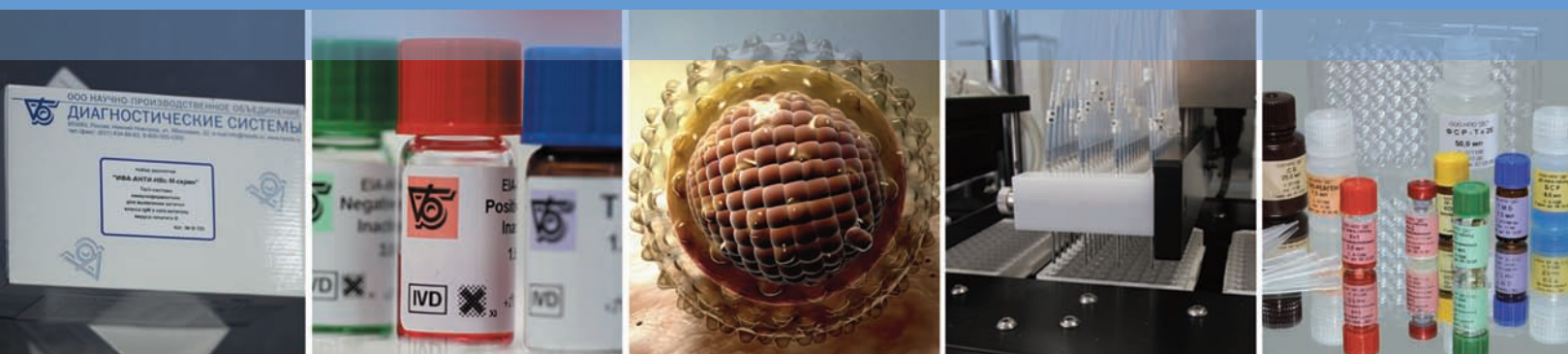


## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТИТА В



- Как высокочувствительные системы на HBsAg улучшают качество скрининга крови?
- Какие гарантии дает CE-сертификация тест-систем для выявления HBsAg?
- Насколько актуальна диагностика anti-HBc?
- Как правильно интерпретировать результаты тестирования на маркеры Гепатита В?

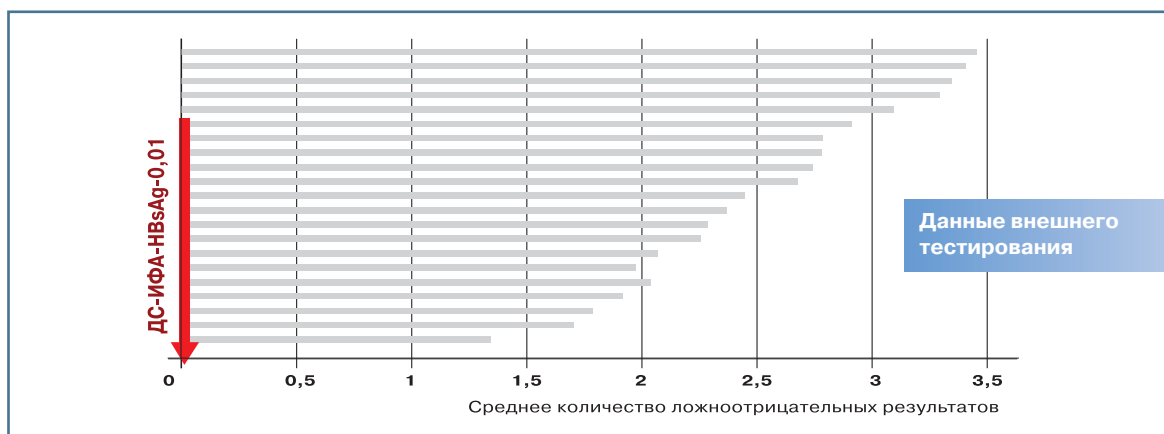
## КАК ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ НА HBsAg МОГУТ УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО СКРИНИНГА КРОВИ?

