследования

Должен быть объяснен математический подход, использованный для вычисления результата исследования.

Примечание — Пример вычисления может помочь пользователю понять способ расчета.

4.2.16 Интерпретация результатов

Должны быть заданы критерии подтверждения или отклонения результата диагностического исследования *in vitro,* а также дополнительные исследования, требующиеся в случае, если получен необычный результат.

Пример — Требование повторить исследование, если первоначальный результат является сомнительным.

Если методика исследования предназначена для получения положительных или отрицательных результатов, должны быть четко определены критерии для положительных и отрицательных результатов с заданными пограничными значениями (отсечными точками).

Должно быть объяснено диагностическое значение полученного результата исследования.

Пример — Информация о концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) в «сухом пятне» крови более 60 нг/мл до 80 нг/мл, полученная у доношенного новорожденного при неонатальном скрининге, свидетельствует о пограничном состоянии, более 80 нг/мл — о подозрении на муковисцидоз.

4.2.17 Функциональные характеристики

4.2.17.1 Аналитические функциональные характеристики

Должны быть описаны аналитические функциональные характеристики, относящиеся к предполагаемому применению. См. [5, приложение А].

Пример — Для методик количественных измерений: предел измерения, аналитическая специфичность (включая интерферирующие вещества), правильность и/или прецизионность (повторяемость, промежуточная прецизионность, воспроизводимость).

Примечание — Функциональные характеристики могут быть даны в сравнении с медицинским изделием для диагностики *in vitro,* представленным на рынке. Может быть полезным графическое представление статистики регрессии и корреляции.

4.2.17.2 Интервал измерения

Для количественных методик исследования должен быть приведен интервал концентраций, в пределах которого функциональные характеристики реагента для диагностики *in vitro* являются валидными.

Пример — От 5 до 500 ммоль/л.

4.2.18 Биологические референтные интервалы

Для количественных методик исследования должны быть приведены биологические референтные интервалы с описанием референтной популяции, указанием числа субъектов и соответствующих источников литературы.

Единицы, в которых выражен референтный интервал, должны соответствовать единицам, в которых выражены результаты измерения.

Примечание — Информацию, относящуюся к описанию биологических референтных интервалов, см. в [9, 14, 15, 16]. Могут быть приведены соответствующие значения медицинских решений.

4.2.19 Ограничения методики исследования

Должны быть описаны любые ограничения методики исследования, включая информацию, относящуюся к следующим аспектам:

а) известные клинически близкие интерферирующие вещества;

б) исследование несоответствующих требованиям образцов и возможные последствия этого, если известны;

в) факторы и обстоятельства, которые могут влиять на результат, вместе с мерами предосторожности, которые позволят предотвратить получение неверного результата;

г) возможность переноса между пробами, когда это допустимо.

Применяют требования ГОСТ Р ИСО 14971 относительно информации по безопасности.

4.2.20 Библиографические ссылки

Должны быть приведены ссылки на литературные источники.

4.3 Общие требования к поставке наборов реагентов

Конкретные виды закупаемых наборов реагентов зависят от возможности их адаптации к соответствующим приборам и оборудованию для иммунофлюоресцентного или флюоресцентного анализа. Каждый вид наборов закупается отдельным лотом.

4.3.1 Срок годности

Срок годности наборов — не менее 10 месяцев с даты производства и не менее 8 месяцев с даты поставки. Срок годности должен быть указан на упаковке набора.

4.3.2 Условия хранения

Наборы реагентов должны храниться в защищенном от влаги месте при температуре +2 °С...+8 °С.

При необходимости в инструкции должны быть указаны особые требования к условиям хранения отдельных компонентов наборов.

4.3.3 Условия транспортирования набора

Температура окружающей среды при транспортировке +2 °С ...+8 °С. Допускается транспортирование при температуре до +25 °С в течение до 3-х суток. При необходимости в инструкции должны быть указаны особые требования к транспортированию отдельных компонентов наборов.

4.3.4 Сопроводительная документация при поставке наборов

Наборы реагентов должны быть разрешены к применению на территории Российской Федерации в установленном порядке и должны иметь:

а) сведения о регистрационном удостоверении, выданном изготовителю в установленном порядке уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти РФ в сфере здравоохранения;

б) инструкцию по применению или руководство по эксплуатации медицинского изделия для пользователя.

Все вышеуказанные документы должны быть представлены на русском языке.

4.3.4.1 Требования к инструкции к набору реагентов

Инструкция к набору реагентов должна быть предоставлена изготовителем на русском языке. См. п. 4.2 настоящего стандарта, [6,раздел 7].

Особое внимание должно быть уделено мерам предосторожности.

4.3.4.2 Требования к сертификату контроля качества

Сертификат контроля качества должен представлять собой документ на русском языке, который предоставляется пользователю изготовителем вместе с наборами реагентов конкретного лота. В сертификате контроля качества должно быть указано:

- наименование изготовителя набора реагентов;
- номер набора по каталогу;
- номер партии (номер лота);
- состав набора (компоненты);
- номер лота каждого реагента (компонента набора);
- дата истечения срока хранения набора;
- калибраторы, концентрация аналита в крови в каждом калибраторе в единицах СИ;
- контрольный материал в нормальном диапазоне концентрации;
- результаты аттестации концентрации аналита в контрольном материале с его нормальной концентрацией (средняя арифметическая и допустимые отклонения от средней арифметической);
- контрольный материал в патологическом диапазоне концентрации;
- результаты аттестации концентрации аналита в контрольном материале с патологической концентрацией (средняя арифметическая и допустимые отклонения от средней арифметической);
- фактор конверсии единиц, например, из мг/100 мл в мкмоль/л (коэффициент пересчета);
- метод анализа;
- меры предосторожности при работе с калибраторами и контрольными материалами, подтверждение того, что изготовитель гарантирует отсутствие в крови, использованной для приготовления ка-

либраторов и контрольных материалов, антигена вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, а также антител к вирусам ВИЧ 1 + 2;

- дата анализа.

Сертификат контроля качества должен быть подтвержден (заверен) специалистом изготовителя.

4.3.5 Наличие сервисной службы для обслуживания региона, для которого закупаются наборы реагентов

При закупках наборов реагентов должно быть обеспечено наличие сервисной службы для обслуживания региона, для которого закупаются наборы реагентов. Поставщик или производитель наборов должен сообщить наименование, адрес, телефон/факс, электронный адрес организации сервисной службы.

5 Технические характеристики расходных материалов для диагностики *in vitro* для флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного

5.1 Технические характеристики тест-бланков для получения «сухого пятна» капиллярной крови новорожденного

5.1.1 Внешний вид тест-бланка

Тест-бланк должен представлять собой карту с текстом инструкции по взятию крови на русском языке, пунктами для внесения шариковой ручкой информации о новорожденном и четырьмя или пятью кружками, напечатанными с одной стороны (или с обеих сторон) пунктирной или точечной линией, для нанесения крови. Тест-бланки должны быть изготовлены из фильтровальной бумаги типа Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам.

