



# Инфекционное тестирование на анализаторах ARCHITEST

Дмитриев Петр

# Надёжные партнёры по скринингу крови

Более 700 станций переливания крови по всему миру

В 61 стране

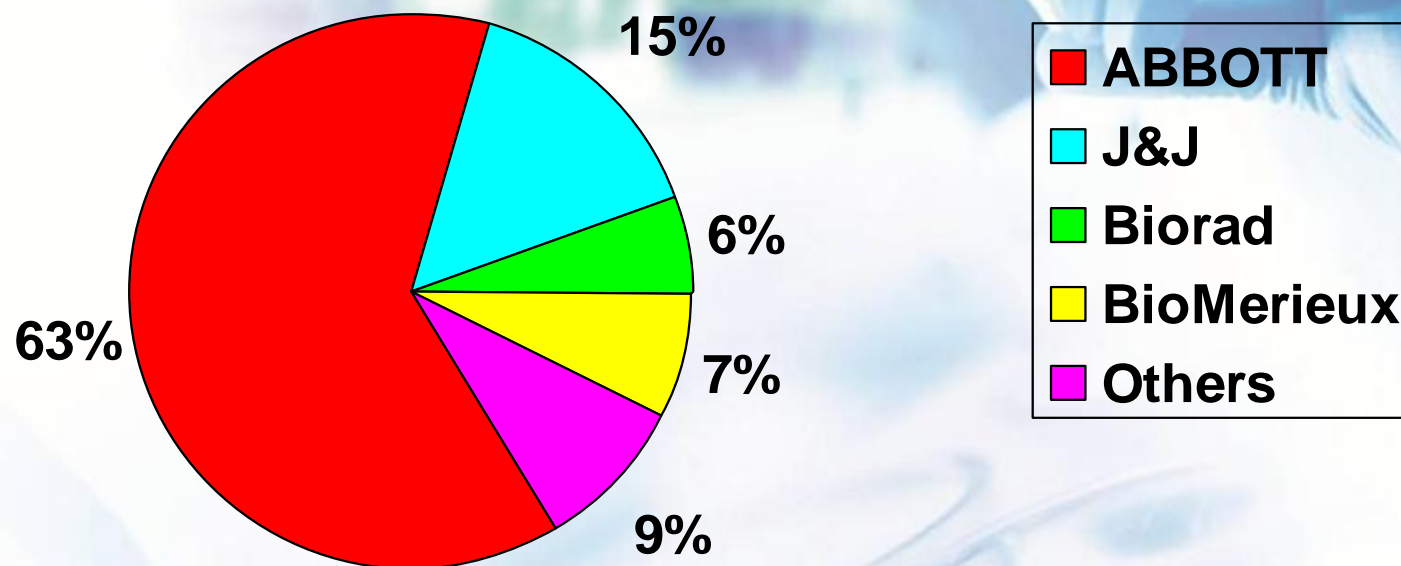
Более **17 000 000** порций крови в год проходят скрининг



**ARCHITECT в службе крови**



# Выбор диагностического оборудования банками крови мира



# Надёжные партнёры по скринингу крови

Решения Abbott  
>80% европейского рынка

- 100%** всех кроводач в Австралии
- 100%** всех кроводач в Канаде
- 100%** всех кроводач в Ирландии
- 100%** всех кроводач в Шотландии
- 100%** всех кроводач в Южной Африке
- 100%** всех кроводач в Новой Зеландии
- 100%** всех кроводач в Уэльсе
- 100%** всех кроводач в Северной Ирландии
- 100%** всех кроводач в Кувейте
- 100%** всех кроводач в Голландии
- 100%** всех кроводач в Сингапуре
- 100%** всех кроводач в Гонконге





# Лидерство в науке

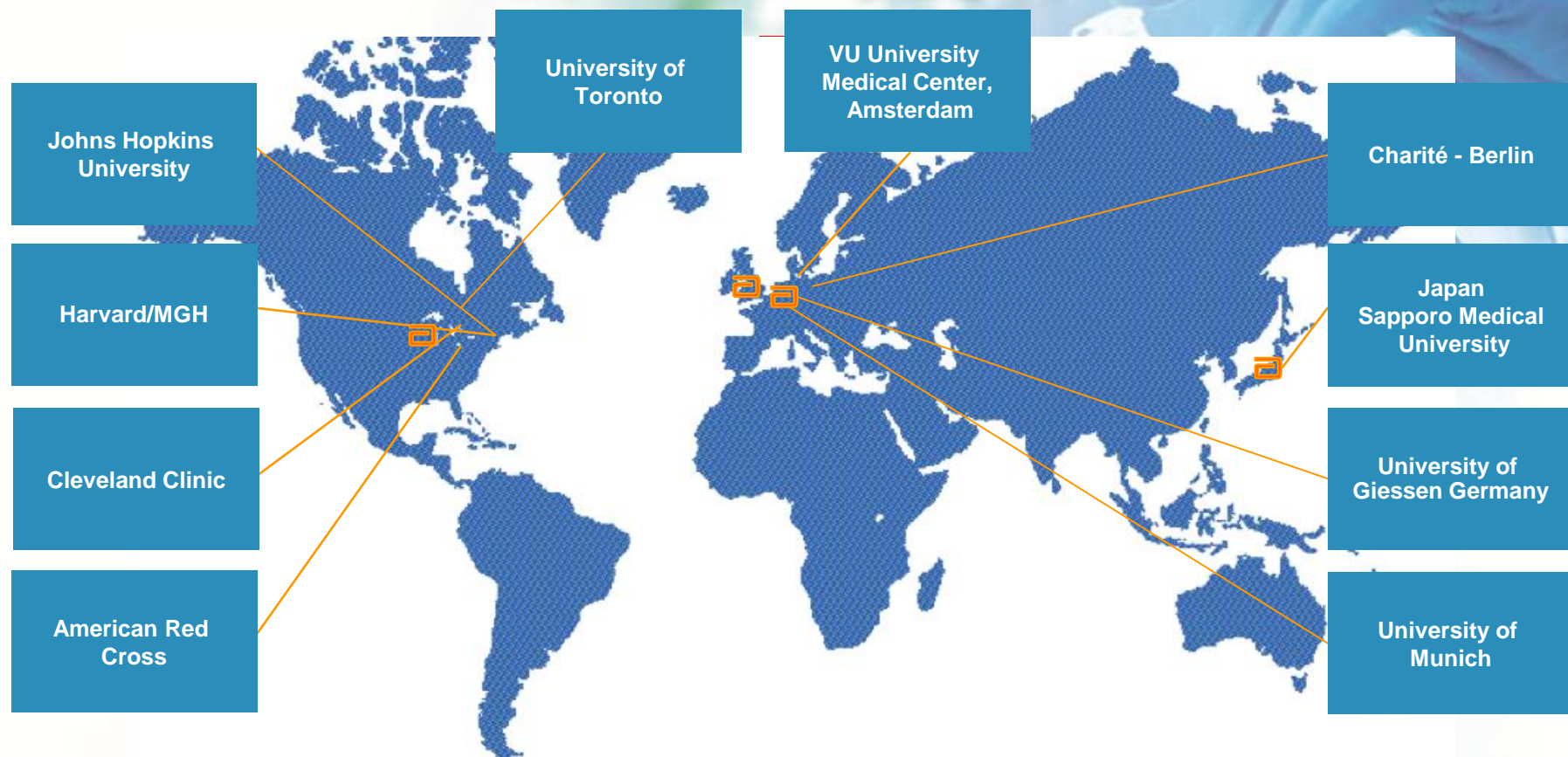
- Внедрение **инновационных и уникальных** продуктов, автоматизирующих серологию инфекционных заболеваний

**Внедрение семейства **ARCHITEST** в службы крови...**

1. Полная автоматизация
2. Реагенты, соответствующие последним достижениям науки
3. Следование правильным лабораторным методам



# Партнерами компании АВВОТТ являются всемирно известные научные центры и референсные лаборатории



10 global Center of Excellence Collaborations, supporting ADD R&D teams in the Research Phase



# Стандарты и директивы в переливании крови

- Директива ЕС 2002/98/ЕС
  - Инструкции по подготовительной работе и обеспечению качества компонентов крови, Совет Европы 16-ое издание (2011)
  - ISO 9000
  - Стандарты ISBT (Международного общества переливания крови)
  - Центр биологических исследований и оценок (CBER), Свод федеральных правил (CFR)
- Дополнительные лабораторные требования:
- ISO 15189



# Принципы доброкачественной производственной практики (GMP)



•В Директиве 2002/98/ЕС ЕС сформулированы стандарты качества и

безопасности сбора,

**тестирования**, обработки, хранения и распространения компонентов крови человека, эта директива дополняет Директиву 2001/83/ЕС

L 33/30

EN

Official Journal of the European Union

8.2.2003

DIRECTIVE 2002/98/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 27 January 2003

setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

**“Службы крови должны разработать системы качества и следовать им, эти системы включают “все действия, определяющие цели и обязательства, относящиеся к политике качества”... принимая во внимание принципы доброкачественной производственной практики”**





# ARCHITECT – Меню Исследований

## иммунохимия

### Щитовидная железа

ТТГ  
Т4  
Св. Т4  
Т3  
Св. Т3  
Анти-ТРО  
Анти-Тг  
Т-Захват  
Тиреоглобулин\*  
Репродуктивн. панель  
Эстрадиол  
ЛГ  
ФСГ  
Пролактин  
Прогестерон  
Тестостерон  
Бета-ХГЧ

### Гепатиты

HBsAg  
HBsAg подтв.  
HBe  
Anti-HBe  
Anti-HBs  
Anti-HBc  
Anti-HBc IgM  
Anti- HCV  
HAVAB IgG  
HAVAB IgM  
HCVAg

### Ретровирусы

ВИЧ АГ/АТ

гHTLV I/II

### Инфекции

Сифилис

### Кардиология

Тропонин  
СК-МВ  
Миоглобин  
BNP  
Гомоцистеин  
МПО

### Онкомаркеры

CEA  
AFP  
PSA  
Св. PSA  
CA 19-9  
CA 15-3  
CA 125  
SCC  
proGRP  
HE4  
Pepsinogen\*

### Гормоны и пр

Кортизол  
Инсулин  
ДЭАС  
PTH  
SHBG  
C-Peptide  
uNGAL

### Анемия

Ферритин  
В12  
Фолат

### Трансплантология

Циклоспорин  
Такролимус  
Сиролимус  
Метотрексат

### TORCH

Токсо IgG  
Токсо IgM  
Токсо Avidity  
Краснуха IgG  
Краснуха IgM  
CMV IgG  
CMV IgM  
CMV avidity

### Лекарств.

### Мониторинг

Ванкомицин  
Карбамазепин  
Гентамицин  
Дигоксин  
Вальпроевая  
Теofilлин  
Фенобарбитал  
Фенитоин



# Инфекционное меню

- Anti-HAV IgG & IgM
- **HBsAg Qualitative**
- **HBsAg Qualitative Confirmatory**
- HBsAg (quantitative)
- Anti-HBs
- **Anti-HBc II**
- Anti-HBc IgM
- HBeAg
- Anti-HBe
- **Anti-HCV**
- HCV Ag
- **HIV Ag/Ab Combo**
- **HTLV I / II**
- **Syphilis**
- Chagas
- **CMV IgG**, IgM, & Avidity
- Toxo IgG, IgM, & Avidity
- Rubella IgG & IgM
- **EBV IgG & IgM**

**Полное  
дифференцированное  
инфекционное меню**



# Привычные аналитические характеристики

- Демонстрируемая чувствительность
  - Процент выявленных образцов в серии образцов позитивной этим же методом
  - Отвечает на вопрос сколько, но не как рано
  - Не отражает характеристики образцов (серотип)
- Аналитическая чувствительность (только для прямых методов)
  - Минимальная концентрация вещества, выявляемая тест-системой
  - Не отражает сывороточного эффекта
  - Тест-системы можно сравнивать только по одной панели образцов
  - Не отражает их характеристики образцов (серотип)
- Демонстрируемая специфичность –
  - Процент негативных результатов в негативной серии, полученной этим же методом
  - Оценивается на донорских образцах
  - Исключает первично позитивные образцы



# Аналитические характеристики IVD

- Диагностическая чувствительность
- День выявления инфекции после заражения
- Чувствительность к различным вариантам возбудителя
- Серотипы, генотипы, мутантные формы и пр.
- 
- Диагностическая специфичность или IRR
- процент первично – позитивных образцов, показавших негативный результат при перестановке

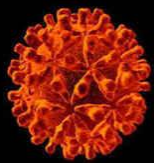




# Ретровирусы

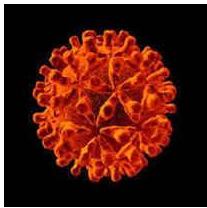
## ARCHITECT *HIV Combo*





# Вариабельность ВИЧ в Европе





# HIV Ag/Ab Combo: Клиническая значимость

Комбинированный  
тест HIV Ag/Ab

Отличия современных  
тестов?

- 1) Выявление всех известных субтипов
- 2) Детекция антигена
- 3) Детекция антител

Для чего?