Высокочувствительная тест-система ДС-ИФА-HBsAg-0,01 разработана таким образом, чтобы максимально обезопасить скрининг донорской крови, принимая во внимание три главных фактора диагностики HBsAg:

### 1. СОКРАЩЕНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОКНА

В результате сравнительных испытаний в Институте Пауля-Эрлиха тест-система ДС-ИФА-HBsAg-0,01 показала лучший результат в диагностике ранней инфекции и была взята за точку отсчета.

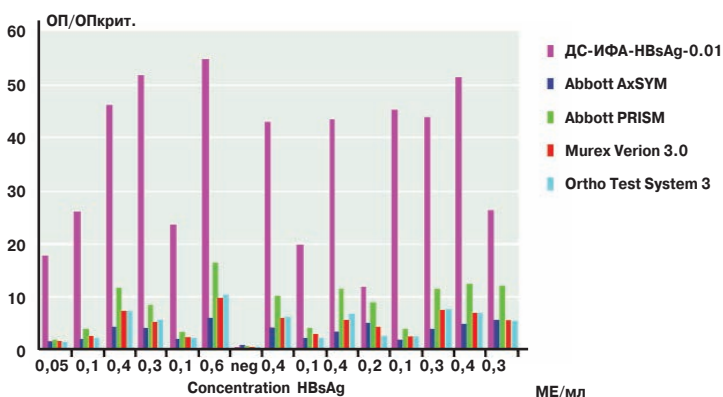
Среднее количество ложноотрицательных результатов по сравнению с тест-системой ДС-ИФА-HBsAg-0,01



Тест-системы сравнения:

Тест-системы	Производители
1. Adaltis EIAGen HBsAg	Adaltis, Freiburg, Germany
2. ADVIA Centaur HBsAg	Siemens HealthCare
3. Architect HBsAg	Abbott GmbH & Co. KG
4. AxSYM HBsAg (V2)	Abbott GmbH & Co. KG
5. Bioelisa HBsAg colour	Biokit, Barcelona, Spain
6. Elecsys HBsAg	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany
7. Elecsys HBsAg II	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany
8. Enzygnost HBsAg 5.0	DADE Behring, A Siemens Company
9. ETI-MAK-4 (A)	DiaSorin, Saluggia, Italy
10. Genedia HBsAg 3.0	Greencross Life Science, Korea
11. Hepanostika HBsAg 90rmethod	BioMerieux, Marcy l'Etoile, France
12. Hepanostika HBsAg	Ultra BioMerieux, Marcy l'Etoile, France
13. Immulite 2000 HBsAg	Siemens Medical solutions Diagnostics, LA, USA
14. IMx HBsAg (V2)	Abbott GmbH & Co. KG
15. Liaison HBsAg	DiaSorin, Saluggia, Italy
16. Monolisa Ag HBs Plus	Bio-Rad Laboratories
17. Monolisa Ag HBs Ultra	Bio-Rad Laboratories
18. Murex HBsAg Version 3	Murex Biotech Ltd., Dartford, UK
19. Ortho HBsAg ELISA TS 3	Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, US
20. Prism HBsAg	Abbott GmbH & Co. KG
21. Vitros HBsAg	Ortho-Clinical Diagnostics, UK

### 2. ПОЛУЧЕНИЕ УВЕРЕННОГО РЕЗУЛЬТАТА



Результаты теста панели BVI HBsAg PHA 106. Панель включает 15 неразведенных образцов сыворотки или плазмы крови бессимптомных доноров. 14 образцов содержат HBsAg в концентрации 0,05-0,6 ME/мл. Один образец, не содержащий HBsAg, является негативным контролем.

Тест-система ДС-ИФА-HBsAg-0,01 позволяет детектировать HBsAg в образцах с низким титром с более высокими коэффициентами позитивности в сравнении с альтернативными тестами.