Примечания

1 Полоски фильтровальной бумаги с «сухими пятнами» крови с калибраторами для построения калибровочной кривой и контрольными материалами поставляются в наборах реагентов для измерения соответствующих аналитов, изготавливаются из той же фильтровальной бумаги, что и тест-бланки для взятия крови у новорожденных.

2 Любые химические средства, которые используются для напечатания кружков, инструкции по нанесению крови на них или пунктов информации о новорожденном, не должны интерферировать в аналитическом процессе [10].

5.1.2 Стандартизация фильтровальной бумаги для тест-бланков

Фильтровальная бумага для тест-бланков должна быть стандартизована по толщине, плотности, pH, содержанию золы.

Примечание — Информация о технических характеристиках фильтровальной бумаги для тест-бланков должна быть представлена изготовителем по запросу пользователя. [4], [10, Приложения С и D].

5.1.3 Время абсорбции крови на фильтровальной бумаге

Для пятен, которые образуются при нанесении 100 мкл крови (с гематокритом 55 ± 1 %), время абсорбции крови должно быть в среднем 12 с, диапазон 5—30 с [10].

5.1.4 Диаметр пятна крови и средний объем сыворотки в диске диаметром 3,2 мм

Диаметр пятна 100 мкл нанесенной крови (гематокрит 55 ± 1%) должен быть не менее 16 (15—17 мм). Средний объем сыворотки для диска диаметром 3,2 мм выбитого из пятна из 100 мкл крови с интактными эритроцитами и гематокритом 55 %, должен быть (1,54 ± 0,17) мкл на диск или (1,3 ± 0,19) мкл из 100 мкл гемолизированной крови [10].

Примечание — Диаметр насквозь пропитанного кровью кружка (пятна крови) на тест-бланке и диаметр выбиваемого из него диска для анализа должны быть указаны изготовителем в инструкции к набору реагентов. При изменении изготовителем набора реагентов технических характеристик тест-бланков должны быть обеспечены гарантии сохранения функциональных и метрологических свойств измерения аналита, которые должны быть не хуже установленных настоящим стандартом.

5.1.5 Условия хранения

Хранение невскрытой упаковки при температуре +8 °С...+25 °С.

5.1.6 Срок годности

Срок годности не менее 2 лет с даты производства.

5.1.7 Информация изготовителя на тест-бланке

На тест-бланке должны быть указаны наименование изготовителя (поставщика), его местонахождение, адрес, телефон, наименование продукции, номер партии, номер бланка, условия хранения, срок годности с даты производства, информация на русском языке о способе нанесения крови на кружки тест-бланка и мерах предосторожности.

Примеры

1 Полученные пятна крови высушивают на воздухе в течение 2—3 ч в горизонтальном положении при комнатной температуре (+18 °С... +25 °С), избегая попадания солнечных лучей.

2 Образцы крови, наносимые на фильтровальную бумагу, не должны содержать ЭДТА во избежание искажения результатов анализа.

Примечание — Способ взятия образцов крови из пятки новорожденного и нанесения капли крови на кружок тест-бланка описан [10, 17].

5.1.8 Информация о новорожденном на тест-бланке

На тест-бланке должно быть место для указания:

- наименование учреждения здравоохранения, в котором произведено взятие образцов крови у новорожденного ребенка;
- Ф.И.О. матери ребенка;
- адрес выбытия матери ребенка;
- телефон матери ребенка;
- адрес проживания ребенка;
- порядковый номер тест-бланка с образцом крови;
- пол ребенка (женский, мужской)
- дата родов;
- номер истории родов;
- масса при рождении, грамм;
- состояние ребенка (здоров/болен — диагноз);
- дата взятия образца крови;
- доношенный/недоношенный/срок гестации, недель;
- фамилия, имя, отчество лица, осуществлявшего взятие крови [17].

5.2 Устройства для взятия капиллярной крови из пятки новорожденного ребенка

Для получения достаточного количества крови для прокола пятки на ее плантарной поверхности следует использовать стерильные скарификаторы одноразового пользования, либо устройство для надреза кожи пятки новорожденного.

Глубина прокола не должна превышать 2 мм во избежание повреждения кости новорожденного. Устройство для надреза кожи пятки новорожденного позволяет получить достаточное количество крови при стандартизованном разрезе глубиной 1 мм и длиной 2,5 мм [10], [17].

5.3 Технические и функциональные характеристики наборов реагентов для измерения аналитов методом флюоресцентного и иммунофлюоресцентного анализа «сухого пятна» крови новорожденного для диагностики *in vitro*

Приведенные требования к характеристикам наборов реагентов являются минимально допустимыми. Наборы реагентов различных изготовителей, предназначенные для измерения аналитов при неонатальном скрининге в «сухом пятне» крови с использованием других методик, должны иметь функциональные аналитические характеристики не хуже установленных настоящим стандартом.

5.3.1 Набор реагентов для измерения концентрации фенилаланина в «сухих пятнах» крови новорожденных методом флюоресцентного анализа *in vitro* при неонатальном скрининге

5.3.1.1 Предназначенное применение набора

Набор реагентов предназначен для измерения концентрации фенилаланина методом флюоресцентного анализа *in vitro* на флюорометре планшетного типа (анализаторе флюорометрическом) в образцах крови новорожденных в виде «сухих пятен» крови на тест-бланках из фильтровальной бумаги при массовом скрининге с целью выявления новорожденных с фенилкетонурией и контроля состояния выявленных больных.

5.3.1.2 Принцип метода

Определение основано на флюоресценции комплекса фенилаланина в реакции с нингидрином. Реакция усиливается дипептидом L-лейцил-L-аланином в присутствии буфера. Медный реагент используется для дальнейшего усиления флуоресценции.

5.3.1.3 Спектрально-люминесцентные характеристики

Максимум флуоресценции на длине волны 486 нм при возбуждении на длине волны 390 нм. В зависимости от типа планшета и типа флюорометра измерение флюоресценции должно производиться в диапазоне длин волн от 440 до 620 нм при возбуждении от 330 нм до 430 нм.

Интенсивность флюоресценции пропорциональна количеству фенилаланина в пробе.

Примечание — Тип прибора и тип планшета должны быть указаны изготовителем в инструкции к набору реагентов.

5.3.1.4 Первичные образцы для анализа

Непосредственное определение проводится в дисках диаметром 3,2 мм, которые выбиваются с помощью специального устройства (инструмента для выбивания дисков, пробойника, см. п. 4.4, ГОСТ Р 55992.1) из «сухих пятен» крови новорожденных на тест-бланках фильтровальной бумаги марки Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам.