Во избежание передачи  
инфекции

## HIV genetic variation: Groups

### GROUP P

Recently identified  
in Cameroon

RBF168

MVP5180

ANT70

### GROUP O

Endemic in Cameroon,  
West and Central Africa;  
identified also in the USA and  
several European Countries

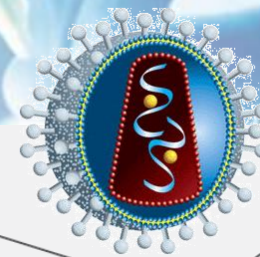
### GROUP N:

Rare: Present in  
Cameroon and  
Central Africa

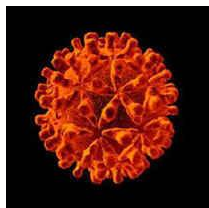
YBF 30

### GROUP M

Spread throughout  
the world causing the  
global AIDS pandemic

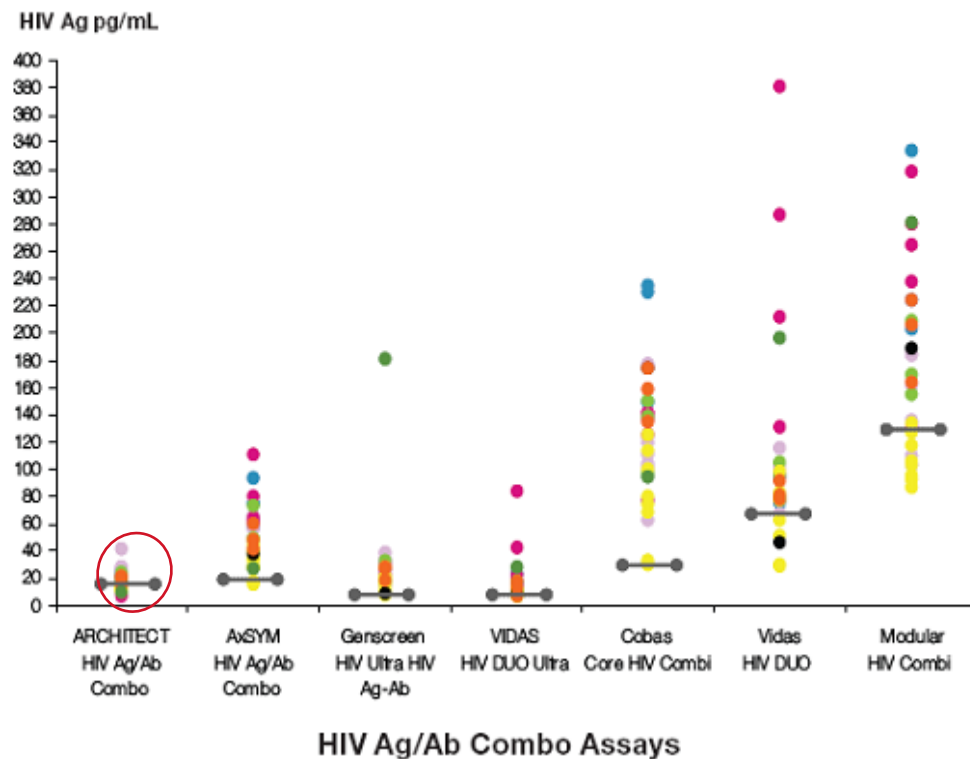
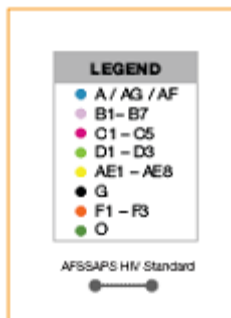
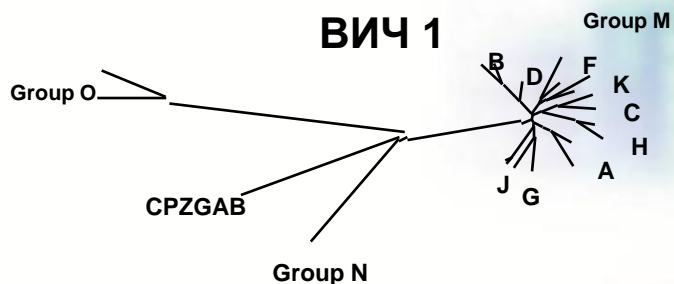


B  
D  
H  
F  
G  
C  
J  
A



# ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo

## ANTIGEN SUBTYPE SENSITIVITY

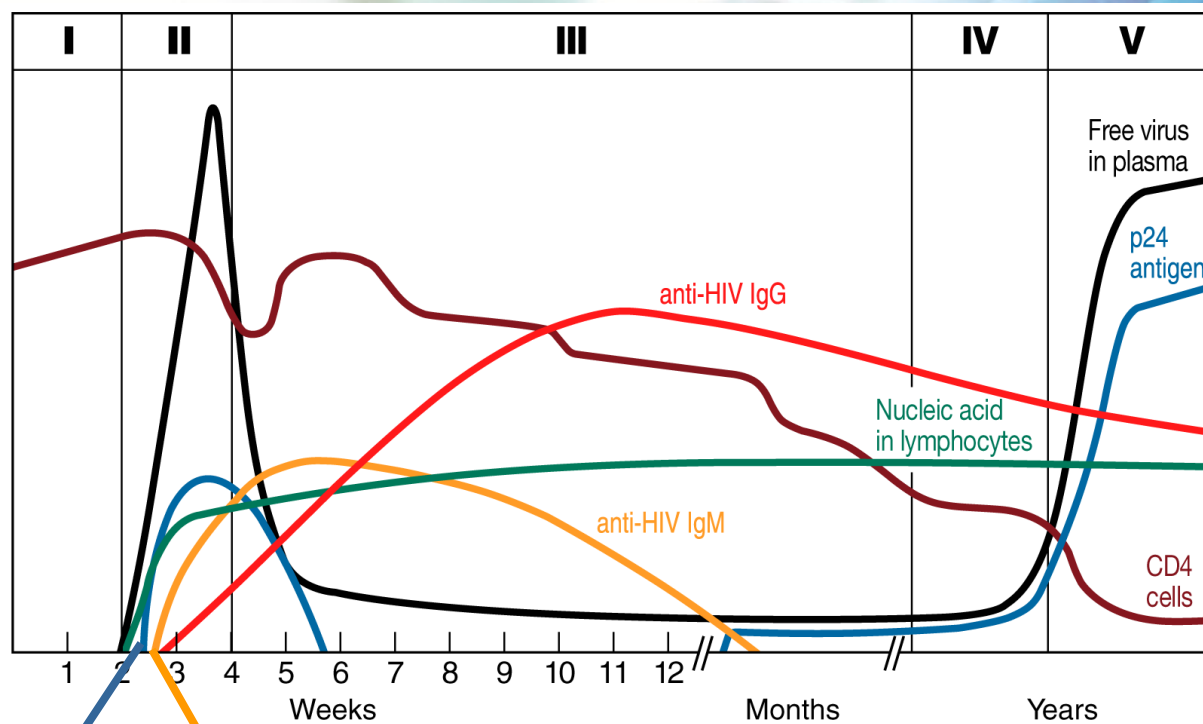


Adapted from Ly et al., *J. Virol. Meth.*, 143 (2007): 86-94





# Сокращение срока выявления p24 HIV-1



P24 антиген

Анти-ВИЧ IgM

Необходимы максимально чувствительные p24 тесты



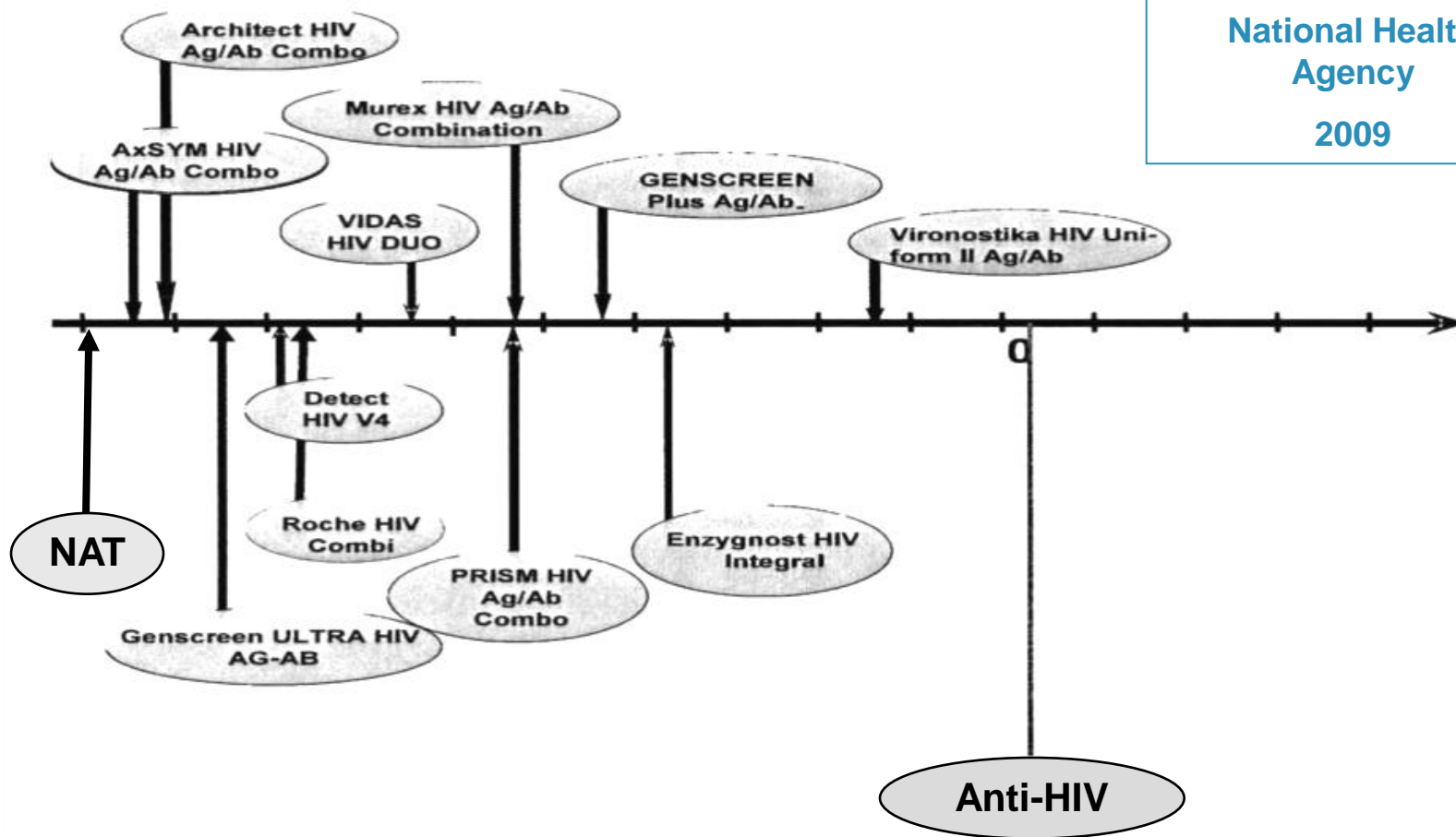


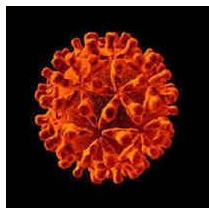
# Выявление ВИЧ-инфекции различными тестами

National Blood  
Transfusion Service

National Health  
Agency

2009

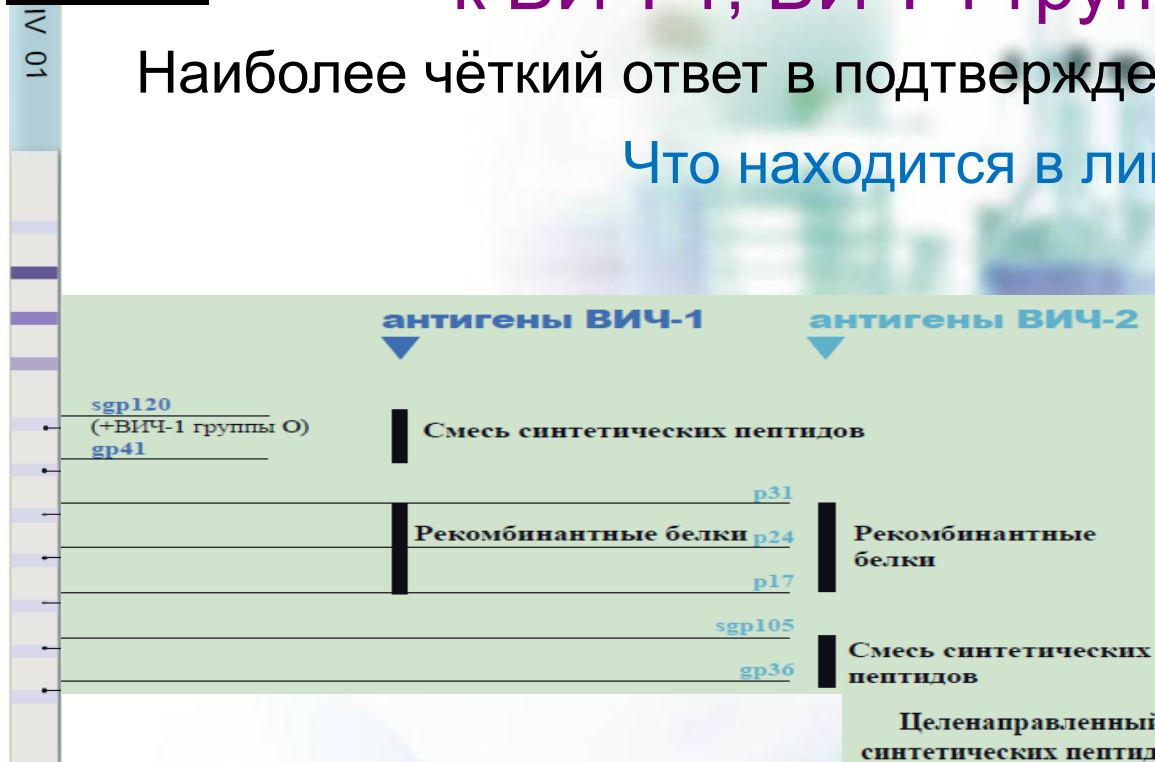




# Линейный иммуноанализ для подтверждения и дифференциации антител к ВИЧ-1, ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2.

Наиболее чёткий ответ в подтверждении ВИЧ-инфекции

Что находится в линии?



Целенаправленный выбор высокоочищенных синтетических пептидов и рекомбинантных белков.