### 3. ЭФФЕКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ СУБТИПОВ, ГЕНОТИПОВ И МУТАНТНЫХ ФОРМ HBsAg

Образцы	Генотип ВГВ/ HBsAg Субтип	ДС-ИФА-HBsAg-0.01 коэффициент позитивности
A	D/ayw 2	9.41
B	A/adw 2	6.50
C	E/ayw 4	12.09
D	D/ayw 3	8.29
E	A/adw 2	7.97
F	C/adr	5.44
I	B/ayw 1	7.11
G	B/adw 2	6.64
H	F/adw 4	4.26
1	A/adw 2	5.56
2	B/ayw 1	9.48
3	C/adr	13.84
4	D/ayw 2	4.93
5	E/ayw 4	5.05
6	F/adw 4	43.37
7	Gadw 2	9.76

Данные внешнего тестирования

Для исследования возможности тест-системы ДС-ИФА-HBsAg-0,01 выявлять различные генотипы вируса Гепатита В были использованы 16 сильно разведенных образцов. Образцы с А по I - в концентрации 0,031 МЕ/мл (2 международный стандарт, NIBSC 00/588), образцы 1-5 и 7 были разведены до 0,01 нг/мл.

Все образцы были определены тест-системой ДС-ИФА-HBsAg-0,01 как положительные.

«Мутантные формы Гепатита В могут возникать у пациентов под воздействием иммунного ответа или лечения. Мутантные формы, которые возникают в иммунодоминантных эпитопах поверхностного антигена вируса Гепатита В (HBsAg), позволяют вирусу размножаться при наличии нейтрализующего иммунного ответа, в то время, как классический тип вируса снижается до неопределяемого уровня. В некоторых тест-системах мутантные формы HBsAg определяются как ложно-негативные. Изучение реактивности тест-систем с мутантными формами вируса Гепатита В – ключ к установлению правильного алгоритма тестирования на вирус Гепатита В»

**Paul F. Coleman\***

\*Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA

По материалам CDC (Центра по контролю и профилактике заболеваний, г. Атланта, США)

Выявление мутантных форм Гепатита В становится одним из важнейших трендов в мировой диагностике. Впервые проблема была широко актуализирована на конференции 2004 года в Германии, где было замечено, что мутантные формы встречаются чаще, чем это предполагалось ранее. Конгресс ECCMID, прошедший в 2011 году в Милане еще раз заострил внимание на этой проблеме, подчеркнув, что недостаточная чувствительность тест-систем приводит к недовыявлению HBsAg и неправильному лечению. Поэтому при разработке тест-системы мы так же уделяем особое внимание выявлению мутантных форм HBsAg.

Образец	HBsAg мутантные формы	«ДС-ИФА-HBsAg-0.01»		Другие тесты		
		ОП	ОП/ОПкрит.	1	2	3
1	rec HBsAg ayw1 G145R	3.369	39.6	11.5	1.5	4.0
2		1.185	13.9	2.1	0.7	1.3
3	rec HBsAg adw2 G145R	3.139	36.9	6.1	1.1	3.7
4		0.831	9.8	1.7	0.6	1.5
5	rec HBsAg adw2 Q129R	3.424	40.3	3.5	0.7	0.8
6		0.786	9.2	1.8	0.6	0.8
7	rec HBsAg adw2 Q129H	3.843	45.2	10.2	1.1	2.6
8		1.217	14.3	2.4	0.6	1.2
9	rec HBsAg adw2 Q129L	3.319	39.0	3.3	0.9	0.9
10		3.046	35.8	1.7	0.7	0.8
11	rec HBsAg adw2 T143K	3.060	36.0	3.0	0.6	0.8
12		0.554	6.5	0.7	0.5	0.7
13	rec HBsAg adw2 T126N	3.404	40.0	3.5	1.0	1.1
14		1.178	13.9	0.9	0.7	0.8
15	rec HBsAg adw2 T126S	3.745	44.1	2.0	1.1	0.9
16		2.424	28.5	1.6	0.8	0.9
17	rec HBsAg adw2 D144A	3.312	38.9	2.4	0.6	0.9
18		1.041	12.2	1.1	0.5	0.8
19	rec HBsAg adw2 M133H	3.046	35.8	7.5	1.1	2.6
20		0.587	6.9	1.1	0.6	1.1
21	rec HBsAg adw2 M133L	3.661	43.1	13	1.4	3.7
22		0.841	9.9	2.0	0.7	1.3
23	rec HBsAg adw2 K141E	3.309	38.9	4.4	1.3	2.1
24		0.794	9.3	1.2	0.7	1.0
25	rec HBsAg adw2 P142S	3.199	37.6	5.3	1.4	2.2
26		3.143	36.9	1.5	0.8	1.2
ОПкрит.		0.085				