5.3.1.5 Количество определений

Один набор должен быть рассчитан не менее чем на 960 определений.

5.3.1.6 Компоненты набора

В состав набора должны входить:

- калибраторы (не менее 6 уровней) с аттестованной концентрацией фенилаланина от 0 до 1240 мкмоль/л, предназначены для построения калибровочной кривой. Должны содержаться в закрытом пластиковом конверте с влагопоглотителем и представлять собой высушенные пятна крови на фильтровальной бумаге той же марки, на которой выполняются исследования «сухих пятен» крови новорожденных. Полная калибровочная кривая должна быть построена для каждого планшета.

Примечания

1 Значения концентрации фенилаланина в калибраторах, количество калибраторов, срок годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации фенилаланина зависят от лота набора реактивов, серии калибратора, и должны быть указаны в контрольном сертификате — сертификате качества, прилагаемом к набору, и на этикетках к каждому калибратору.

2 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений в калибровочных материалах, а также данные о прослеживаемости значений результатов измерений в калибровочных материалах. Эта информация должна быть указана в инструкции к набору реагентов;

- контрольные материалы. Должно быть не менее 2-х контрольных образцов (не менее 3-х пятен для каждой концентрации) с концентрацией фенилаланина в области нормальных и повышенных концентраций. Контрольные материалы каждой концентрации должны содержаться в закрытом пластиковом конверте с влагопоглотителем и представлять собой высушенные пятна крови на фильтровальной бумаге той же марки, на которой выполняются исследования «сухих пятен» крови новорожденных.

Примечания

1 Значения концентрации фенилаланина в «сухих пятнах» контрольных материалов правильности, количество контрольных материалов, срок годности и условия их хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации фенилаланина в контрольных материалах должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору реактивов, и на этикетках на контрольных материалах.

2 Информация о методах аттестации значений концентрации фенилаланина в контрольных материалах должна быть представлена в инструкции к набору реактивов или в паспорте к контрольным материалам.

3 Информация о прослеживаемости значений результатов измерения концентрации фенилаланина в калибровочных и контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов. См. п. 4.2.5 настоящего стандарта.

4 Рекомендуется участие лаборатории в программах внешней оценки качества результатов определения фенилаланина в «сухих пятнах» крови при неонатальном скрининге;

- реактив для выделения (экстракции фенилаланина) из цельной крови (этанол, цинк-сульфатный или другой реактив, если это допустимо);
- реагент с нингидрином;
- буферный раствор, pH 5,8;

- L-лейцил-L-аланин порошок или раствор в буфере;
- медный реагент;
- микропланшеты на 96 лунок каждый, с плоским дном, с белыми или прозрачными стенками — в зависимости от типа планшетного флюорометра, как указано изготовителем;
- инструкция к набору реагентов.

5.3.1.7 Аналитические характеристики

а) Прецизионность результатов

Используя контрольные материалы из набора изготовителя, следует выполнять двойные измерения каждого контрольного материала в каждой серии измерений.

Могут быть использованы контрольные материалы других изготовителей с аттестованными значениями концентрации фенилаланина в «сухих пятнах» крови флюоресцентным методом. Полученные значения концентрации фенилаланина в измеренном контрольном материале должны укладываться в допустимые пределы, установленные изготовителем и указанные в сертификате контроля качества и на этикетке для этого контрольного материала.

Примечания

1 При внешней оценке качества результатов для концентрации фенилаланина в «сухих пятнах» крови могут быть приняты следующие допустимые значения:

- относительный внутридневной размах между двумя измерениями в одной серии — не более 15 %;
- относительный междневной размах между двумя сериями (средними из 2-х измерений) — не более 20 %;
- смещение среднего из 4-х измерений (2 серии по 2 измерения) — в среднем не более 18 %.

2 Данные ФСВОК, полученные при внешней оценке качества результатов определения концентрации фенилаланина в «сухих пятнах» крови в специализированных лабораториях неонатального скрининга при действующей схеме внешнего контроля качества, предоставлены ФСВОК.

б) Чувствительность

Минимальная достоверно определяемая концентрация фенилаланина в «сухих пятнах» крови должна быть меньше или равна 25 мкмоль/л.

в) Интервал измерения

От 30 до 1240 мкмоль/л.

г) Пороговое значение (cut-off)

Рекомендуемое значение 120 мкмоль/л (2 мг/100 мл). Пороговое значение рекомендуется уточнить и установить для обследуемого контингента в каждой лаборатории.

д) Ожидаемые результаты

В инструкции к набору должны быть приведены значения концентрации фенилаланина при определении в «сухом пятне» крови у здоровых доношенных и недоношенных новорожденных при неонатальном скрининге — референтные величины, которые выбираются как ориентиры для оценки и интерпретации результатов. В каждой лаборатории при использовании набора рекомендуется уточнить эти значения, которые могут незначительно отличаться в данном конкретном регионе. В инструкции к набору реагентов следует указать способ установления положительных результатов, сомнительной зоны, т.е. результатов, которые нельзя считать ни положительными, ни отрицательными. Их следует повторить как можно скорее, а также следует указать, как интерпретировать результаты ниже калибратора с наименьшей концентрацией фенилаланина и выше калибратора с наибольшей его концентрацией.

е) Интерференция

Гемоглобин до концентрации 200 г/л не должен влиять на результаты. У пациентов с транзиторной и врожденной гипертирозинемией концентрация фенилаланина в крови может быть повышена. Билирубин до 0,684 ммоль/л, аскорбиновая кислота до 0,17 ммоль/л, D-глюкоза до 67 ммоль/л не должны оказывать влияние на результаты.

5.3.2 Набор реагентов для измерения концентрации галактозы ферментативным (на основе галактозооксидазного) флюорометрическим методом в «сухих пятнах» крови новорожденных при неонатальном скрининге

5.3.2.1 Предназначенное применение набора

Набор реагентов должен быть предназначен для измерения суммарной концентрации галактозы и галактозо-1-фосфата в образцах крови новорожденных в виде «сухих пятен» на тест-бланках фильтровальной бумаги с целью выявления новорожденных с высоким уровнем галактоземии при неонатальном скрининге.

5.3.2.2 Принцип метода

Свободная галактоза из «сухого пятна» крови и галактоза галактозо-1-фосфата крови, освобождающаяся под действием щелочной фосфатазы, подвергаются окислению под действием галактозооксидазы с образованием D-галакто-гексадиальдозы и перекиси водорода.

Определение основано на измерении интенсивности флюоресценции флюорофора — димера 3-(ρ-гидроксифенил)пропионовой кислоты (димер-HPPA), образующегося из 3-(ρ-гидроксифенил)пропионовой кислоты (мономер) в реакции с перекисью водорода в присутствии пероксидазы.

Примечание — Независимо от принципа ферментативного определения галактозы наборы реагентов должны быть совместимы с комплектом оборудования лаборатории, для которой осуществляется их закупка.