## Источник антигенов

- Рекомбинантные белки используемые для *подтверждения* наличия антител к ВИЧ: → Повышенная чувствительность
- Синтетические пептиды для *подтверждения и дифференциации* антител на одном стрипе:

- Разные эпитопы на одной линии:

- Выявление ВСЕХ субтипов включая ВИЧ-1 группы О
- Один стрип для оптимальной дифференциации



НИАРМЕДИК



# Дифференциация антител

## Интерпретация стрипа INNO-LIA™ HIV I/II Score

- Положительный ВИЧ-1 АТ:**
- один антиген ВИЧ-1 (sgp120 или gp41) положителен ( $\geq 1+$ ): одна из линий ВИЧ-2 (sgp105 or gp36) не более чем  $\pm$
  - обе антигенные линии ВИЧ-1 (sgp120 и gp41) положительны ( $\geq 1+$ ): одна из линий ВИЧ-2 (sgp105 or gp36) с максимальной реактивностью 1+
- Положительный на ВИЧ-2 АТ:**
- один антиген ВИЧ-2 (sgp105 или gp36) положительный ( $\geq 1+$ ): одна из линий ВИЧ-1 (sgp120 или gp41) с максимальной реактивностью  $\pm$
  - обе антигенные линии ВИЧ-2 (sgp105 и gp36) положительны ( $\geq 1+$ ): одна из ВИЧ-1 линий (sgp120 или gp41) с максимальной реактивностью 1+
- (нетипируемый):**
- Положительный на антитела к ВИЧ**
- различные комбинации вышеперечисленного

**ОДИН СТРИП МОЖЕТ ОБНАРУЖИТЬ  
АНТИТЕЛА К ВИЧ-1 И ВИЧ-2**



НИАРМЕДИК





# Компания Abbott и диагностика ВИЧ инфекции



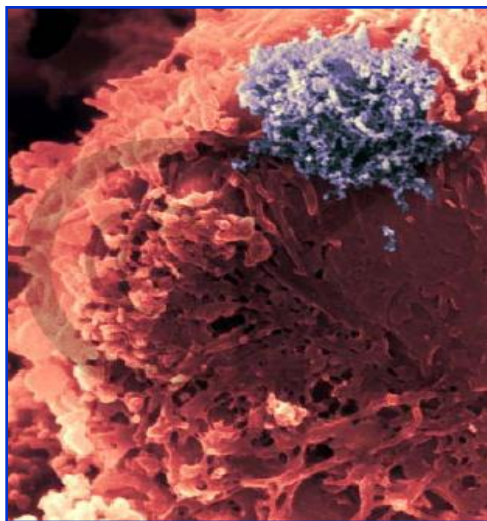
# Ретровирусы

## ARCHITECT *HTLV* I/II

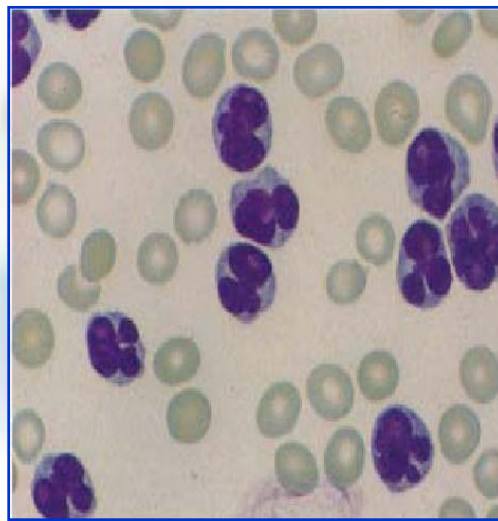




# Заболевания, связанные с HTLV



HTLV-I инфицирует  
CD<sup>+</sup> Т клетку



Лимфомные клетки –  
изогнутые ядра



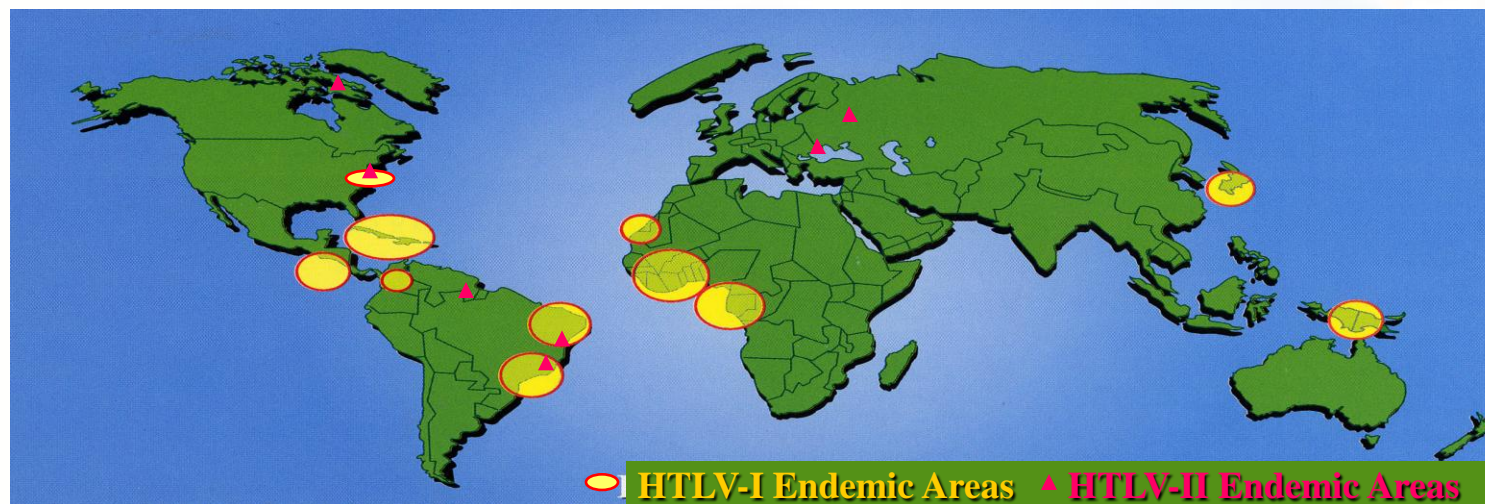
Поражения кожи –  
острая лимфома

- HTLV-I вызывает Т клеточную лимфому взрослых (ATL), HTLV-I ассоциированную миелопатию/Associated Myelopathy/местный судорожный паралич (HAM/TSP) и другие воспалительные заболевания
- HTLV-II ассоциирован с неврологическими заболеваниями, близкими к HAM/TSP
- Ни одно лекарство или вакцина не эффективны против ATL и HAM/TSP





# Общая распространение HTLV-I и HTLV-II



- HTLV-I эндемичен для Юго-Западной Японии, Центральной Африки, Карибских островов и Южной Америки.<sup>1)</sup>
- HTLV-II эндемичен среди индейских племен Южной, Центральной и Северной Америки и у внутривенных наркоманов Запада.
- Наличие антител у населения ~ 5-20% общей популяции эндемичного района. 20-30 млн. человек инфицированы HTLV-I по всему миру (в Японии >1 млн).
- Распространенность инфекции HTLV-I в Европе и США растет.

Скрининг крови – возможность предотвратить распространение HTLV-I/II. Он обязателен во многих странах мира (Аргентина, Австралия, Бразилия, Канада, Дания, Франция, Япония, Голландия, Португалия, Швеция, США)

1) Bernardo Galvao et al, JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 21(1):65-71, May 1, 1999







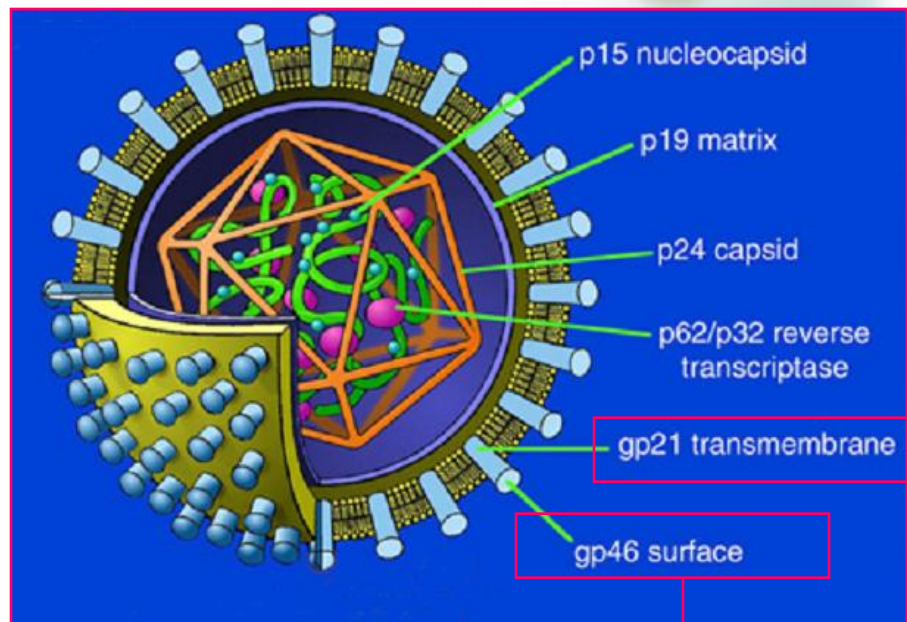
# Эволюция серологических тестов на HTLV-I/II

	Источник антигена	Формат теста	Коммерческий тест
<b>1ое поколение</b>	HTLV-I Белки вирусного лизата	Реакция агглютинации или непрямой (анти-человеческий)	Fujirebio Serodia HTLV-I PA (1986/1990) Abbott HTLV-I 2.0 EIA (1988) Organon Vironostika HTLV-I EIA Ortho HTLV-I EIA
<b>2е поколение</b>	HTLV-I и HTLV-II Белки вирусного лизата и/или ракомбинантные АГ	Непрямой (анти-человеческий)	Abbott HTLV-I/II EIA (1997) Organon Vironostika HTLV-I/II EIA (1998) Genelabs HTLV-I/II 3.0 EIA Roche Cobas Core HTLV-I/II EIA
<b>3е поколение</b>	HTLV-I и HTLV-II Рекомбинантные АГ и/или синтетические белки	Прямой (Двойной антигенный сэндвич)	<b>Abbott Murex HTLV-I/II EIA (1996)</b> Ortho HTLV-I/II Ab Capture EIA (1997) <b>Abbott ARCHITECT HTLV I/II (2008)</b>





# Изготовление продукта: Выбраны редкие реагенты



- HTLV-I рекомбинант gp21 Ag
- HTLV-II рекомбинант gp21 Ag

*Иммунодоминантный регион gp21  
100% идентичен между HTLV-I и HTLV-II.*

*Общая гомология между двумя gp21  
белками 86%.*

- HTLV-I gp46 пептид
- HTLV-II gp46 пептид

*Гомология между двумя gp46 пептидами 65%*





# ARCHITECT $\text{HTLV I/II}$

## Обзор оценки характеристик

### Верификация и Валидация результатов

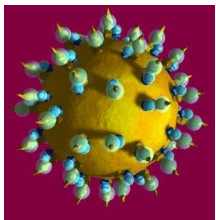
Характеристики	Кол-во	Результат
Чувствительность (301 HTLV-I / 105 HTLV-II)	406	100%
Относительная специфичность (доноры крови, плазма)	3583	99.94%
Относительная специфичность (доноры крови, сыворотка)	2063	99.95%
Относительная специфичность (доноры крови, общая)	5646	99.95%
Диагностическая специфичность	692	99.86%



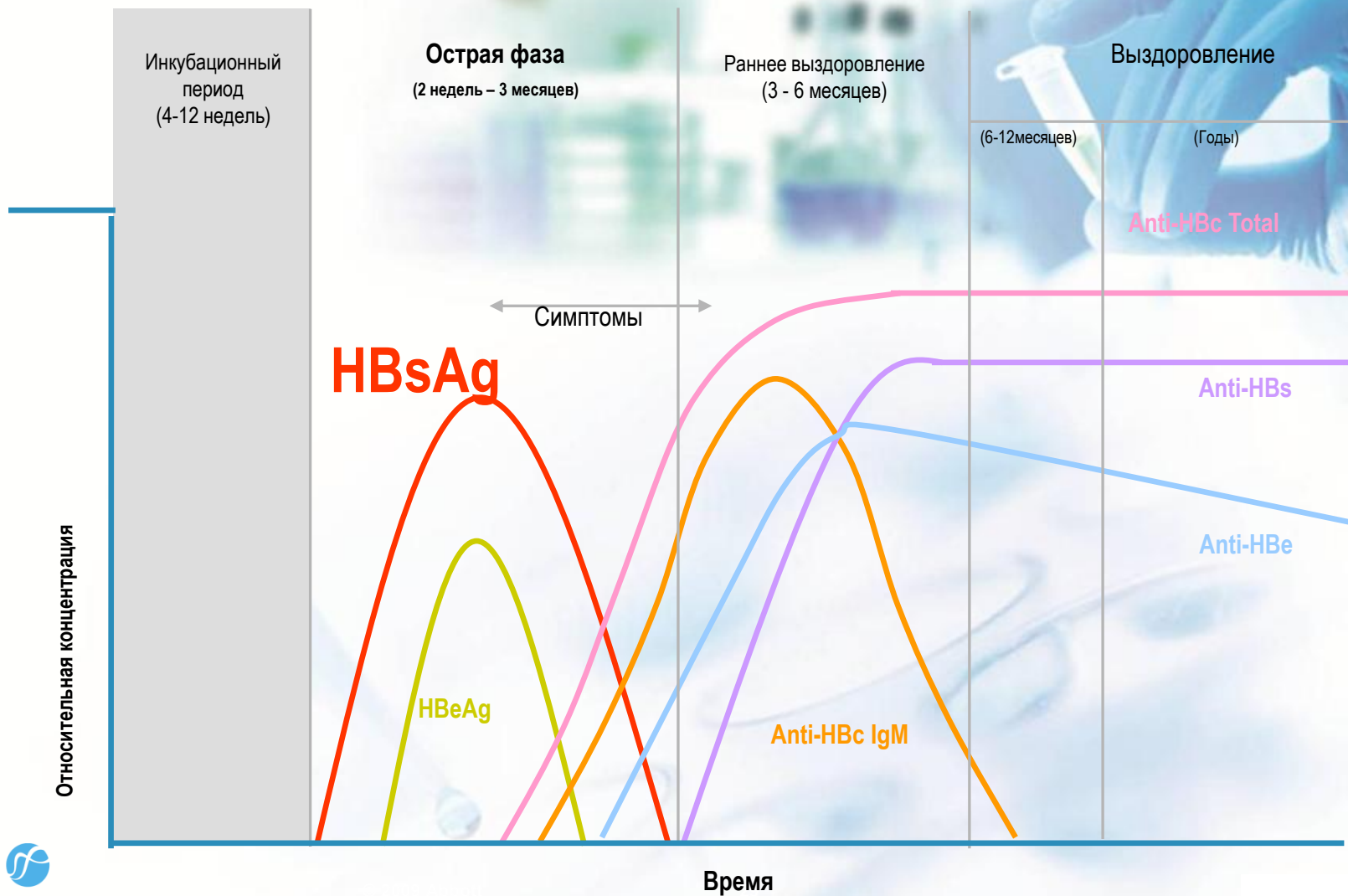
# ARCHITECT *ГЕПАТИТ В*

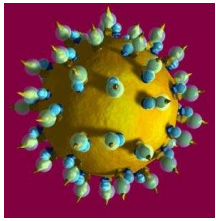






# Самым ранним маркером гепатита В остается HBsAg





# Мутации ВГВ

## Мутанты в гене полимеразы

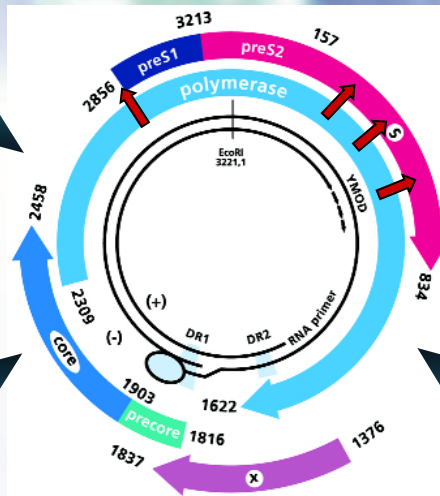
- Устойчивость к терапии
- В основном нуклеозидные аналоги (Ламивудин)