Способность теста с повышенной чувствительностью выявлять мутантные формы HBsAg относительно тест-систем с более низким уровнем чувствительности оценивалась с помощью "Контрольной панели мутантных вариантов HBsAg субтипов ayw1 и adw2" (ООО "НПО "Диагностические системы"). Образцы панели представляют собой 13 рекомбинантных мутантных вариантов HBsAg, содержащих известные точечные мутации в а-детерминанте субтипов ayw1 и adw2. Каждый мутантный вариант HBsAg в панели представлен в двух разведениях. Анализ данных показал, что тест-система ДС-ИФА-HBsAg-0,01 характеризуется более высокой чувствительностью при выявлении HBsAg мутантных форм вируса в сравнении с другими тест-системами.

Самая высокочувствительная\* тест-система в мире ДС-ИФА-HBsAg-0,01 в улучшенном варианте с осени 2011 года:

- 4 режима инкубации
- увеличенные сроки хранения
- наличие взаимозаменяемых реагентов

\*среди ИФА-тест-систем для выявления HBsAg (по данным PEI)

# КАКИЕ ГАРАНТИИ ДАЕТ CE-СЕРТИФИКАЦИЯ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ HBsAg?

ПОЛУЧЕНИЕ CE-МАРКИРОВКИ НА ТЕСТ-СИСТЕМУ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ HBsAg ПРОХОДИТ В ТРИ ЭТАПА:

## 1. ПОЛУЧЕНИЕ СЕРТИФИКАТА ISO 13485

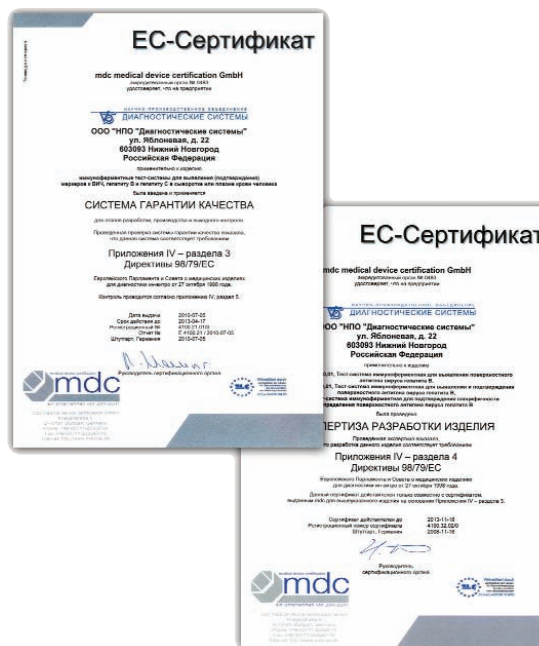
Это сертификат менеджмента качества. Он удостоверяет, что в организации существует регламентированная система управления качеством, основные этапы которой фиксируются в стандартизованном документообороте.



## 2. ПОЛУЧЕНИЕ СЕРТИФИКАТА ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА НА РАЗРАБОТКУ ТЕСТ-СИСТЕМ И СЕРТИФИКАТА ЭКСПЕРТИЗЫ РАЗРАБОТКИ ИЗДЕЛИЯ.