5.3.2.3 Спектрально-люминесцентные характеристики

Измерение интенсивности флюоресценции в планшетах проводится на планшетном анализаторе флюорометрическом (флюорометре).Максимум длины волны возбуждения в диапазоне 320—340 нм и длины волны испускания флюресценции — 405 нм.

5.3.2.4 Первичные образцы для анализа

Непосредственное определение проводится в дисках диаметром 3,2 мм, которые выбиваются с помощью специального устройства (устройства для выбивания дисков, пробойника, см. п. 4.4, 55992.1) из «сухих пятен» крови новорожденных на тест-бланках фильтровальной бумаги марки Whatman 903 или бумаги с аналогичными свойствами.

5.3.2.5 Количество определений

Один набор должен быть рассчитан на 960 определений.

5.3.2.6 Компоненты набора

В состав каждого набора должны входить:

- калибраторы с аттестованными значениями концентрации галактозы; не менее 6 уровней концентрации. Они представляют собой высушенные пятна крови на фильтровальной бумаге с аналогичными свойствами той же марки, на которой выполняются исследования «сухих пятен» крови новорожденных (не менее 3 пятен крови для каждой концентрации) в запечатанных пакетах с влагопоглотителем. Концентрация галактозы в калибровочных пробах в диапазоне от 0 до 2220 мкмоль/л (0 — 40,0 мг/100 мл). Калибровочная кривая должна быть построена для каждого планшета.

Примечания

1 Значения концентрации галактозы, количество калибраторов, срок годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации галактозы должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на калибраторах.

2 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений концентрации галактозы в калибровочных материалах.

3 Измерения калибровочных образцов должны проводиться с каждой серией образцов пациентов. Калибровочные пробы каждой концентрации измеряются в дубликатах;

- контрольные материалы должны включать галактозу не менее чем на 2 уровнях концентрации (в диапазоне нормальных и повышенных значений). Они должны содержаться в закрытом пластиковом конверте с влагопоглотителем и представлять собой высушенные пятна крови на фильтровальной бумаге той же марки, на которой выполняются исследования «сухих пятен» крови новорожденных.

Примечания

1 Значения концентрации галактозы в контрольных материалах правильности, количество контрольных материалов, срок годности и условия хранения их должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации галактозы должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на контрольных материалах.

2 Измерения контрольных образцов проводятся с каждой серией измерения образцов пациентов — по 2 образца с каждой концентрацией на планшет.

3 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений в контрольных материалах правильности.

4 Информация о методах аттестации значений концентрации галактозы в контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реагентов в сертификате качества или паспорте к контрольным материалам.

5 Информация о прослеживаемости значений результатов измерения концентрации галактозы в калибровочных и контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов. См. п. 4.2.5 настоящего стандарта.

6 Рекомендуется участие лаборатории в программах внешней оценки качества результатов определения галактозы в «сухих пятнах» крови при неонатальном скрининге;

- цинк-сульфатный или другой реагент, если это применимо,для экстракции галактозы и галактозо-1-фосфата;
- реагент с субстратом [3-(ρ-гидроксифенил)пропионовой кислотой];
- ферментный реагент: реагент с галактозооксидазой, пероксидазой и щелочной фосфатазой;
- буфер для разведения реагентов;
- реагент для остановки реакции;
- микропланшеты на 96 ячеек;
- инструкция к набору реагентов.

5.3.2.7 Аналитические характеристики

а) Прецизионность результатов

Используя контрольные материалы в наборе изготовителя, следует выполнять двойные измерения каждого контрольного материала. Могут быть использованы контрольные материалы других изготовителей с аттестованными значениями концентрации галактозы в «сухих пятнах» крови флюоресцентным методом (контрольные материалы правильности). Полученные значения концентрации галактозы в измеренном контрольном материале должны укладываться в допустимые пределы, установленные изготовителем и указанные в сертификате контроля качества и на этикетке для этого контрольного материала. Общая вариация внутри партии набора должна быть не более 12,7 % при концентрации от 194 до 2000 мкмоль/л.

Примечания

1 При внешней оценке качества результатов для галактозы приняты следующие допустимые значения:
- относительный внутридневной размах между двумя измерениями в одной серии — не более 15 %;
- относительный междневной размах между двумя сериями (средними из 2 измерений) — не более 24 %;
- смещение среднего из 4 измерений (2 серии по 2 измерения) — не более 23 %.

2 Приведены данные, полученные при внешней оценке качества результатов измерения концентрации галактозы в специализированных лабораториях неонатального скрининга в соответствии с действующей схемой внешней оценки качества. Предоставлены ФСВОК.

б) Чувствительность

Минимальная достоверно определяемая концентрация галактозы в «сухих пятнах» крови должна быть не более 70 мкмоль/л (1,26 мг/100 мл).

в) Интервал измерения

Не менее чем 72,0—2220 мкмоль/л (1,3—40,0 мг/100 мл).

Набор реагентов должен обеспечивать линейную зависимость между концентрацией общей галактозы и уровнем флуоресценции в интервале измерения от 72 мкмоль/л до 2220 мкмоль/л.

г) Пороговое значение (cut-off)

В инструкции должно быть указано рекомендуемое значение cut-off и методика его уточнения в лаборатории.

д) Ожидаемые результаты

Поскольку концентрация галактозы зависит от возраста новорожденных, времени взятия крови и многих других условий, в каждой лаборатории при использовании набора рекомендуется уточнить референтные значения, которые указывает изготовитель, так как они могут несколько отличаться в данном регионе. Использование метода перцентилей популяции позволяет рассчитать пороговое значение и снизить неправильность результатов, которая может возникать вследствие различий в калибровках методов.

е) Интерференция

Глюкоза (1200 мг/100 мл), манноза (1—10 мг/100 мл), фруктоза (25 мг/100 мл), глютатион (0,06—60 мг/100 мл), аскорбиновая кислота (0,1—3 мг/100 мл), ацетоаминофен (0,1—1 мг/100 мл), гемоглобин в концентрации до или равной 250 г/л не должны влиять на результаты.

5.3.3 Набор реагентов для измерения концентрации

17α-гидроксипрогестерона в «сухих пятнах» крови иммунофлюоресцентным методом с временным разрешением на основе лантанидной (Eu) метки для выявления врожденной гиперплазии надпочечников у новорожденных при неонатальном скрининге.

5.3.3.1 Предназначенное применение набора

Набор реагентов должен быть предназначен для измерения концентрации 17α-гидроксипрогестерона в образцах крови новорожденных в виде «сухих пятен» на тест-бланках фильтровальной бумаги с

целью выявления новорожденных с врожденной гиперплазией надпочечников, которая является причиной развития адреногенитального синдрома. Вследствие врожденного дефекта ферментов 21-гидроксилазы (почти 80 % всех случаев) и 11β-гидроксилазы (около 15 % всех случаев) нарушается синтез кортизола, который осуществляется под их действием.