Может привести к замене в поверхностном антигене S



## Мутанты в гене Пре S и S

- Влияет на иммуногенность ВГВ
- В основном "а" детерминанта
- Вызывается вакцинацией/НВиг терапией



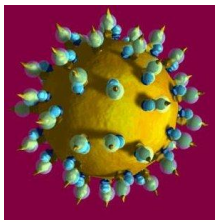
## Мутанты в гене Precore и Core

- Влияет на экспрессию HBeAg
- HBeAg Отр. Хронич. HBV
- Низкий HBe, 2x репликация ↑

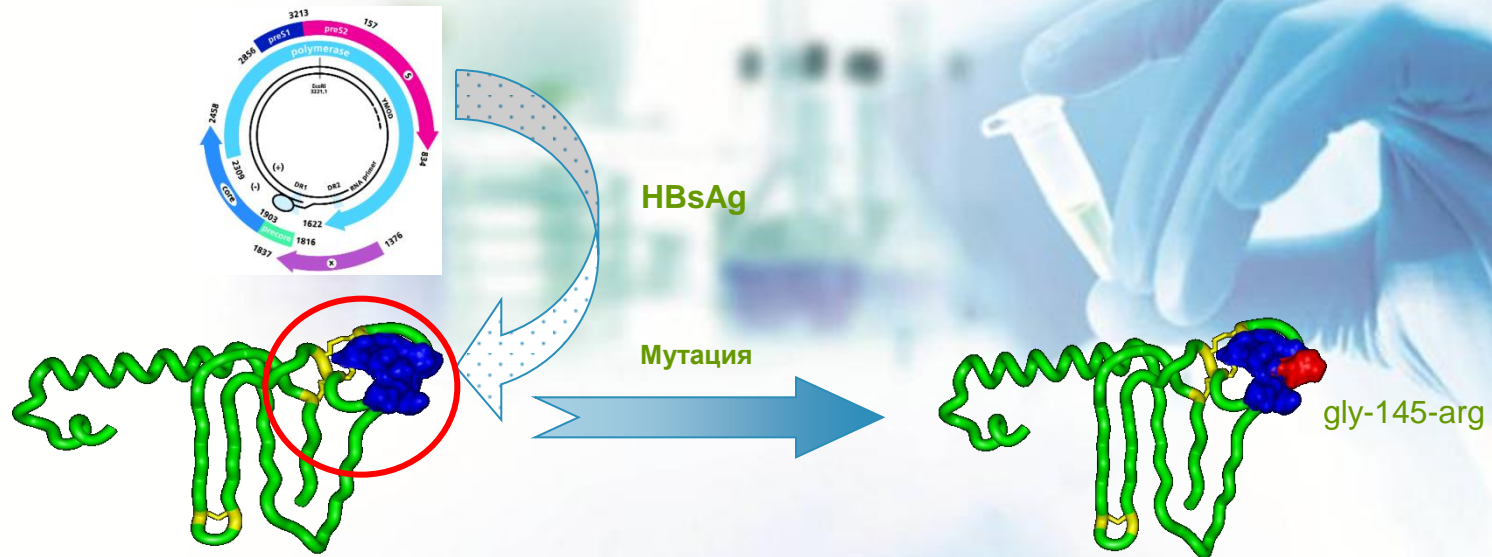
## Мутанты в гене X

- Связано с супрессией секреции белков ВГВ





# Образование HBsAg мутантов



“а” детерминанта (синяя), ак gly поверхностная структура в позиции 145 (красная)

## Мутации

- Изменение н.о. послед.
- Естественное появление
- Нет географических ограничений
- Изменение ак состава белка

Самый распространенный мутант

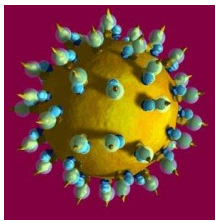
## Причины

Селективное давление:

- Вакцинация/НВlg терапия
- Устойчивость к терапии(Lamivudine)

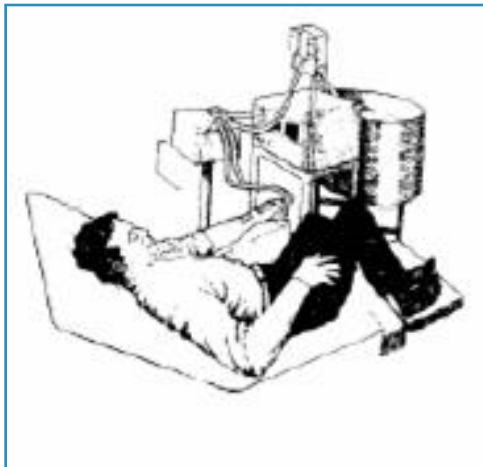
Chen, et al. 1996.  
Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1997-2001





# HBsAg Мутанты – Угроза

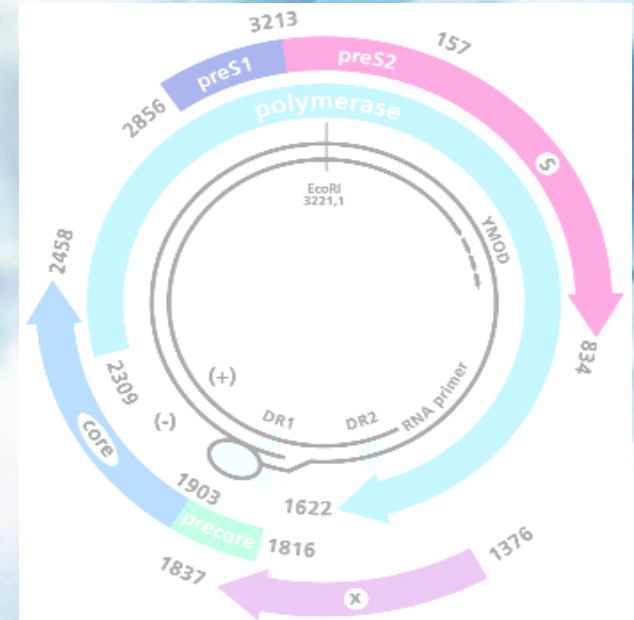
**Носители мутантных форм HBsAg  
также были описаны среди:**



**Пациентов на диализе**



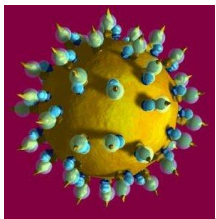
**Беременных  
женщин**



**Доноров крови и плазмы**







# Мутанты HBsAg среди доноров

Case reported by Dr. Levicnik-Stezinar, Ljubljana Blood Transfusion Center, Slovenia



## Первичные тесты

HIV: Negative  
HCV: Negative  
HBsAg: Negative

## Первичные тесты

HIV: Negative  
HCV: Negative  
HBsAg: Positive

Ortho Negative

Abbott Positive

(Neutralized)

Ortho Analysis  
(3<sup>rd</sup> Party)

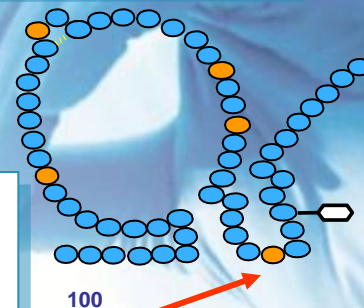
Ortho Analysis:  
HBV PCR: Positive  
Discovered mutation  
in critical 'Region a'

## Abbott's Viral Discovery Group Analysis:

### Genotype D, serotype ayw3

Substitution mutations at positions:

- Threonine to Serine (T114S)
- Lysine to Arginine (K122R)
- Asparagine to Threonine (N131T)
- Phenylalanine to Tyrosine (F134Y)
- Threonine to Leucine (T143L)



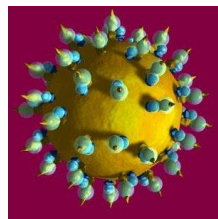
Подтвержденная мутация с  
множественными заменами  
Detected by Abbott AxSYM

Ложно негативный по Ortho

Детекция мутантов – безопасное  
переливание крови

Levicnik-Stezina S. *Clin Lab* 2004;50: 49-51





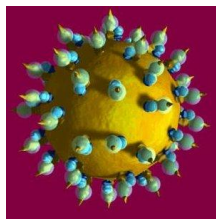
# Мутанты ВГВ – Чувствительность детекции

**TABLE 3: Results (expressed as over cut-off sample signal) of HBsAg mutants detection**

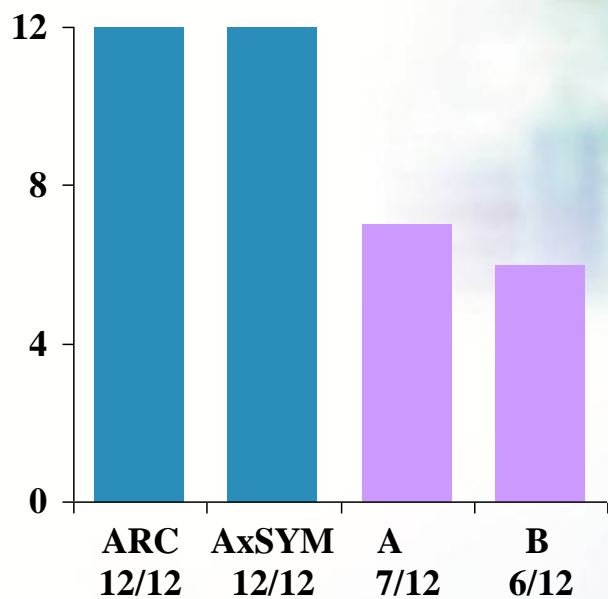
Assay name	ARCHITECT	Hepanostika Ultra	Monolisa Ultra	Modular II	ETI-MAK-4	Hepanostika Uniform II
Company	Abbott	BioMérieux	Bio-Rad	Roche	Dia-Sorin	BioMérieux
Cut-off	0.05	1	1	1	1	1
Native undiluted mutants						
G130R	1.32	11.86	17.1	21.45	22.24	5.45
I126N	> 250	98.96	81.54	8213	272.29	90.34
D144E	> 250	83.36	69.5	2527	231.12	77.85
T131I	201.65	86.29	83.91	3961	234.72	80.32
T118A	> 250	91.98	79.36	6798	256.04	89.17
M133I	> 250	92.21	81.97	8911	258.72	89.42
I110M/T116N/S117T/T118S/T140S/S143L	185.77	81.62	82.01	4693	227.71	73.03
S143L	> 250	102.08	80	1991	218.412	93.28
F/Y143H/P142L/D144E/G145R	0.36	0.46	0.27	1.14	0.06	0.4
G145A	> 250	93.19	82.11	4659	240.01	84.51
I110R/S117I/G119R/T123N/C124R	0.04	55.89	0.27	0.31	6.69	0.43
P142S/G145R	> 250	98.05	79.79	7071	249.77	93.53
G112S/S115	> 250	101.84	81.87	9562	257.61	90.55
S143L	> 250	35.53	83.25	8966	271.1	83.72
P120Q, F134V, D144G	199.9	93.618	61.042	4260	over	93.28
C121Y/ R/K122L/T123N/G130E/M133I/D144G/G145R	0.94	34.24	0.34	0.43	0.06	0.51
Score % (No positive/No tested)						
Recombinant samples (n=50)	100%	100%	94%	86%	80%	78%
Natural HBsAg mutants (n=16)	93.7%	93.7%	81.2%	87.5%	87.5%	81.2%

Source: Ly et al., Poster at ISBT Hanoi; 2007





## Выявление мутантных форм HBsAg



“И ARCHITECT и AxSYM определили все 12 мутантных образцов. А и В не смогли определить мутант с Gly-145.”

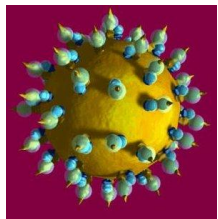
Saw et al., AACC 2000.