Сертификаты предусматривают, что на этапе разработки тест-системы были заложены все возможные риски (начиная от риска порезаться инструкцией, заканчивая детекцией редких мутантных форм HBsAg) и предусмотрены варианты их предотвращения. Основные требования к сертификации изложены в Директиве Европейского парламента и Совета Европы 98/79/EC по медицинским средствам диагностики in vitro.

Сертификат выдается после инспекционного аудита технических файлов (порядка 70 документов на каждую тест-систему), в том числе подробной оценки теста на соответствие CTS (Common Technical Specification – Общие технических условий), а также после проверки самого продукта в независимой европейской лаборатории.



Важно, что требования предъявляются не только к чувствительности (не менее 100%) и специфичности (не менее 99,5%), но и к характеристике образцов, на которых они должны быть аттестованы. В таблице указаны минимальные требования CTS и количество образцов, на которых была аттестована система ДС-ИФА-HBsAg-0,01

Характеристика образцов	Количество образцов	
	Требования CTS	Реально протестированные образцы на тест-системе ДС-ИФА-НВsAg-0,01
<b>1. НВsAg – негативные образцы</b>		
а) доноры (случайная выборка)	5000	5348
б) пациенты (случайная выборка)	200	285
в) кросс-реактивные образцы (случайная выборка)	100	2588
Беременные женщины (случайная выборка)		477
Сыворотки, содержащие ревматоидный фактор (случайная выборка)		182
Образцы сывороток от пациентов с Гепатитами А и С, ВИЧ, пневмонией, герпесом, ЦМВ, хламидиозом, сифилисом (случайная выборка)		1929
Ложно-положительные результаты в соответствующем скрининговом тесте	-	-
<b>2. НВsAg – положительные образцы</b>	400 включая	2530 включая
- свежие образцы	25	25
- образцы с разных стадий инфекции:		453
острая инфекция		34
хроническая инфекция		419
- сильноположительные образцы (>50 нг НВsAg/мл)		2251
- сыворотки на границе ОПкрит		63
<b>3. Образцы с субтипами</b>	Субтип ad (включая adw2, adw4, adr)	48
	Субтип ay (включая ayw1, ayw2, ayw3 var B, ayw3 var A, ayw4)	28
<b>4. НВsAg сероконверсионные панели</b>	30	37 (398 образцов)
<b>5. Другие панели</b>		8 панелей (150 образцов)
<b>6. Стандарты</b>		
Second International Standard for НВsAg (33 IU/ml), subtype adw2, genotype A, NIBSC code number: 00/588	+	+
British Working Standard for НВsAg (0.2 IU/ml) NIBSC code: 01/476-xxx (subtype ad)	+	+
Отраслевой стандартный образец ОСО-НВsAg 42-28-311-03Р (ГИСК им. Тарасевича)	+	+
Общее количество сывороток		13885

### 3. ПОЛУЧЕНИЕ СЕРТИФИКАТА НА СЕРИЮ

Для сертификации серии необходимо отправить несколько наборов из этой серий в инспекционный орган для референсной оценки (для тест-систем производства НПО «Диагностические системы» таким является Институт Пауля-Эрлиха в Германии). Независимая лаборатория дает свое заключение на основе тестирования ряда параметров, в том числе межсерийной воспроизводимости. Набор может быть выпущен в продажу только после официального разрешения.



Таким образом, SE-сертификация говорит о том, что при разработке системы были соблюдены все критерии качества, и данная серия прошла контроль не только внутри компании, но и в независимой лаборатории.

Вы можете ознакомиться со всеми сертификатами и получить подробную консультацию по гарантиям системы менеджмента качества, позвонив нам по телефону или отправив сообщение на [info@npods.ru](mailto:info@npods.ru)

## НАСКОЛЬКО АКТУАЛЬНА ДИАГНОСТИКА анти-НВс?

Антитела к НВс являются таким же важным маркером, как НВsAg. Все больше стран включают anti-НВс тестирование в скрининг донорской крови. Ниже приведены данные 6 исследований из разных стран, показывающих недостаточную информативность НВsAg.