17α-гидроксипрогестерон является предшественником кортизола в биосинтезе и накапливается при дефиците данных ферментов. Недостаточная продукция кортизола, вызывает повышение секреции АКТГ и андрогенов. Развивается гиперплазия коры надпочечников, которая является следствием нарушения активности данных двух гидроксилаз. Надпочечники в большом количестве секретируют стероиды, предшествующие блоку ферментов — прогестерон и 17α-гидроксипрогестерон.

Как метаболит прогестерона, 17α-гидроксипрогестерон образуется и в плаценте, поэтому концентрация его у здоровых новорожденных тотчас после рождения высока. В первые же дни жизни у всех здоровых новорожденных она быстро уменьшается.

Измерение 17α-гидроксипрогестерона при неонатальном скрининге является полезным тестом для выявления двух наиболее частых типов адреногенитального синдрома — при дефиците 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы, то есть около 95 % всех случаев врожденной гиперплазии надпочечников и адреногенитального синдрома. Проведение неонатального скрининга на врожденную гиперплазию надпочечников с измерением в «сухих пятнах» крови новорожденных 17α-гидроксипрогестерона позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях, своевременно начать лечение для снижения ранней младенческой смертности и предотвращения развития адреногенитального синдрома.

5.3.3.2 Принцип метода

Метод основан на твердофазном конкурентном иммунофлюоресцентном анализе. Конкуренция создается между 17α-гидроксипрогестероном, меченным европием, и 17α-гидроксипрогестероном образца за ограниченное число мест связывания на специфических, по отношению к 17α-гидроксипрогестерону, антителах. Вторые антивидовые антитела, нанесенные на твердую фазу, позволяют адсорбировать специфические антитела, связавшие 17α-гидроксипрогестерон из пробы и в виде конъюгата с меткой Eu. После промывки и удаления непрореагировавших компонентов добавляют раствор, усиливающий флюоресценцию хелатов европия. Последний переводит ионы европия из комплекса антител с конъюгатом 17α-гидроксипрогестерона с твердой фазы в раствор, образуя сильно флюоресцирующие хелаты. Концентрация Eu обратно пропорциональна концентрации искомого аналита — 17α-гидроксипрогестерона в пробах.

5.3.3.3 Спектрально-люминесцентные характеристики

Интенсивность флюоресценции ионов европия в составе хелатирующих бета-дикетонатных комплексов усиливающего раствора должна регистрироваться на планшетном флуорометре в режиме флюоресценции с временным разрешением. Максимальная длина волны возбуждающего света 340 нм, максимальная длина волны испускания 615 нм.

5.3.3.4 Первичные образцы для анализа

Непосредственное определение должно проводиться в дисках диаметром 3,2 мм, которые выбиваются с помощью специального устройства — инструмента для выбивания дисков из «сухих пятен» крови новорожденных на тест-бланках фильтровальной бумаги марки Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам. См. подраздел 4.4 ГОСТ Р 55992.1.

5.3.3.5 Количество определений

Один набор должен быть рассчитан на 960 определений.

5.3.3.6 Компоненты набора

В состав набора должны входить:

- калибраторы 17α-гидроксипрогестерона с аттестованными его концентрациями — не менее 6 уровней концентрации;

Примечания

1 Значения концентрации 17α-гидроксипрогестерона , количество калибраторов, срок годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на калибраторах.

2 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений концентрации 17α-гидроксипрогестерона в калибровочных материалах;

3 Измерения калибровочных образцов должны проводиться с каждой серией образцов пациентов. Калибровочные пробы каждой концентрации измеряются в дубликатах;

- контрольные материалы — полоски фильтровальной бумаги (Whatman 903 или аналогичная по свойствам), содержащие каждая высушенные пятна крови с концентрациями 17α-гидроксипрогестерона не менее чем на 3 уровнях: один уровень в области нормальных и 2 уровня в области высоких значений концентраций 17α-гидроксипрогестерона. Должны содержаться в закрытом конверте с влагопоглотителем.

Примечания

1 Значения концентрации 17α-гидроксипрогестерона, количество контрольных материалов, срок их годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации 17α-гидроксипрогестерона должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на контрольных материалах.

2 Измерения контрольных образцов проводятся с каждой серией измерения образцов пациентов по 2 образца с каждой концентрацией на планшет.

3 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений в контрольных материалах правильности.

4 Информация о методах аттестации значений концентрации 17α-гидроксипрогестерона в контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов или в сертификате качества или паспорте к контрольным материалам.

5 Информация о прослеживаемости значений результатов измерения концентрации 17α-гидроксипрогестерона в калибровочных и контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов. См. п.4.2.5 настоящего стандарта.

6 Рекомендуется участие лаборатории в программах внешней оценки качества результатов определения в «сухих пятнах» крови при неонатальном скрининге;

- основной раствор 17α-гидроксипрогестерона, меченного европием;
- основной раствор антисыворотки против 17α-гидроксипрогестерона в буфере с консервантом;
- концентрированный раствор для промывки планшетов;
- буфер для инкубации с инертным красителем красного цвета и азидом натрия в качестве консерванта;
- раствор, усиливающий флюоресценцию хелатов европия;
- микротитровальные планшеты, состоящие из стрипов, с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок антивидовыми антителами;
- инструкция к набору реагентов.

5.3.3.7 Аналитические характеристики

а) Прецизионность результатов:

- коэффициент вариации внутри партии набора: не более 15 %;
- коэффициент вариации между партиями наборов: не более 15 %.

Могут быть использованы аттестованные контрольные материалы других изготовителей, содержащие 17α-гидроксипрогестерон в высушенных пятнах крови.

Используя контрольные материалы в наборе изготовителя, следует выполнять двойные измерения каждого контрольного материала.

Полученные значения концентрации 17α-гидроксипрогестерона в измеренном контрольном материале должны укладываться в допустимые пределы, установленные изготовителем, указанные в сертификате контроля качества и на этикетке для каждого контрольного материала.

Примечания

1 При внешней оценке качества результатов измерений концентрации 17α-гидроксипрогестерона приняты следующие допустимые значения:

- относительный внутридневной размах между двумя измерениями в одной серии — не более 16 %;
- относительный междневной размах между двумя сериями (средними из 2 измерений) — 29 %;
- смещение среднего из 4 измерений (2 серии по 2 измерения) — не более 23 %.

2 Приведены данные, полученные при внешней оценке качества результатов измерения концентрации 17α-гидроксипрогестерона в специализированных лабораториях неонатального скрининга, в соответствии с действующей схемой внешней оценки качества. Предоставлены ФСВОК.