POS

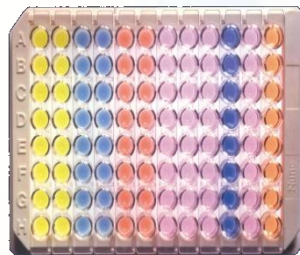
NEG

Образец с мутантным HBsAg 1 ng/mL	ARCHITECT	AxSYM	A	B
HbsAg subtype 'ad'	0.237	3.52	3.28	4.08
Gln129-His	0.182	3.20	2.61	3.50
Pro142-Ser + Gly145-Arg	0.177	4.94	0.454	0.19
Met133-Leu	0.255	4.18	3.08	3.47
Thr126-Ser	0.214	2.93	2.78	3.05
Gly145-Arg	0.161	3.63	0.518	0.20
Asp144-Ala + Gly145-Arg	0.143	5.27	0.580	0.23
Thr126-Ser + Gly145-Arg	0.135	3.99	0.601	0.16
Asp144-Alm	0.202	5.23	3.67	0.28
Pro142-Leu + Gly145-Arg	0.375	8.08	0.542	0.15
Wild type – adw2	0.337	5.36	4.37	6.51
HbsAg subtype 'ay'	0.427	4.41	5.34	8.99
Отр Контроль	0.000	1.09	0.456	0.13
Единицы	IU/mL	S/N	S/CO	S/CO
cut-off реакции	≥0.050	≥2.00	≥1.00	≥1.00





# Компания Abbott и диагностика гепатита В



**HBsAg Qualitative**

**HBsAg  
Confirmatory**

**HBsAg Quantative**

**Anti-HBs**

**Anti-HBc II**

**Anti-HBc IgM**

**HBeAg**

**Anti-HBe**





# ARCHITECT *ГЕПАТИТ С*

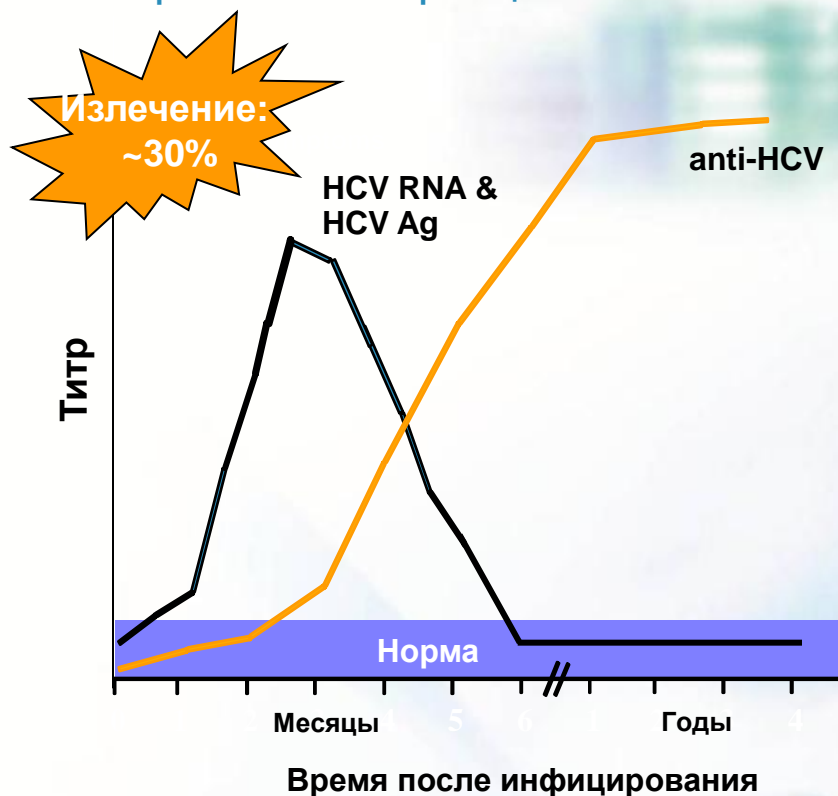


НИАРМЕДИК

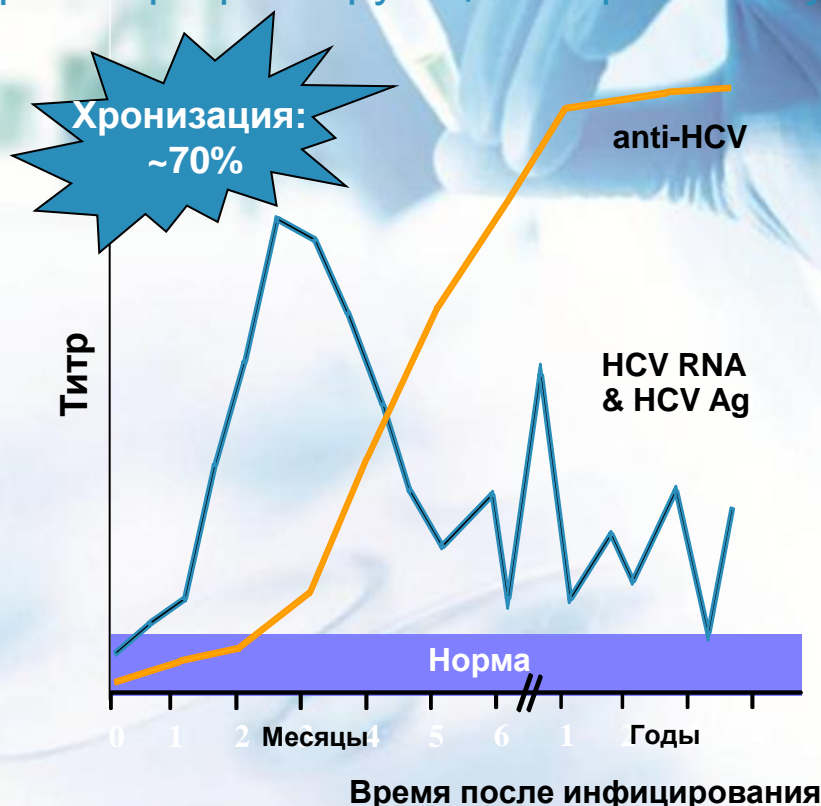
# Типичные серологические модели ВГС инфекции

Два клинических развития из острой фазы инфекции:

Острая ВГС инфекция с излечением



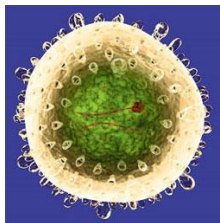
Острая ВГС инфекция, прогрессирующая в хроническую



Note: This is a graphic representation of markers profile in HCV infection

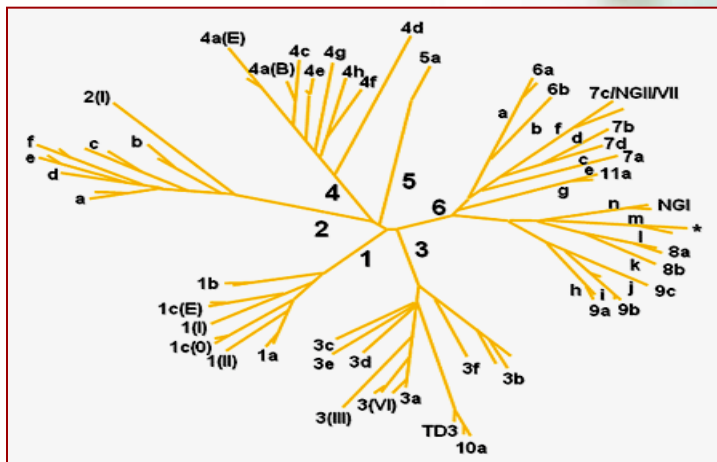
2004 HCV audio web conference, Dr.ER Schiff, Miami University, Florida





# Вирус гепатита С - Генотипы

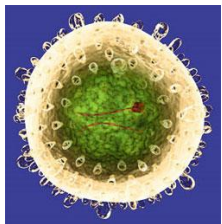
- 6 генотипов ВГС, каждый содержит несколько субтипов
- Генотипы распределены не равномерно



Source: HCV in Italy, Dal Molin et al, JMV (2002).

Страна	Доминирующий генотип/субтип
USA/Canada	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Latin America	1a, 1b, 2, 3a
Europe	1a, 1b, 3a
North- and Central Africa	4
South Africa	5a, 1, 2, 3
Japan, Taiwan, China	1b, 2a, 2b
Vietnam, Thailand	6, 1b, 2
Hongkong	6a, 1b, 2a, 2b

Генотипы играют важную роль при выборе терапии, так как некоторые генотипы более устойчивы к интерферонотерапии, чем другие (пример: Генотип 1с известен большей устойчивостью, чем генотип 3)

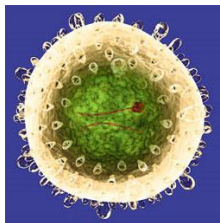


# Диагностика ВГС в мире сегодня

Anti-HCV	HCV RNA HCV Ag Blot	Интерпретация
Negative	Negative	Инфекция исключена
Positive	Positive	Активная инфекция (острая или хроническая)
Negative	Positive	Ранняя инфекция Хроническая инфекция у иммунокомпромитированных пациентов
Positive	Negative	Излечение Хроническая инфекция с низкой вирусемией Ложноположительный тест на антитела
<b>Тест-системы Эбботт имеют максимально низкий уровень ложных результатов</b>		