1. «Частота выявления только анти-НВс напрямую связана с распространенностью ВГВ-инфекции. К примеру, среди доноров в районах с низкой распространенностью инфекции эта цифра составляет от 0,4 до 1,7%, а в эндемичных районах отдельные (изолированные) анти-НВс встречаются в 10-20% случаев. Эта цифра также будет высокой среди определенных групп населения (лиц с хроническим Гепатитом С, ВИЧ-инфекцией и употребляющих инъекционные наркотики) даже не в эндемичных регионах.» (на основе 13 источников)

Интерпретация изолированных антител к core-антигену ВГВ  
(Jeanne Marrazzo, MD, MPH Chia C. Wang, MD, MS).  
Вашингтонский университет, 2006

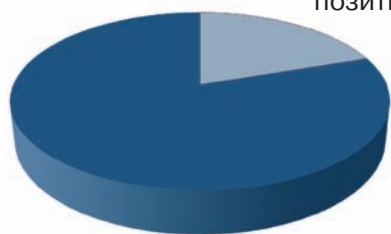
2. Канада, Иран

Всего обследовано доноров	Анти-НВс (+)	из них НВsAg(-)	Разница	
4121	824	649	79%	Канадская медицинская ассоциация, 2001
1824	359	142	40%	данные ВОЗ (Иран, 2006)

3. Индия

### 2175-НВsAg негативных доноров

из них 19,8%  
позитивные по anti-НВс



Университет Дели (Нью-Дели), 2010

4. США

		НВsAg	
		+	-
Anti-НВс	+	14 (9)	301 (12)
	-	108 (0)	4674 (3)

в скобках указаны РНК-положительные образцы  
Университет Флориды, США, 2007

В России в некоторых регионах тест на анти-НВс уже введен в качестве дополнительного скринингового теста.

Если Вы также заинтересованы в повышении безопасности донорской крови в вашем регионе, мы будем рады оказать вам консультационную поддержку.



## КАК ПРАВИЛЬНО ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ НА МАРКЕРЫ ГЕПАТИТА В?

HBsAg	анти-HBc	анти-HBs	IgM анти-HBc	HBeAg	анти-HBe	Интерпретация
+	+	-	+	+	+	Острая инфекция
+	+	-	-	-	+/-	Хроническая инфекция
-	+	+	-	-	+	Реконвалесценция
-	+	+	-	-	+/-	Иммунный ответ
-	-	+ больше 10 мМЕ/мл	-	-	-	Иммунный ответ на вакцину

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА

<b>Гепатит В</b>		
<b>HBsAg</b>		
ДС-ИФА-HBsAg	В-1154	96
ДС-ИФА-HBsAg	В-1152	192
ДС-ИФА-HBsAg	В-1155	480
ДС-ИФА-HBsAg (подтверждающий)	В-1156	48
ДС-ИФА-HBsAg-0.01	В-1254	96
ДС-ИФА-HBsAg-0.01	В-1252	192
ДС-ИФА-HBsAg-0.01	В-1255	480
ДС-ИФА-HBsAg-0.01 (подтверждающий)	В-1256	48
ИФА-HBsAg-подтверждающий тест	В-231	200
ДС-ЭРИТРО-HBsAg	В-431	200
<b>Маркеры гепатита В</b>		
ДС-ИФА-HBeAg	В-951	96
ДС-ИФА-АНТИ-HBc	В-650	192
ДС-ИФА-АНТИ-HBc	В-653	96
ДС-ИФА-АНТИ-HBe	В-851	96
ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg	В-551	96
ИФА-АНТИ-HBc-М-СКРИН	В-753	96
<b>Гепатит D</b>		
ИФА-АНТИ-HDV	D-152	96
ИФА-АНТИ-HDV-М	D-252	96



**Департамент продаж:**

Тел./факс: (831) 467-82-02, 467-82-15,  
467-82-16, 467-82-17

Бесплатная линия 8-800-555-0300

E-mail: [selling@npods.ru](mailto:selling@npods.ru)

[www.npods.ru](http://www.npods.ru)