б) Чувствительность

Минимальная достоверно определяемая концентрация 17α-гидроксипрогестерона в «сухих пятнах» крови должна быть не более 2 нмоль/л.

в) Интервал измерения

Не менее чем от 0 нмоль/л до 300 нмоль/л.

г) Ожидаемые результаты

Концентрация 17α-гидроксипрогестерона в «сухих пятнах» крови здоровых новорожденных зависит от демографических вариаций, возраста, веса, недоношенности, рождения двойни и более плодов. В соответствии с Рекомендациями рабочей группы по неонатальному скринингу Европейского общества педиатрической эндокринологии концентрация для доношенных новорожденных на 3-й — 5-й день жизни 30 нмоль/л принимается как пороговое значение; 30—90 нмоль/л указывают на необходимость наблюдения за новорожденным и уровнем 17α-гидроксипрогестерона; значение свыше 90 нмоль/л указывает с высокой степенью вероятности на врожденную гиперплазию коры надпочечников и адреногенитальный синдром [12].

У недоношенных новорожденных значения 17α-гидроксипрогестерона выше, значения более 100 нмоль/л могут свидетельствовать о врожденной гиперплазии надпочечников [18].

д) Пороговое значение (cut-off)

Для доношенных новорожденных на 3—5 день жизни концентрация 30 нмоль/л принимается как пороговое значение [18]. У недоношенных новорожденных со сроком гестации 33—36 недель и массой менее 2000 г пороговый уровень равен 60 нмоль/л [12].

Приведенные в инструкции к набору реагентов значения могут служить ориентирами. Каждой лаборатории при использовании набора рекомендуется уточнить пороговое значение (cut-off), которое может незначительно отличаться в конкретном регионе.

е) Интерференция

Должно быть доказано отсутствие значимой перекрестной реактивности иммунофлюоресцентного метода измерения 17α-гидроксипрогестерона набором реагентов с другими соединениями стероидной структуры, которые могут искажать результаты анализа. Эти данные должны быть указаны в инструкции к набору.

5.3.4 Набор реагентов для измерения концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) иммунофлюоресцентным методом с временным разрешением на основе лантанидной метки (Eu) для проведения неонатального скрининга на муковисцидоз

5.3.4.1 Предназначенное применение набора

Набор реагентов должен быть предназначен для измерения концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) в образцах крови новорожденных в виде «сухих пятен» на тест-бланках фильтровальной бумаги с целью выявления новорожденных с высоким уровнем ИРТ при неонатальном скрининге на муковисцидоз (кистозный фиброз).

5.3.4.2 Принцип метода

Определение основано на твердофазном двусайтовом иммунофлюорометрическом прямом сэндвич-методе, в котором используются антитела против двух различных антигенных детерминант на молекуле ИРТ. Молекулы ИРТ, содержащегося в калибраторах, контрольных материалах и тестируемых образцах, связываются с меченными европием антителами и антителами, направленными против других специфических антигенных сайтов на молекулах ИРТ, иммобилизованных на лунках стрипов микротитровальных планшетов.

Раствор, усиливающий флюоресценцию хелатов ионов европия, диссоциирует ионы европия из связанных с меченными им антителами против ИРТ в раствор, где образуются высокофлюоресцентные хелатные комплексы. Интенсивность их флюоресценции с временным разрешением измеряется в 96-луночных прозрачных планшетах (стрипах).

5.3.4.3 Спектрально-люминесцентные характеристики

Интенсивность флюоресценции ионов европия в составе хелатирующих бета-дикетонатных комплексов раствора, усиливающего флюоресценцию, должна регистрироваться в режиме флюоресценции с временным разрешением. Максимальная длина волны возбуждающего света 340 нм, максимальная длина волны испускания 615 нм.

Интенсивность флюоресценции увеличивается прямо пропорционально с увеличением концентрации ИРТ.

5.3.4.4 Первичные образцы для анализа

Непосредственное определение проводится в дисках диаметром 3,2 мм, которые выбиваются с помощью специального устройства — инструмента для выбивания дисков из «сухих пятен» крови новорожденных на тест-бланках фильтровальной бумаги марки Whatman 903 или с аналогичными свойствами. См. п 4.4 ГОСТ Р 55992.1.

5.3.4.5 Количество определений с помощью 1 набора

Один набор должен быть рассчитан на 960 определений.

5.3.4.6 Компоненты набора

В состав набора должны входить:

- калибраторы, содержащие ИРТ калибровочные образцы для построения калибровочной кривой. Представляют собой высушенные пятна крови с аттестованной концентрацией ИРТ на фильтровальной бумаге марки Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам в запечатанных пакетах с влагопоглотителем. Концентрация ИРТ в калибровочных пробах должна быть в диапазоне 0—500 нг/мл, не менее чем 6 уровней. Полная калибровочная кривая должна быть построена для каждого планшета.

Примечания

1 Значения концентрации ИРТ, количество калибраторов, срок годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на калибраторах вместе со средними значениями импульсов флюоресценции для каждой концентрации.

2 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений концентрации ИРТ в калибровочных материалах.

3 Измерения калибровочных образцов должны проводиться с каждой серией образцов пациентов. Калибровочные пробы каждой концентрации измеряются в дубликатах;

- контрольные материалы. Представляют собой высушенные пятна крови на полосках фильтровальной бумаги Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам;
- контрольные образцы — не менее 3, с различной концентрацией ИРТ: в диапазоне нормальных, пороговых и повышенных концентраций. Контрольные материалы должны быть упакованы в пластиковый конверт с влагопоглотителем.

Примечания

1 Значения концентрации ИРТ, количество контрольных материалов, срок их годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации ИРТ должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на контрольных материалах.

2 Измерения контрольных образцов проводятся с каждой серией измерения образцов пациентов по 2 образца с каждой концентрацией на планшет.

3 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений концентрации ИРТв контрольных материалах правильности.

4 Информация о методах аттестации значений концентрации ИРТ в контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов или в сертификате качества или паспорте к контрольным материалам.

5 Информация о прослеживаемости значений результатов измерения концентрации ИРТ в калибровочных и контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов. См. 4.2.5 настоящего стандарта.

6 Рекомендуется участие лаборатории в программах внешней оценки качества результатов определения ИРТ в «сухих пятнах» крови при неонатальном скрининге;

- антитела к ИРТ, меченные европием;
- буфер для инкубации;
- реагент для промывки планшета;
- микротитровальные 96-луночные планшеты с плоским дном прозрачные, состоящие из стрипов, с сорбированными на внутренней поверхности лунок антителами против ИРТ;
- реагент, усиливающий флюоресценцию;
- инструкция к набору реагентов.

5.3.4.7 Аналитические характеристики

а) Прецизионность результатов

При оперативном внутрилабораторном контроле качества, используя контрольные материалы, заложенные в наборе изготовителя, следует выполнять двойные определения каждого контрольного материала.