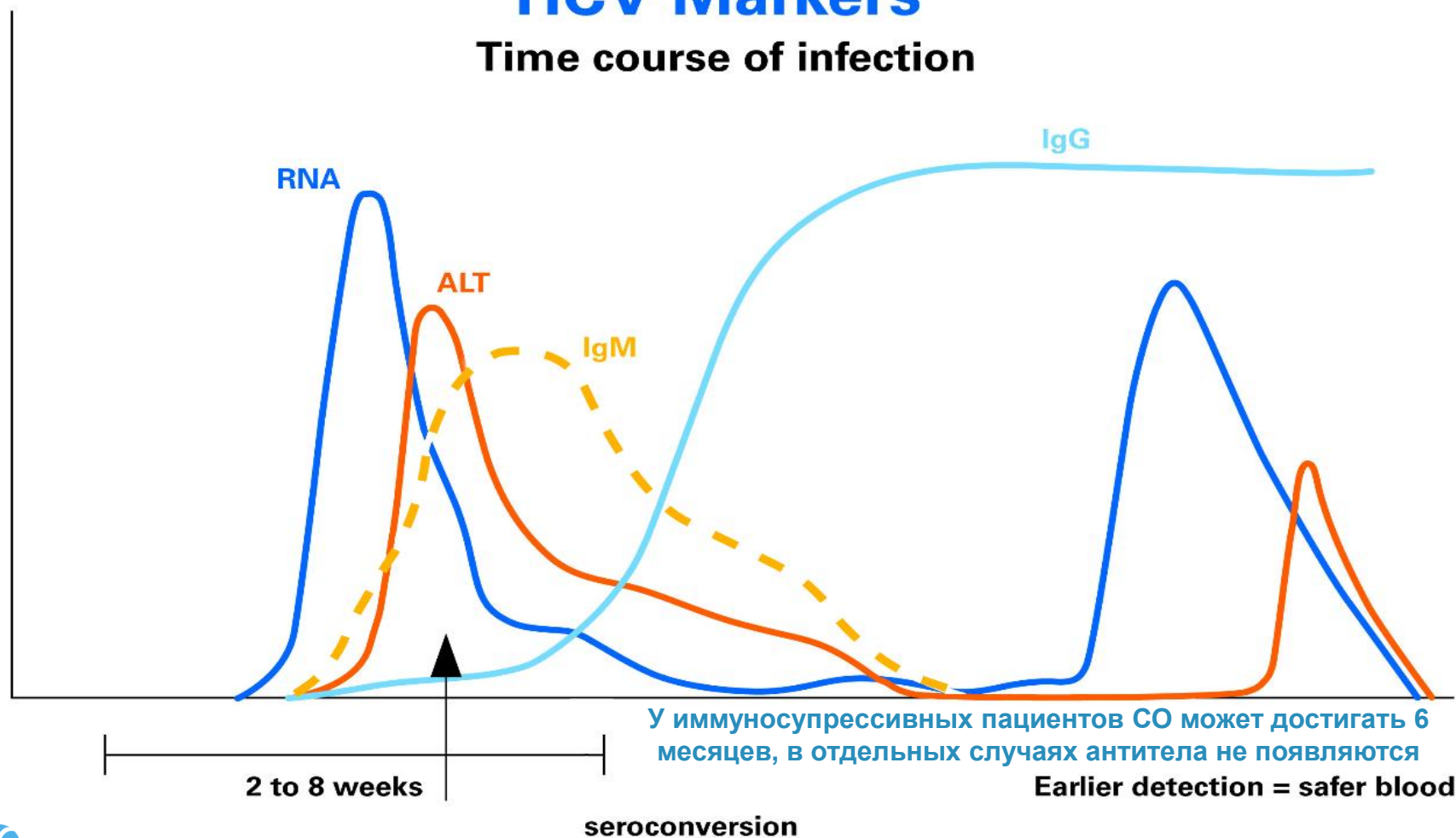


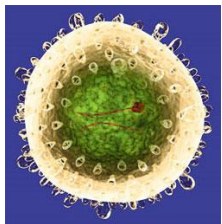




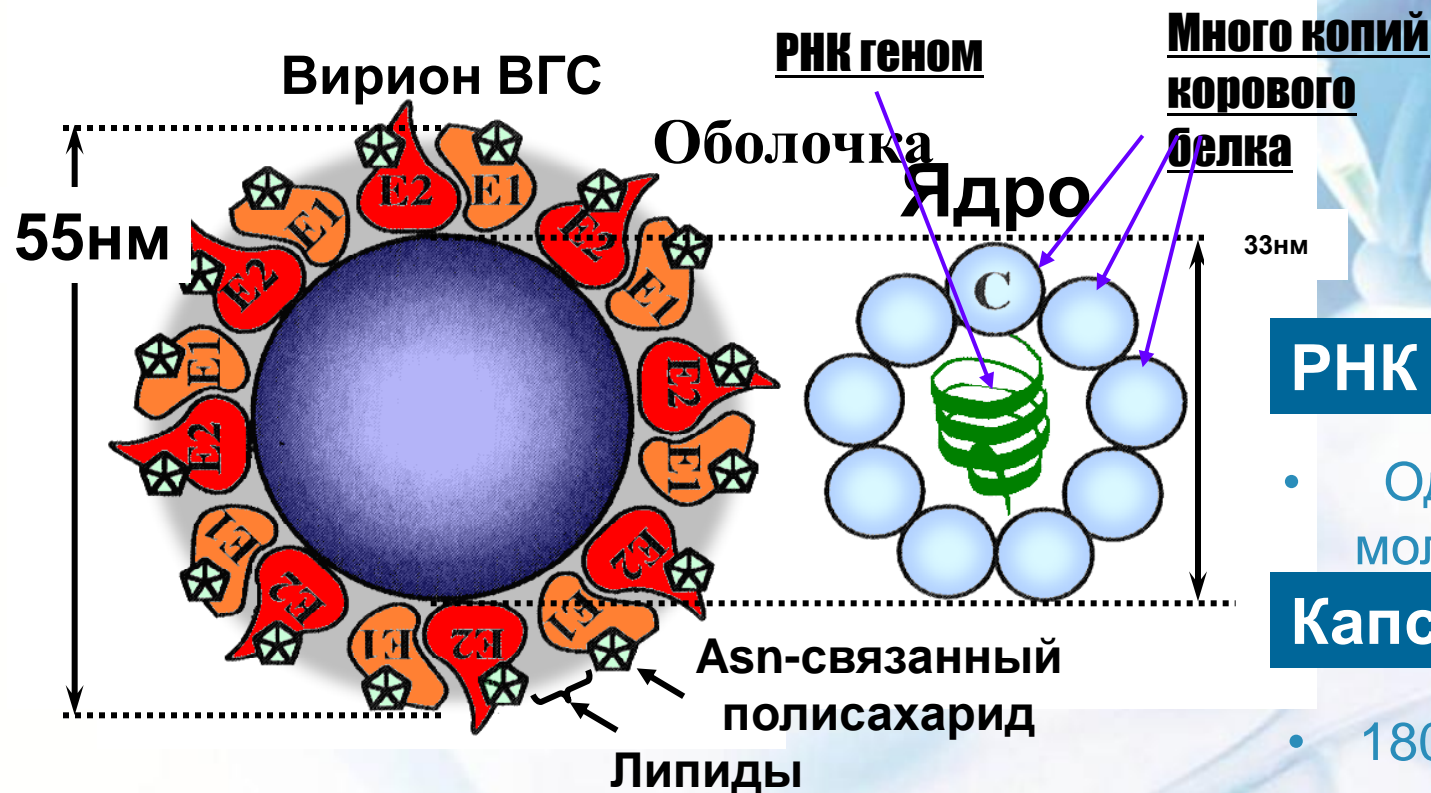
# Колоссальное серологическое окно

## HCV Markers Time course of infection





# Что такое коровый антиген ВГС ?



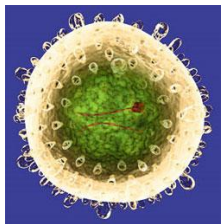
## РНК

- Одна молекула

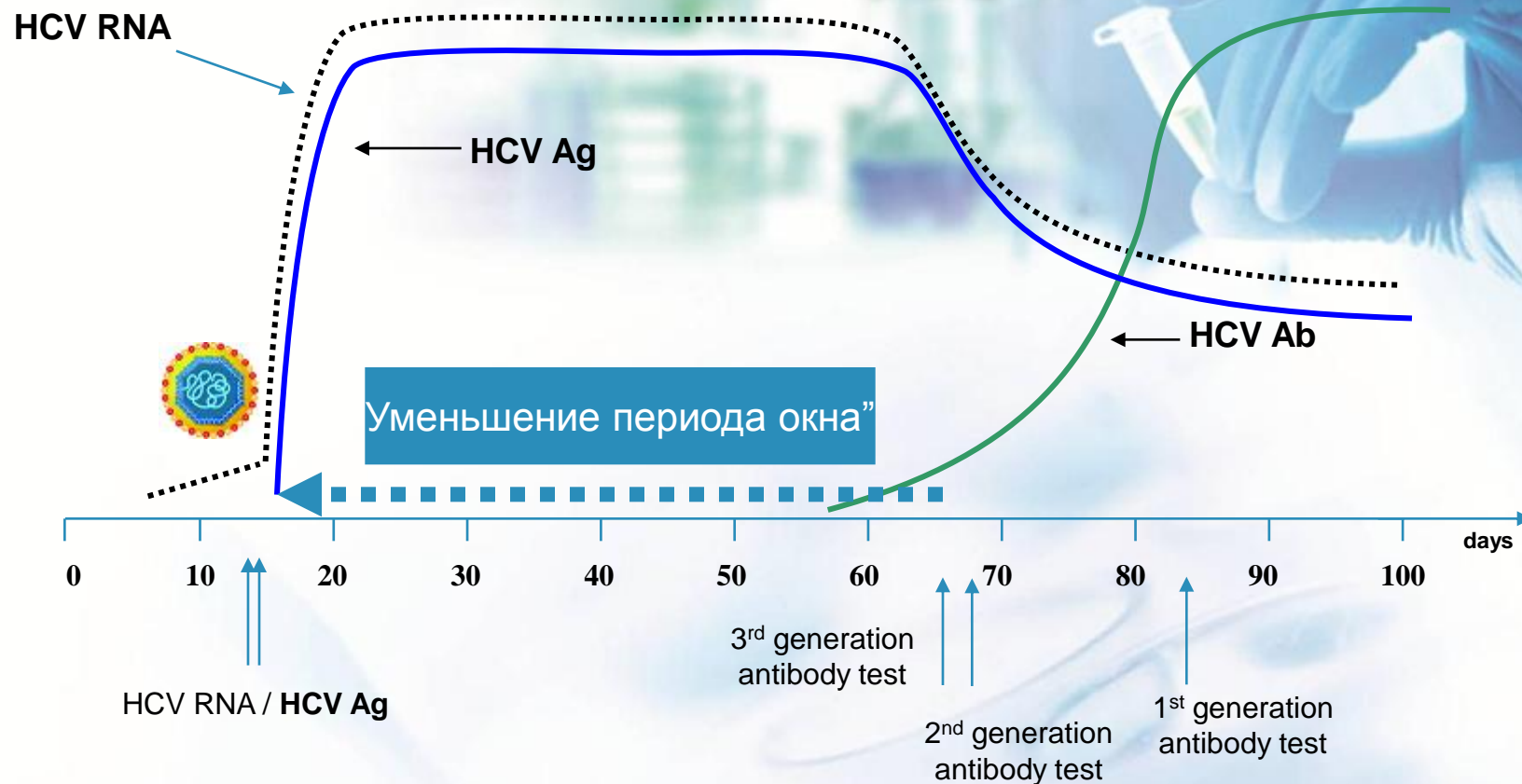
## Капсид

- 180 - 240 капсул
- 90-95 % гомология между генотипами





# Антиген ВГС выявляется раньше сероконверсии



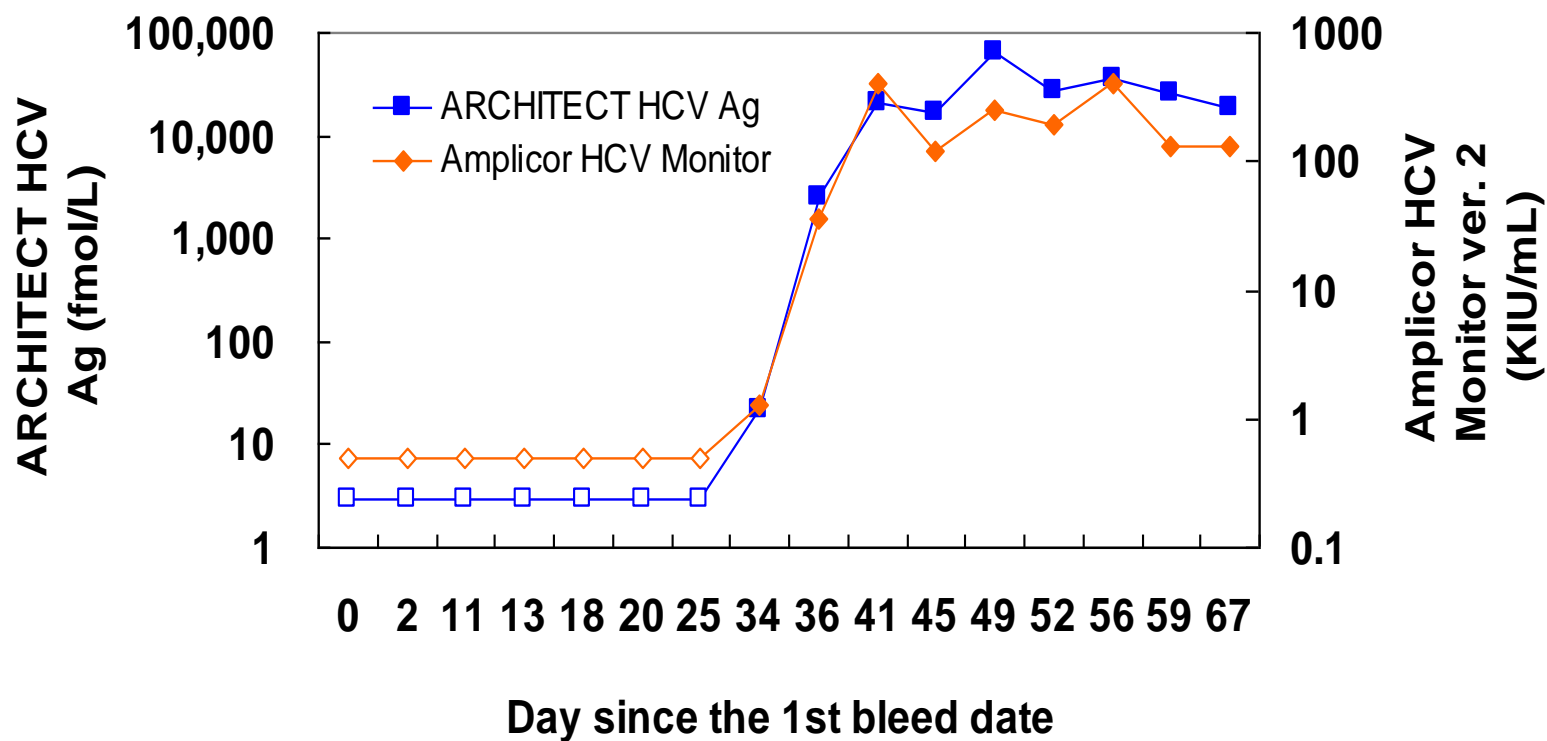
Note: This is a graphic representation of markers profile in HCV infection



# Серологическая чувствительность

Пример: ZeptoMetrix HCV 10017

Seroconversion Panel ZeptoMetrix HCV 10017

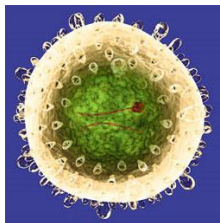


Abbott Data on file



НИАРМЕДИК





# Клиническая чувствительность

Чувствительность к разным генотипам:

HCV genotype	No. of specimen	Sensitivity	
		ARCHITECT HCV Ag	Roche Amplicor
1	3	100% (3/3)	100% (3/3)
1a	53	100% (53/53)	100% (53/53)
1a/1b	10	100% (10/10)	100% (10/10)
1b	42	100% (42/42)	100% (42/42)
2	1	100% (1/1)	100% (1/1)
2a	2	100% (2/2)	100% (2/2)
2a/2c	4	100% (4/4)	100% (4/4)
2b	20	100% (20/20)	100% (20/20)
3a	24	100% (24/24)	87,5% (21/24)
3k	2	100% (2/2)	100% (2/2)
4a	2	100% (2/2)	100% (2/2)
4a/4c	1	100% (1/1)	100% (1/1)
4c/4d	1	100% (1/1)	100% (1/1)
5a	1	100% (1/1)	100% (1/1)
6a	2	100% (2/2)	100% (2/2)
6i	1	100% (1/1)	100% (1/1)
8c*	1	100% (1/1)	100% (1/1)
Total	170	100% (170/170)	98,2% (167/170)

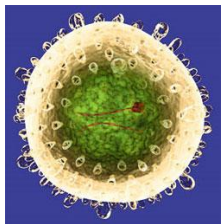
\*old definition

•**Результат:** ARCHITECT HCV Ag обнаружил 100% (170/170) выбранных образцов разных генотипов и показал лучшую чувствительность, чем тест Roche Amplicor Monitor.