- Коэффициент вариации внутри планшета, характеризующий повторяемость, должен быть не выше 15 %.
- Коэффициент вариации внутри партии наборов — не более 15 %.

Могут быть использованы контрольные материалы других изготовителей с аттестованными значениями концентрации ИРТ в «сухих пятнах» крови иммунофлюоресцентным методом.

Примечания

1 При внешней оценке качества для ИРТ могут быть приняты следующие допустимые значения:

- относительный внутридневной размах между двумя измерениями в одной серии — не более 11 %;
- относительный междневной размах между двумя сериями не более 20 %;
- смещение среднего из 4 измерений (2 серии по 2 измерения) — не более 18 %.

2 Приведены данные, полученные при внешней оценке качества результатов измерения концентрации ИРТ в специализированных лабораториях неонатального скрининга в соответствии с действующей схемой внешней оценки качества. Предоставлены ФСВОК.

б) Чувствительность

Минимальная достоверно определяемая концентрация ИРТ в «сухих пятнах» крови должна быть не более 4 нг/мл.

в) Интервал измерения

25—500 нг/мл.

г) Ожидаемые результаты

Указанные в инструкциях к наборам реактивов для измерения концентрации ИРТ иммунофлюоресцентным методом референтные значения концентрации у новорожденных при неонатальном скрининге в «сухом пятне» крови являются лишь ориентирами для интерпретации результатов, полученных в лабораториях. Каждая лаборатория должна установить свои собственные референтные и пороговые значения для набора реагентов, который используется в повседневной практике, с учетом национальных и региональных правил. Альтернативные алгоритмы принятия решений для диагностики муковисцидоза см. [19, 20].

д) Пороговое значение (cut-off)

Должен быть указан способ расчета порогового значения, использованный изготовителем. В связи со снижением значений концентраций ИРТ с возрастом значения cut-off для диагностики муковисцидоза периодически пересматриваются.

е) Интерференция

Должны быть указаны вещества, которые влияют на результаты или не влияют на них до определенной концентрации: например, концентрация триглицеридов в крови до 5000 мг/100 мл и билирубина до 30 мг/100 мл не влияет на результаты. При оценке перекрестной реактивности изготовителем должны быть установлены уровни перекрестной реактивности с α–2-макроглобулином, α-1-антитрипсином, фосфолипазой PLA2, химотрипсином, человеческим иммуноглобулином класса G, уропепсиногеном и подтверждено, что эти соединения не оказывают влияния на точность определения ИРТ.

5.3.5 Набор реагентов для измерения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в «сухих пятнах» крови иммунофлуоресцентным методом с временным разрешением на основе лантанидной метки (Eu) для проведения неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз

5.3.5.1 Предназначенное применение набора

Набор реагентов должен быть предназначен для измерения концентрации тиреотропного гормона в образцах крови новорожденных в виде «сухих пятен» на тест-бланках фильтровальной бумаги с целью выявления новорожденных с первичным врожденным гипотиреозом при неонатальном скрининге.

5.3.5.2 Принцип метода

Определение основано на твердофазном двусайтовом иммунофлюрометрическом методе (прямой сэндвич-метод), в котором используются антитела против двух различных антигенных детерминант на молекуле ТТГ. Одни из антител против бета-субъединицы молекулы ТТГ сорбированы на стрипах микротитровальных планшетов. Другие антитела, меченные европием, реагируют с другой детерминантой молекулы ТТГ. Реакция протекает в течение одной ступени инкубации: ТТГ одновременно реагирует с меченными европием антителами и антителами, сорбированными на лунках стрипов микротитровальных планшетов. Раствор, усиливающий флюоресценцию хелатов европия, диссоциирует ионы европия из связанного с меченным им антителом ТТГ в раствор, где образуются высокофлюоресцентные хелатные комплексы. Интенсивность флюоресценции с временным разрешением измеряется в 96-луночных прозрачных планшетах (стрипах).

5.3.5.3 Спектрально-люминесцентные характеристики

Интенсивность флюоресценции ионов европия в составе хелатирующих бета-дикетонатных комплексов усиливающего флюоресценцию раствора должна регистрироваться на планшетном флуорометре в режиме флюоресценции с временным разрешением. Максимум длины волны возбуждающего света 340 нм, максимум длины волны испускания 615 нм.

Интенсивность флюоресценции пропорциональна концентрации ТТГ в образце.

5.3.5.4 Первичные образцы для анализа

Непосредственное определение проводится в дисках диаметром 3,2 мм, которые выбиваются с помощью специального инструмента для выбивания дисков (см. п.4.4 ГОСТ Р 55992.1) из кружков «сухих пятен» крови новорожденных на тест-бланках фильтровальной бумаги марки Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам.

5.3.5.5 Количество определений

Один набор должен быть рассчитан на 960 определений.

5.3.5.6 Компоненты набора

В состав набора должны входить:

- калибраторы, содержащие ТТГ. Это калибровочные образцы для построения калибровочной кривой. Они должны представлять собой высушенные пятна крови с аттестованной концентрацией ТТГ на фильтровальной бумаге марки Whatman 903 или аналогичной по своим свойствам в запечатанных пакетах с влагопоглотителем. Концентрация ТТГ в калибровочных пробах должна быть в диапазоне 0—250 мкМЕ/мл, не менее чем 6 уровней. Полная калибровочная кривая должна быть построена для каждого планшета.

Примечания

1 Значения концентрации ТТГ, количество калибраторов, срок их годности и условия хранения должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках калибраторов вместе со средними значениями импульсов флюоресценции для каждой концентрации.

2 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений концентрации ТТГ в калибровочных материалах.

3 Измерения калибровочных образцов должны проводиться с каждой серией образцов пациентов. Калибровочные пробы каждой концентрации измеряются в дубликатах;

- контрольные материалы. Высушенные пятна крови на фильтровальной бумаге с концентрацией ТТГ не менее чем на 2 уровнях, один из которых должен иметь значение концентрации ТТГ близкое к уровню cut-off, а другой — в области повышенных значений; контрольные материалы должны быть упакованы в пластиковый пакет с влагопоглотителем.

Примечания

1 Значения концентрации ТТГ, количество контрольных материалов, срок годности и условия их должны быть указаны в инструкции к набору. Точные значения концентрации ТТГ должны быть указаны в контрольном сертификате (сертификате качества), прилагаемом к набору, и на этикетках на контрольных материалах.

2 Измерения контрольных образцов проводятся с каждой серией измерения образцов пациентов, по 2 образца каждой концентрации на планшет.

3 Изготовитель должен представить информацию о методах аттестации значений концентрации ТТГ в контрольных материалах правильности.

4 Информация о методах аттестации значений концентрации ТТГ в контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов или в сертификате качества или паспорте к контрольным материалам.