Abbott Data on file



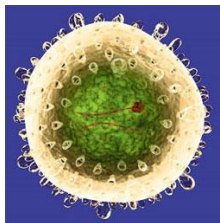
НИАРМЕДИК



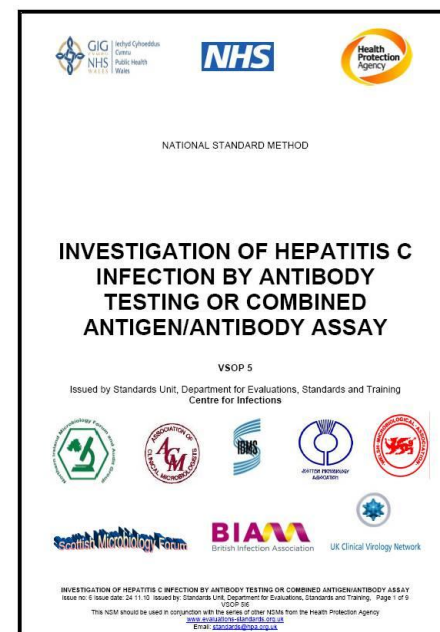
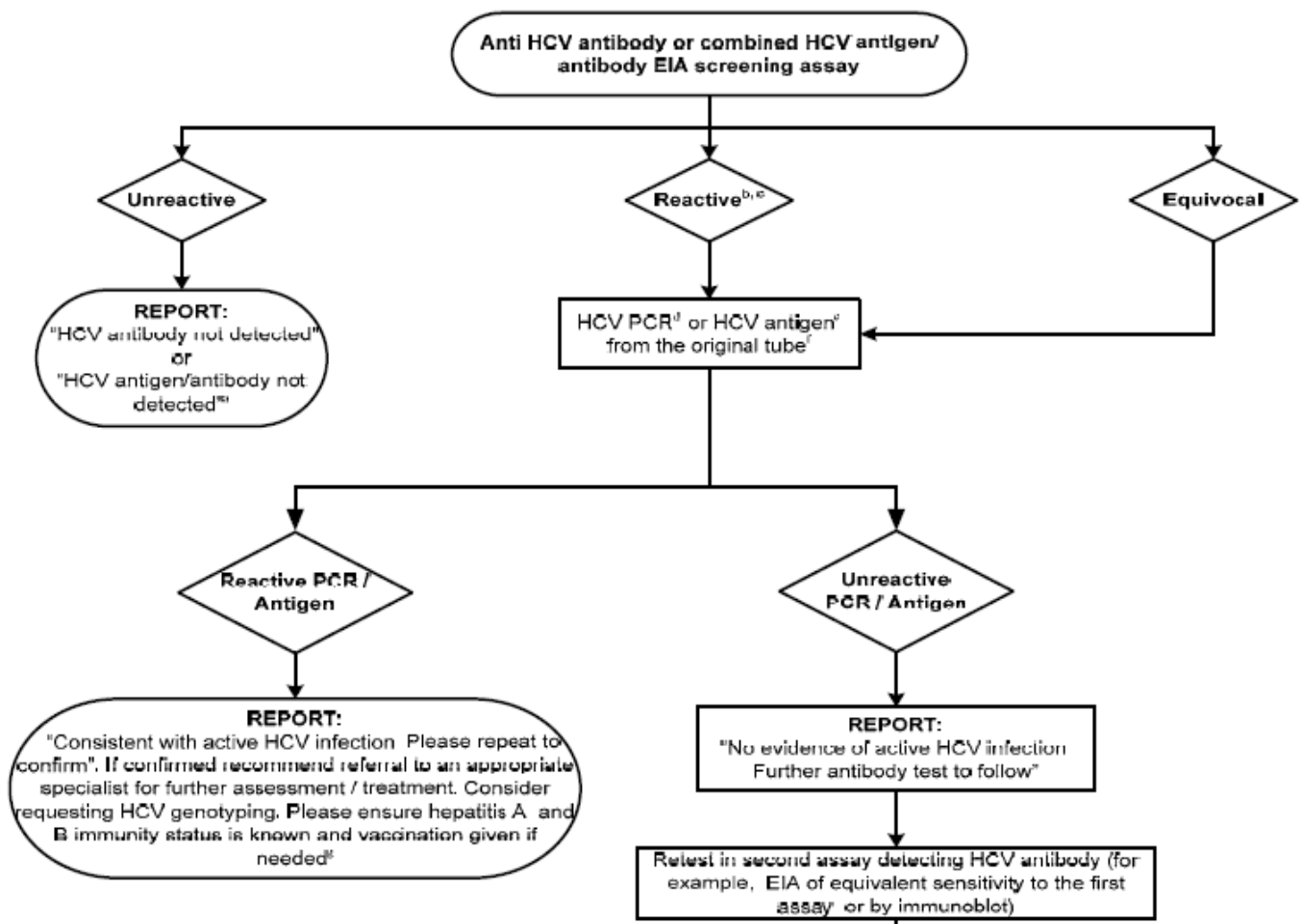
# Возможный алгоритм (Предложение проф. Roggendorf)

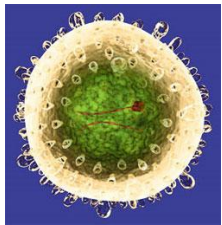
M. Roggendorf and R Stefan Ross, presentation at "6. Wissenschaftliches Abbott-Symposium Neue Perspektiven in der Diagnostik", Wiesbaden June 2008





# Руководство для исследования инфекции ВГС (UK)





## Клиническое применение HCV ag

- Скрининг пациентов группы высокого риска напр. диализных пациентов особенно в странах с высоким уровнем заболеваемости гепатита С (напр. Египет с распространенностью заболевания от 10% до 40% среди диализных пациентов)
- Рефлекс-тестирование Anti-HCV положительных результатов – для дифференциации острой и хронической инфекции (по аналогии с HBsAg)
- Как дополнение к мониторингу терапии - чтобы выявить ранний ответ и повысить эффективность
- Повторное инфицирование
- Перинатальная (вертикальная) трансмиссия



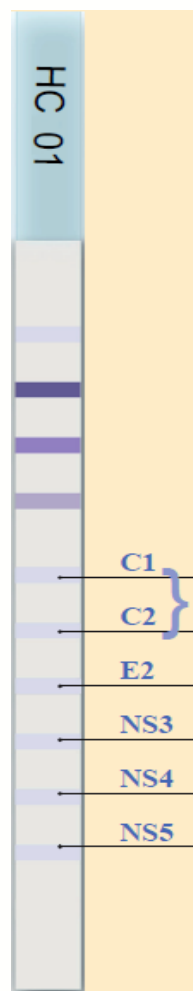


# Линейный иммуноанализ для подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С

Состав стрипа: уникальные антигенные линии для выявления и дифференциации.

Что находится в линии?

Целенаправленно выбранные синтетические пептиды высокой степени очистки и один рекомбинантный белок для дифференциации антител к эпитопам вируса гепатита С.



Синтетические пептиды, включающие два кластера иммунодоминантных эпитопов Core, доминирующих во время сероконверсии.

Синтетический пептид, кореллирующий с наличием РНК ВГС. Содержит антигены E2 гипервариабельной области (HVR).

Рекомбинантный белок (генотип 1b); включает эпитоп, доминирующий во время сероконверсии.

Синтетические пептиды, содержащие 3 различных эпитопа; отобраны по кросс-реактивности с разными генотипами.

Синтетический пептид; предполагаемый маркер для контроля над течением заболевания и эффектом лечения; NS5B не включен из-за неспецифических реакций.

## Источник антигена

- Рекомбинантный белок

→ Конформационные антигены  
→ Повышенная чувствительность

- Синтетические пептиды

- Специфичная реакция → Выше специфичность

- разные эпитопы в одной линии

→ Выше чувствительность

→ Больше перекрестных реакций с разными генотипами



# ARCHITECT *Syphilis*



НИАРМЕДИК



# Улучшенный тест на сифилис

- С 2016 года доступен новый реформулированный тест для диагностики сифилиса.
- Он обладает более высокой специфичностью в сравнении с предыдущей версией (**99,94% для доноров крови**)

		Mean			Repeatability*		Within-laboratory**	
Sample	Lot	(S/CO)	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Negative Control	1	0.06	0.0039	6.6	0.0065	<b>11.1</b>		
	2	0.07	0.0054	8.1	0.0057	<b>8.6</b>		
	3	0.05	0.0039	7.4	0.0050	<b>9.5</b>		
Positive Control	1	2.49	0.088	3.5	0.145	<b>5.8</b>		
	2	2.44	0.078	3.2	0.099	<b>4.1</b>		
	3	2.31	0.077	3.3	0.102	<b>4.4</b>		
Panel D1	1	5.88	0.146	2.5	0.604	<b>10.3</b>		
	2	6.13	0.152	2.5	0.247	<b>4.0</b>		
	3	5.64	0.114	2.0	0.349	<b>6.2</b>		
Panel D2	1	3.01	0.075	2.5	0.193	<b>6.4</b>		
	2	3.15	0.083	2.6	0.182	<b>5.8</b>		
	3	2.89	0.068	2.4	0.149	<b>5.2</b>		
Panel D3	1	1.40	0.036	2.6	0.172	<b>12.2</b>		
	2	1.47	0.040	2.7	0.074	<b>5.0</b>		
	3	1.38	0.044	3.2	0.140	<b>10.2</b>		
Panel D4	1	0.66	0.020	3.0	0.082	<b>12.4</b>		
	2	0.70	0.020	2.9	0.051	<b>7.3</b>		
	3	<b>0.64</b>	<b>0.020</b>	<b>3.1</b>	<b>0.046</b>	<b>7.1</b>		

		Mean			Repeatability*		Within-laboratory**	
Sample	Lot	(S/CO)	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Negative Control	1	0.04	0.002	5.4	0.002	<b>5.4</b>		
	2	0.04	0.005	14.3	0.005	<b>14.7</b>		
	3	0.03	0.004	13.1	0.004	<b>13.6</b>		
Positive Control	1	2.66	0.048	1.8	0.060	<b>2.3</b>		
	2	2.65	0.066	2.5	0.094	<b>3.6</b>		
	3	2.66	0.048	1.8	0.069	<b>2.6</b>		
Panel D1	1	6.49	0.108	1.7	0.133	<b>2.0</b>		
	2	6.57	0.099	1.5	0.144	<b>2.2</b>		
	3	6.62	0.116	1.8	0.143	<b>2.2</b>		
Panel D2	1	3.74	0.074	2.0	0.092	<b>2.5</b>		
	2	3.73	0.059	1.6	0.091	<b>2.4</b>		
	3	3.78	0.068	1.8	0.089	<b>2.3</b>		
Panel D3	1	1.89	0.034	1.8	0.043	<b>2.3</b>		
	2	1.88	0.035	1.9	0.048	<b>2.6</b>		
	3	1.89	0.034	1.8	0.048	<b>2.5</b>		
Panel D4	1	0.75	0.014	1.8	0.019	<b>2.5</b>		
	2	0.74	0.017	2.3	0.020	<b>2.8</b>		
	3	<b>0.75</b>	<b>0.015</b>	<b>2.0</b>	<b>0.018</b>	<b>2.5</b>		

\* Repeatability corresponds to within-run variance.

\*\* Within-laboratory variance is an accumulation of within-run, between-run and between-day variance.





# Улучшенный тест на сифилис

- Сравнение аналитических характеристик текущей и новой версии теста на сифилис

Category	n	IR[%]	RR[%]	Specificity	95% Confidence Interval
Overall Blood Donors	5074	14 [0.28]	14 [0.28]	99.72% (5060/5074)	95.54 – 99.85 %
Blood Donor Plasma	2199	7 [0.32]	7 [0.32]	99.68% (2192/2199)	99.35 – 99.87 %
Blood Donor Serum	2875	7 [0.24]	7 [0.24]	99.76% (2868/2875)	99.50 – 99.90 %
<u>Hospitalized/ Diagnostic Specimens</u>	950	0 [0.00]	0 [0.00]	100% (950/950)	99.61 – 100 %

Category	n	IR[%]	RR[%]	Specificity	95% Confidence Interval
Overall Blood Donors	5174	3 [0.06]	3 [0.06]	<b>99.94%</b> (5171/5174)	99.83 – 99.99 %
Blood Donor Plasma	2587	3 [0.12]	3 [0.12]	99.88% (2584/2587)	99.66 – 99.98 %
Blood Donor Serum	2587	0 [0.00]	0 [0.00]	<b>100.00%</b> (2587/2587)	99.86 – 100 %
<u>Hospitalized/ Diagnostic Specimens</u>	1262	3 [0.24]	3 [0.24]	99.76% (1259/1262)	99.31 – 99.95 %







## 5 основных характеристик тест-системы ARCHITECT Syphilis суммарные антитела

- **Чувствительность**
  - “**Лучшая в своем классе**”(100%) по определению суммарных АТ к *Treponema Pallidum*
- **Специфичность**
  - 99.76%, при смешанной выборке
- **Различные типы образцов**
  - Сыворотка, Плазма (Калиевая соль EDTA, натриевая соль гепарина или CPD)
- **Время до получения первого результата**
  - 29 минут (40-60 минут для ИФА)
- **Анализатор ARCHITECT**
  - Полное меню для скрининга инфекционных заболеваний (единственное в классе)
  - Произвольный постоянный доступ
  - Высокая производительность
  - Высокая автоматизация





## Приказ МЗ РФ № 87 от 26.03.01 г.

- В соответствии с приказом «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» в РФ до 2006 г. должна быть произведена замена комплекса серологических реакций (КСР) более чувствительными, высокопроизводительными и специфичными тестами – ИФА и РПГА.
- ИФА относится к диагностическим подтверждающим тестам, высокоэффективным отборочным и т.д.
- ИФА – суммарные антитела наиболее целесообразно применять в централизованных скрининговых лабораториях, оснащенных современным оборудованием.
- При обследовании доноров необходимо применять ИФА или РПГА, но обязательно в сочетании с МР. Постановка двух реакций одновременно обусловлена высокой ответственностью данного исследования.
- Следует учитывать, что специфические трепонемные тесты могут оставаться положительными в течение ряда лет, а в отдельных случаях остаются положительными на всю жизнь.

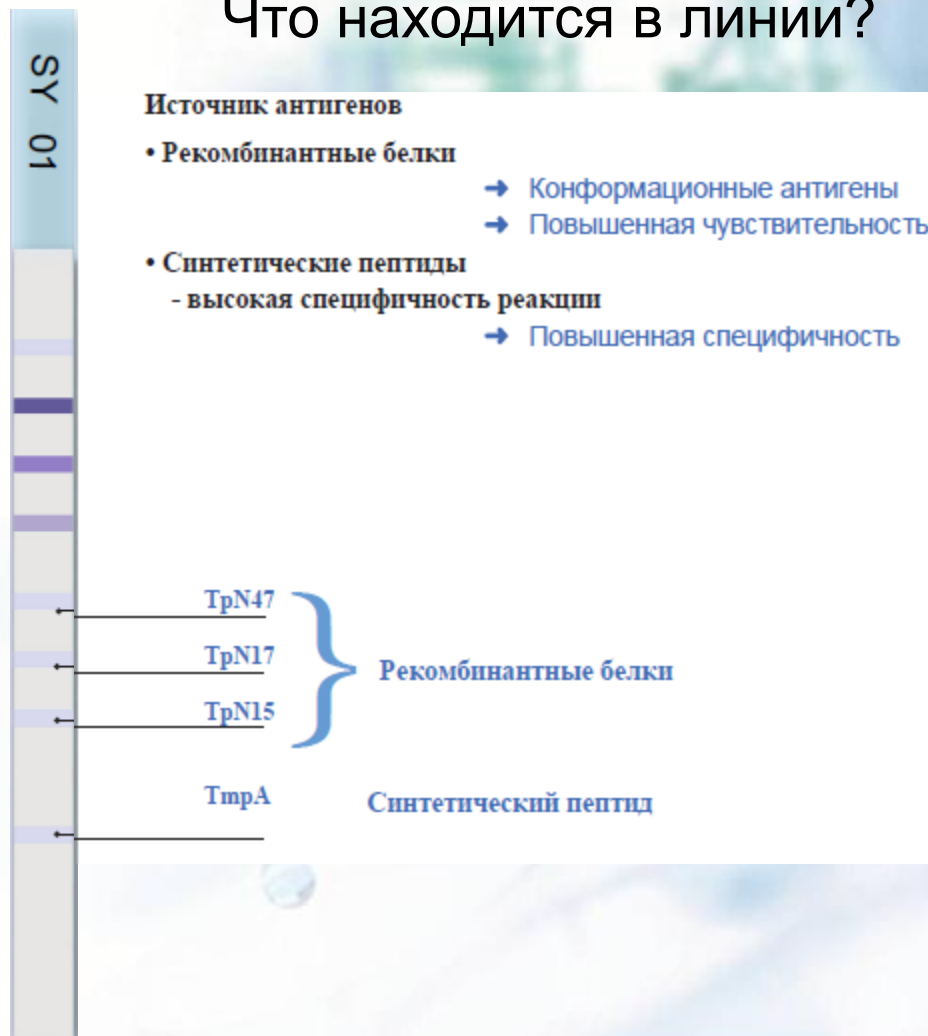




# Линейный иммуноанализ для подтверждения антител к *Treponema pallidum* в человеческой сыворотке или плазме.

Один тест Одна постановка Один конечный результат

Что находится в линии?



НИАРМЕДИК

**«Отличительные черты»**

**ARCHITECT *EBV***





# Лабораторное применение тестов на EBV

- Основной проблемой клинической лабораторий при тестировании на Вирус Эпштейна-Барр являются ложноположительные тесты EBV IgM в связи с высоким уровнем кросс-реактивности с другими представителям семейства Герпесвирусов.
- Спектр тестов Abbott EBV EBNA-1 IgG, EBV VCA IgG и EBV VCA IgM позволяет снизить количество ложных результатов до минимума.
- Сравнения тест-систем разных производителей подтвердили превосходство Эбботт

## Background and Objective

Serological EBV assay panels detecting specific IgG and IgM antibodies to viral capsid antigens (VCA) and IgG antibodies to the EBV nuclear antigen 1 (EBNA-1) are routinely used as an aid in the diagnosis of primary EBV infections. Even though further EBV serological antibody markers exist (e. g. EA – early antigen, VCA IgG avidity) these three markers are most commonly used and, in combination, for the majority of cases provide sufficient information to determine the stage of EBV infection.

**Figure 1** schematically describes the relative antibody levels of the three markers over the course of EBV infection. **Table 1** describes the interpretation of combinations of the discussed EBV serological antibody markers. Interpretations shown in bold usually do not require further confirmation testing, while other combinations require additional testing for differential diagnosis. As the performance characteristics of assays can be optimized e.g. by selection of antigens and an appropriate cutoff level per assay, a panel of assays detecting EBV VCA IgM, VCA-IgG and EBNA-1 IgG should be optimized in a way to limit the occurrence of combinations that require additional testing. In this study we compared two automated random access analyzer EBV panels (Diasorin Liaison and Abbott ARCHITECT) regarding their ability to detect or rule out primary EBV infections.



# Предложение Abbott в разделе TORCH



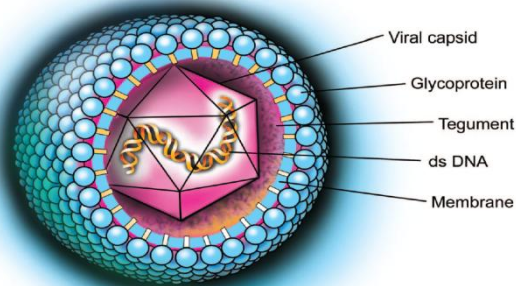
# Внутриутробные инфекции на анализаторах ARCHITECT

**Цитомегаловирус : CMV IgG, IgM и авидность IgG**

**Краснуха : Rubella IgG & IgM**

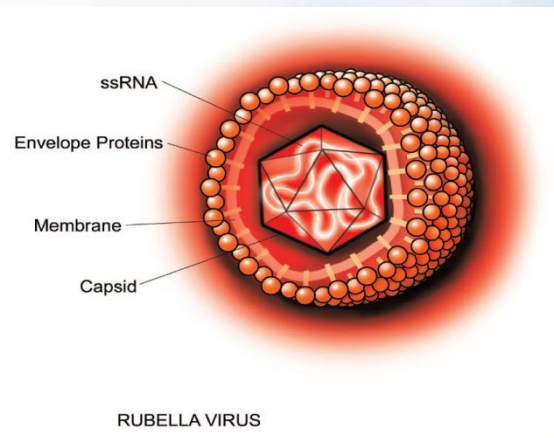
**Токсоплазмоз : Тохо IgG, IgM и авидность IgG**

## Цитомегаловирус



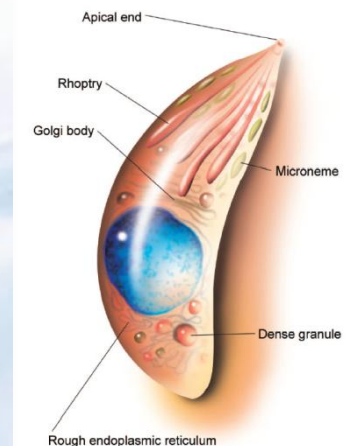
HCMV Human Cytomegalovirus

## Краснуха



RUBELLA VIRUS

## Токсоплазмоз





# Цитомегаловирус CMV

- Принадлежит к семейству Herpes вирусов
  - Родственные вирусы
    - Herpes simplex type 1 (HSV 1)
    - Human herpes virus 6 (HHV-6 )
    - Varicella-zoster virus (VZV – ветрянка)
    - Epstein-Barr virus - (EBV - инфекционный мононуклеоз)
- Характеристики инфекции
  - Обычно у взрослых инфекция протекает незаметно
  - Вирус всю жизнь сохраняется в моноцитах и макрофагах
  - У людей с подавленным иммунитетом инфекция приводит к неконтролируемому распространению инфекции на другие органы
  - У пациентов со СПИД: ретинит, колит, энцефалит
  - У пациентов после трансплантации: пневмония; отторжение органа
  - от 60 до 90 % взрослого населения являются носителями инфекции





# Серологические маркеры ЦМВ

Количество IgG / IgM антител  
или авидность

Анти-CMV IgG

Авидность  
возрастает  
в первые месяцы  
сероконверсии и  
достигает плато  
через 4-6 месяцев

IgG	IgM	Авидность	Диагно
Отр	Отр		Неинфекционен
Пол	Пол	Низкая	Острая Инфекция
Пол	Пол	Высокая	Реактивация / Прош.Инфекция
Пол	Отр	Высокая	Прошедшая инфекция

**Только тесты на ЦМВ IgM и ЦМВ IgG высокой чувствительности , вместе с тестом на авидность позволят лаборатории выдавать четкие и адекватные результаты!**

Момент  
инфицирования

Первые результаты,  
положительные по CMV-M и-G  
на 10-14 день

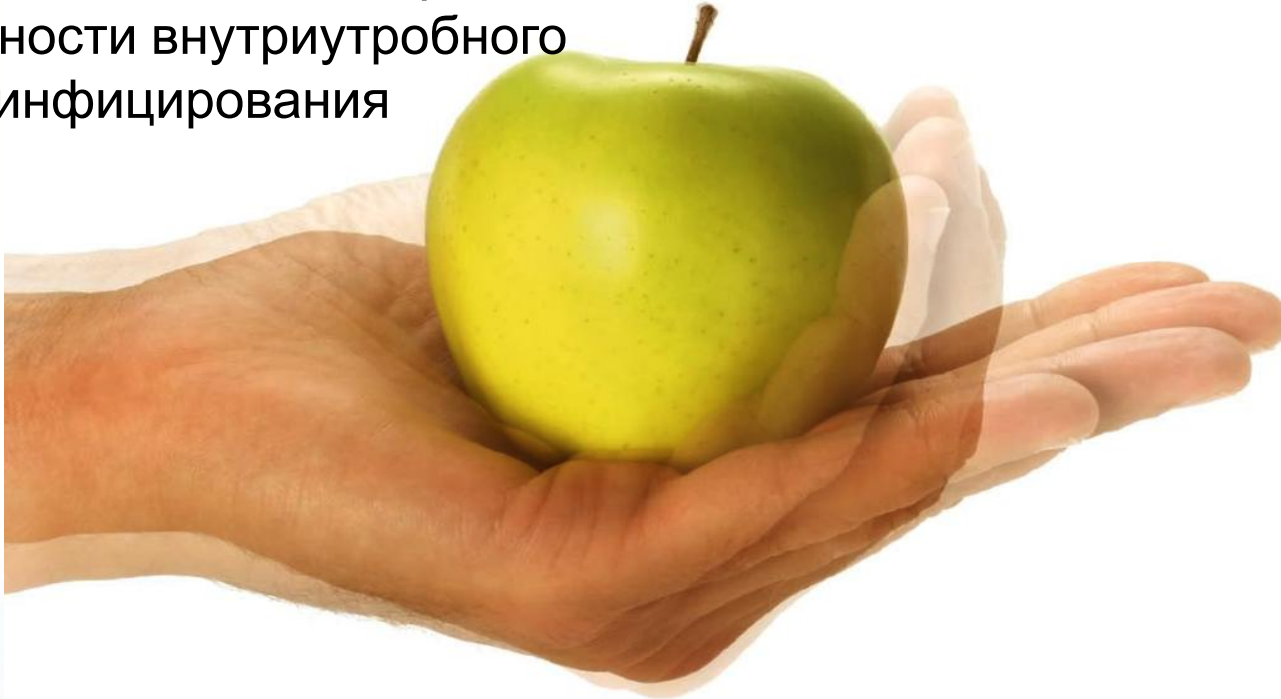
CMV-M положительный  
(вторичная инфекция)

время



# Авидность IgG антител

Определение давности инфекции и  
возможности внутриутробного  
инфицирования



Авидность – сила связывания специфических антител с антигеном,  
против которого направлены эти антитела



# Предложение Abbott в разделе онкологии



# Предложение Abbott в области онкологии

ПСА общ

ПСА своб

СЕА (РЭА)

АФП

CA125

CA 19-9

CA 15-3

SCC – плоскоклеточный рак

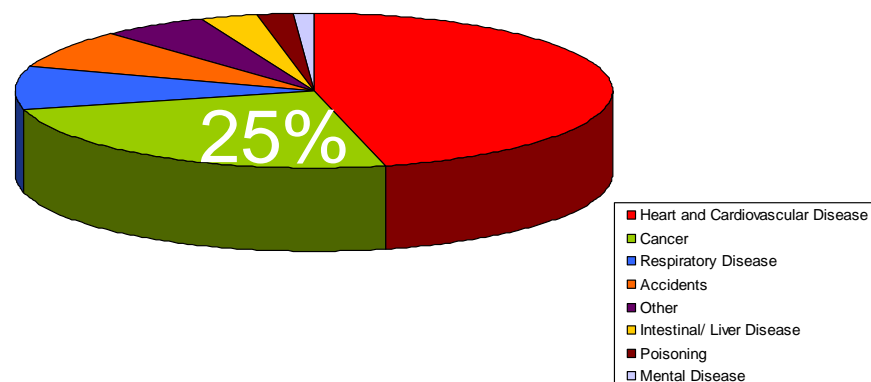
ProGRP- мелкоклеточный рак легкого (SCLC)

HE4 – рак яичников

CYFRA – рак легких


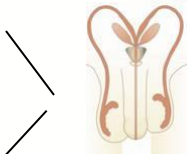
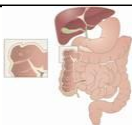





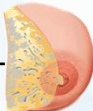





NSE – рак легких

PIVKA – рак печени





# Меню онкомаркеров АBBOTT

ProGRP, CYFRA, SCC		легкие
T PSA FPSA		Простата
CEA	  	Тол/пр.кишка, легкие, м/железа
AFP	 	Яички, печень
CA 125, HE4		Яичники
		М/железа
CA15-3, CA19-9	  	Тол/пр.кишка, п/железа, желудок
SCC	 	Шейка матки, легкое



# HE4 – новый онкологический биомаркер

- Human Epididymis Protein 4 (HE4)



HE4 – это биомаркер для выявления рака яичника. Для него характерна минимальная экспрессия в нормальной ткани яичника.

У женщин, страдающих раком яичника, в сыворотке крови выявляется высокий уровень HE4.



# Клиническое применение HE4

- **HE4** целесообразно применять вместе с **CA125** для более точного выявления рака яичника у женщин с новообразованием в области малого таза - ROMA
- ARCHITECT HE4 может успешно применяться для мониторинга лечения рака яичника
- Совместное использование HE4 и CA 125 значительно увеличивает чувствительность и специфичность при выявлении рака яичника **1 стадии**.



**«Ниармедик Плюс», ООО**  
улица Авиаконструктора Микояна 12, корпус А  
Офисный центр «Линкор»  
125252 Москва, Российская Федерация  
Телефон: + 7 (495) 741 49 89  
Факс: + 7 (499) 193 43 50  
E-mail: [info@nearmedic.ru](mailto:info@nearmedic.ru)  
[www.nearmedic.ru](http://www.nearmedic.ru)  
[www.kagocel.ru](http://www.kagocel.ru)  
[www.collost.ru](http://www.collost.ru)  
[www.collostmed.ru](http://www.collostmed.ru)  
[www.nrmed.ru](http://www.nrmed.ru)