5 Информация о прослеживаемости значений результатов измерения концентрации ТТГ в калибровочных и контрольных материалах правильности должна быть представлена в инструкции к набору реактивов. См. 4.2.5 настоящего стандарта.

6 Рекомендуется участие лаборатории в программах внешней оценки качества результатов определения ТТГ в «сухих пятнах» крови при неонатальном скрининге;

- антитела против ТТГ, меченные европием;
- буфер для инкубации;
- реагент для промывки планшетов;
- микротитровальные 96-луночные планшеты, состоящие из стрипов с плоским дном, прозрачные, с сорбированными на внутренней поверхности лунок антителами против ТТГ;
- реагент, усиливающий флюоресценцию хелатов европия;
- инструкция к набору реагентов.

5.3.5.7 Аналитические характеристики

а) Прецизионность результатов

При внутрилабораторном контроле качества контрольные образцы измеряют при каждом выполнении исследования в каждом планшете одновременно с образцами пациентов. Коэффициент вариации результатов измерения концентрации ТТГ в исследуемых образцах не должен превышать 15 %.

Примечания

1 При внешней оценке качества для ТТГ могут быть приняты следующие допустимые значения:

- относительный внутридневной размах между двумя измерениями в одной серии — не более 17 %;
- относительный междневной размах между двумя сериями (средними из 2 измерений) — 24 %;
- смещение среднего из 4 измерений (2 серии по 2 измерения) — в среднем не более 24 %).

2 Приведенные данные, получены при внешней оценке качества результатов измерения концентрации ТТГ в специализированных лабораториях неонатального скрининга в соответствии с действующей схемой внешней оценки качества. Предоставлены ФСВОК.

б) Чувствительность

Минимальная достоверно определяемая концентрация ТТГ в «сухих пятнах» крови должна быть не более 2 мкМЕ/мл.

в) Интервал измерения

От 10 мкМЕ/мл до 250 мкМЕ/мл.

г) Ожидаемые результаты

Приведенные в инструкции пороговые значения ТТГ для здоровых доношенных новорожденных являются ориентирами, требующими уточнения. В каждой лаборатории при использовании конкретного набора реагентов рекомендуется уточнить это значение, так как оно зависит от обследуемой популяции новорожденных и используемых наборов реактивов. Концентрация ТТГ, превышающая пороговое значение, указывает на патологию, требующую дополнительного обследования. Для уточнения диагноза необходимо повторно определить уровень ТТГ и тироксина (T_4) в сыворотке (плазме) крови.

д) Пороговое значение (cut-off)

Должно быть установлено в каждой лаборатории при использовании конкретного набора реагентов.

е) Интерференция

Должны быть указаны вещества, которые влияют на результаты или не влияют на них до определенной концентрации. Изготовителем должна быть изучена перекрестная реакция с пролактином, фоллитропином, лютропином, хориогонадотропином, а также оценено влияние триглицеридов, билирубина и доказано, что их присутствие в «сухих пятнах» крови не влияет на результаты анализа ТТГ в них.

Библиография

[1] ГОСТ Р ЕН 13612—2010 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro.* Стандартинформ, Москва, 2011

[2] ГОСТ Р ЕН 592—2010 Инструкция по применению инструментов для диагностики *in vitro* для самотестирования. Стандартинформ, 2011

[3] ISO |IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology — Basic general concepts and associated terms (VIM)

[4] ИСО 6588:1985. Бумага, картон, целлюлоза. Определение pH водных экстрактов. Часть 1.Холодное экстрагирование

[5] ISO 18113.1—2009, *In vitro* diagnostic medical devices — Information supplied by manufacturer (labeling) — Part I: Terms, definitions and general requirements

[6] ISO 18113.2—2009, *In vitro* diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 2: *In vitro* diagnostic reagents for professional use

[7] EN 375:2001, Information supplied by manufacturer with *in vitro* diagnostic reagent for professional use

[8] CLSI GP10 — A. Assessment of Clinical Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristics (ROC) Plots; Approved Guideline, CLSI: Wayne, PA, 1995

[9] CLSI C28-A2. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory/Approved Guideline. Second Edition. CLSI Wayne, PA USA, 2000

[10] Clinical and Laboratory Standards Institute (2007): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs Approved Standard — Fifth edition, CLSI Document LA4 — A5, CLSI, Wayne, Pennsylvania, 19087-1898, vol. 27 N20

[11] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 марта 2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные болезни»

[12] Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена веществ. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. Главные редакторы доктор медицинских наук В.В.Долгов, доктор медицинских наук В.В.Меньшиков, Москва, Издательская группа «Геотар-Медиа», 2011, том 1, с.844—859

[13] Galen R.S., Gambino S.R. Beyond Normality: The Predictive Values and Efficiency Medical Diagnosis. A Wiley Biomedical Publication, 1975

[14] Solberg H.E., Petitclerc C. Approved recommendations (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for production of reference values. Clin.Chim.Acta 1988; 177 (3): pp.S3 — S11

[15] Dybkayer R. and Solberg H. Approved recommendations (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1987;25: pp.657—662

[16] Solberg H.E. Approved recommendations (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical Treatment of collected reference values
Determination of reference limits. J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 1987; 25: pp.645—656

[17] Рекомендации по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания. Приложение № 2 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 марта 2006 года. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные болезни»

[18] Working Group on Neonatal Screening the European Society for Pediatric Endocrinology.Procedure for neonatal screening for congenital hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. Horm.Res. 2001;55: 201—205

[19] Newborn Screening Act Scheets and Confirmatory algorithms. American College of Medical Genetics. 06.09.2007. http: //www.acmg.net/resourches/policies/ACT/Visio-IRT(4-17-06)pdf

[20] Anne Marie Comeau, Frank J.Accurso, Terry B. White, Preston W. Campbell, III, Gary Hoffman., Richard B. Parad, Benjamin S. Wilfond, Margaret Rosenfeld, Marci.K. Sontag, John Massie, Philip.M Farrell and Brian P. O' Sullivan. Guidelines for Implemantation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report, Pediatrics, 2007, 119, pp.495—518

УДК 61:006.354 ОКС 11.100 Р20

Ключевые слова: медицинское изделие для диагностики *in vitro;* флюоресценция; флюоресценция, разрешенная по времени; иммунофлюоресцентный анализ; неонатальный скрининг; наборы реагентов для флюоресцентного и мунофлюоресцентного анализа *in vitro* «сухого пятна крови» новорожденного; функциональные характеристики; феналаланин; галактоза; 17α-гидроксипрогестерон; иммуноревктивный триспин; тиреотропный гормон

Редактор *М.А. Филиппова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 19.05.2014. Подписано в печать 03.06.2014. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 3,26.
Уч.-изд. л. 2,85. Тираж 42 экз. Зак. 2205.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru