

IMMULITE® 2000 Набор реагентов для определения кальцитонина/Calcitonin

Назначение

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов IMMULITE® 2000 — для количественного определения кальцитонина (тиреокальцитонина) в сыворотке или гепаринизированной плазме человека в качестве дополнительного метода при диагностике и лечении заболеваний, связанных со щитовидной и паращитовидными железами, включая карциномы и гиперпаратиреоз.

Каталожный номер: **L2KCL2** (200 тестов)

Код теста: **CAL** Цвет: **темно-розовый**

Краткое описание и пояснение

Гормон кальцитонин человека — это одноцепочечный полипептид, продуцируемый главным образом в щитовидной железе парафолликулярными С-клетками, а не тироксин-секретирующими клетками.¹ Цепь кальцитонина, молекулярной массой 3418 дальтон, состоит из 32 аминокислотных остатков.¹ При патологиях для этого гормона характерна некоторая степень гетерогенности. Период полувыведения из плазмы равен примерно 10 минутам. Кальцитонин метаболизируется главным образом почками, но часть его распадается под действием фактора в плазме, поэтому образцы необходимо замораживать в максимально сжатые сроки после взятия.^{1,3}

Физиологическая функция кальцитонина неясна, однако известно, что он оказывает умеренное понижающее действие на уровень кальция и фосфора. В норме его секреция зависит от увеличения или уменьшения уровня кальция — увеличение концентрации циркулирующего кальция ведет к увеличению концентрации кальцитонина.^{1,18}

Радиоиммунологический анализ экстрагированных образцов плазмы, взятых натощак у здоровых взрослых, показал на базовом уровне диапазон 3–19 пг/мл.² Повышение уровня (свыше 100 пг/мл) наблюдается при широком круге заболеваний, в первую очередь при медуллярной карциноме щитовидной железы — новообразовании кальцитонин-секретирующих клеток щитовидной железы. Уровень этого пептида также часто повышен при лейкоэмических и миелопролиферативных нарушениях.⁹

Кроме того, его могут продуцировать новообразования других органов, например легких или молочных желез.^{10,11,12,15,19} Однако его определение не имеет клинической ценности с точки зрения диагностики этих заболеваний.

Повышение также может наблюдаться при гиперпаратиреозе, гипергастринемии, почечной недостаточности и хронических воспалительных заболеваниях.^{13,18}

Принципы проведения теста

IMMULITE 2000 Calcitonin — это твердофазный двухстадийный хемилюминесцентный иммунометрический анализ с использованием ферментной метки.

Циклы инкубации: 2 × 30 минут

Время до получения первого результата: 65 минут

Взятие образцов

Для определения значений на базовом уровне обычно берут образец утром натощак. Если образцы собирают в рамках провокационного теста, то необходимо указывать время сбора относительно введения кальция или пентагастрина.

EDTA оказывает влияние на результаты теста, поэтому EDTA-плазму не рекомендуется использовать в качестве образца.

Для очистки липемических образцов рекомендуется использовать ультрацентрифугу.

Если образец гемолизирован, это может свидетельствовать о его неправильной обработке перед поступлением в лабораторию. Результаты такого образца следует интерпретировать с осторожностью.

Центрифугирование образцов сыворотки до завершения формирования сгустка может привести к появлению фибрина в образце. Чтобы предотвратить получение ошибочных результатов в связи с наличием фибрина, перед центрифугированием образца убедитесь, что произошло полное формирование сгустка. Для некоторых образцов, особенно взятых у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, может потребоваться увеличенное время свертывания.

Пробирки для сбора крови от разных производителей могут давать разные результаты в зависимости от материалов и добавок, включая гель и физические барьеры, активаторы свертывания и/или антикоагулянты. Характеристики IMMULITE 2000 Calcitonin не были проверены со всеми возможными типами пробирок. Для получения дополнительной информации о проверенных пробирках см. раздел, посвященный альтернативным типам образцов.

Необходимый объем: 75 мкл сыворотки или гепаринизированной плазмы.

Хранение: стабильны 15 дней при –20°C или дольше при –70°C.²³ Замораживайте немедленно.

Предупреждения и предостережения

Для диагностики *in vitro*.

ВНИМАНИЕ! Изделие содержит материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Реагенты: храните при температуре 2–8°C. Утилизируйте согласно действующему законодательству.

Соблюдайте общие меры предосторожности и обращайтесь со всеми компонентами как с источниками инфекции. Исходные материалы, полученные из человеческой крови, были протестированы и не дали положительного результата на сифилис, антитела к ВИЧ 1 и 2, поверхностный антиген гепатита В и антитела к гепатиту С.

Хемилюминесцентный субстрат: избегайте загрязнения и воздействия прямого солнечного света. (См. вкладыш.)

Вода: используйте дистиллированную или деионизированную воду.

Поставляемые материалы

Компоненты поставляются в виде набора. Этикетки на внутренней коробке необходимы для анализа.

Calcitonin Bead Pack (Упаковка шариков) (L2CL12)

Со штрихкодом. 200 шариков, покрытых моноклональными мышинными антителами к кальцитонину. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KCL2: 1 упаковка

Calcitonin Reagent Wedge (Реагентный клин) (L2CLA2)

Со штрихкодом. 11,5 мл щелочной фосфатазы (из кишечника теленка), конъюгированной с поликлональными козьими антителами к кальцитонину в белковом буфере. Стабилен при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KCL2: 1 клин

Перед использованием оторвите верхнюю часть этикетки по перфорации, стараясь не повредить штрихкод. Снимите фольгу с поверхности клина. Защелкните скользящую крышку в направляющих на поверхности клина.

Calcitonin Adjustors (Калибраторы) (LCLL, LCLH)

Два флакона (высокий и низкий) лиофилизированного кальцитонина в матриксе из белка/буфера. Растворите содержимое каждого флакона, добавив в него **3,0 мл** дистиллированной или деионизированной воды. Возьмите аликвоту и заморозьте. Стабильны при –20°C в течение 3 месяцев после растворения.

L2KCL2: 1 набор

Перед калибровкой наклейте соответствующие аликвотные наклейки со штрихкодом (из набора) на пробирки образцов таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

Материалы, поставляемые отдельно

Разбавитель 2/Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Для разведения образцов пациентов в автоматическом режиме. Один флакон, содержащий концентрированный (готовый к использованию) матрикс из белка (нечеловеческого происхождения)/буфера с консервантом. Хранение: 30 дней (после вскрытия) при 2–8°C или 6 месяцев (в аликвотах) при –20°C.

L2M2Z: 25 мл. **L2M2Z4:** 55 мл.

В комплект поставки входят этикетки со штрихкодами для работы с разбавителем. Перед использованием наклейте соответствующую этикетку на пробирку образца 16 × 100 мм таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

L2M2Z: 3 этикетки. **L2M2Z4:** 5 этикеток.

L2SUBM: Хемилюминесцентный субстрат/Chemiluminescent substrate module

L2PWSM: Раствор для промывки дозаторов/Probe wash module

L2KPM: Набор для очистки дозаторов/Probe cleaning kit

LRXT: Реакционные пробирки/Immulite disposable sample cups (одноразовые)

L2ZT: Пробирки для разбавителей/Diluent tubes

L2ZC: Крышки к пробиркам для разбавителей/Diluent tube caps

LCLCM: Двухуровневый контроль на основе белка/буфера

Контрольный материал для теста по определению кальцитонина/Calcitonin Control Module

Также требуются

Дистиллированная или деионизированная вода; пробирки; контрольные образцы.

Процедура анализа

Обратите внимание, что для оптимальной эффективности важно выполнять все процедуры регулярного обслуживания, описанные в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

См. инструкции по подготовке, настройке, разведению, калибровке, анализу и контролю качества в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

Рекомендуемый интервал калибровки: 4 недели

Образцы контроля качества: используйте не менее двух уровней контрольных образцов или пулы образцов (низкий и высокий) кальцитонина.

Выполняйте контроль качества с частотой, указанной в нормативных актах или требованиях к аккредитации.

Ожидаемые значения

С помощью теста IMMULITE 2000 Calcitonin анализировали образцы сыворотки предположительно здоровых мужчин (120) и женщин (90).

Мужчины: верхний 95 % диапазон: 8,4 пг/мл (2,46 пмоль/л)
абсолютный диапазон: Н/О — 18,2 пг/мл (Н/О — 5,33 пмоль/л)

Женщины: верхний 95 % диапазон: 5,0 пг/мл (1,46 пмоль/л)
абсолютный диапазон: Н/О — 11,5 пг/мл (Н/О — 3,36 пмоль/л)

Ограничения

Иммунореактивный кальцитонин встречается в разных формах у здоровых испытуемых, пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы и другими злокачественными новообразованиями. Разные формы кальцитонина (полимерные и/или гликолизированные) могут иметь молекулярную массу от 3,4 до 70 кДа. Поэтому результаты образцов в иммуноанализах могут демонстрировать вариативность и нелинейность при разведении.²⁴⁻²⁸

Повышенные, иммунореактивные уровни кальцитонина иногда встречаются также у здоровых людей.²

Поскольку кальцитонин очень неустойчив, крайне важно надлежащим образом собирать и сохранять образцы.^{1,3,7}

При тестировании нескольких образцов одного пациента, например для стимуляционных проб с пентагастрином или регулярного мониторинга, необходимо использовать один и тот же тест.

Гетерофильные антитела сыворотки человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами в составе реагента, приводя к интерференции в *in vitro* иммуноанализе. [См. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.]

Для образцов пациентов, постоянно контактирующих с животными или продуктами животной сыворотки, может наблюдаться интерференция и, как следствие, аномальные результаты для образцов. Состав данных реагентов подобран таким образом, чтобы минимизировать риск интерференции; однако в редких случаях возможно взаимодействие между компонентами некоторых сывороток и веществами в составе теста. При диагностике результаты этого анализа следует использовать в сочетании с результатами клинического обследования пациента, анамнезом и другими данными.

Характеристики теста

Репрезентативные данные эффективности анализа представлены в таблицах и на графиках. Результаты выражаются в пг/мл. (Если не указано иное, все результаты были получены на образцах сыворотки, собранных в пробирки без гелевых барьеров или вспомогательных веществ, способствующих свертыванию.)

Коэффициент преобразования: пг/мл \times 0,2926 \rightarrow пмоль/л

Рабочий диапазон: 2–2000 пг/мл (2-й МРП ВОЗ 89/620)

Эффект высокой дозы (Hook Effect): не обнаружено до 25 000 пг/мл

Аналитическая чувствительность: 2 пг/мл (0,6 пмоль/л)

Воспроизводимость: образцы анализировали в дублях в течение 20 дней, по два раза в день, выполнив в общей сложности 40 постановок и 80 повторностей. (См. таблицу «Воспроизводимость».)

Линейность: образцы анализировали в различных разведениях. (Репрезентативные данные представлены в таблице «Линейность».)

Эффект добавленной концентрации: проводилось исследование образцов с добавлением трех растворов кальцитонина в соотношении 1 к 19 (600, 6000 и 18 000 пг/мл). (Репрезентативные данные представлены в таблице «Эффект добавленной концентрации».)

Специфичность: антитело обладает высокой специфичностью к кальцитонину. (См. таблицу «Специфичность».)

Билирубин: наличие конъюгированного и неконъюгированного билирубина в концентрации до 200 мг/л не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Биотин: образцы, содержащие биотин в концентрации 1500 нг/мл, демонстрируют изменения результатов равные 10 % или менее. Концентрация биотина выше указанной может привести к неправильным результатам для проб пациентов.

Гемолиз: наличие гемоглобина в концентрации до 512 мг/дл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Липемия: наличие триглицеридов в концентрации до 3000 мг/дл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Альтернативный тип образца: чтобы оценить влияние альтернативных типов образцов, пробы крови 16 добровольцев были собраны в чистые и гепаринизированные пробирки, пробирки с EDTA и вакуумные пробирки Becton Dickinson SST[®]. В одинаковые объемы сопоставляемых образцов добавили различные концентрации кальцитонина, чтобы получить значения во всем диапазоне калибровки анализа, и затем провели анализ с помощью теста IMMULITE 2000 Calcitonin.

(Гепарин) = 0,99 (сыворотка) – 3,6 пг/мл
 $r = 0,999$

(EDTA) = 0,79 (сыворотка) – 16,1 пг/мл
 $r = 0,993$

(SST) = 1,02 (чистая сыворотка) – 5,2 пг/мл
 $r = 0,999$

Средние значения:

542 пг/мл (чистая сыворотка)

535 пг/мл (гепарин)

413 пг/мл (EDTA)

549 пг/мл (SST)

Сравнение методов 1: тест сравнивали с IMMULITE Calcitonin для 150 образцов. (Диапазон концентраций: приблизительно до 1500 пг/мл. См. график.) Линейная регрессия:

(IML 2000) = 1,08 (IML) – 9,6 пг/мл
 $r = 0,991$

Средние значения:

265 пг/мл (IMMULITE 2000)

253 пг/мл (IMMULITE)

Сравнение методов 2: тест также сравнивали с коммерчески доступным тестом (набор А) для 67 образцов. (Диапазон концентраций: приблизительно до 1500 пг/мл. См. график.) Линейная регрессия:

(IML 2000) = 0,81 (набор А) – 0,4 пг/мл
 $r = 0,982$

Средние значения:

193 пг/мл (IMMULITE 2000)

239 пг/мл (набор А)

Список литературы

1. Austin L, Heath H. Calcitonin; physiology and pathophysiology. New Engl J Med 1981;304:269-78.
2. Body J-J, Heath H. 'Nonspecific' increases in plasma immunoreactive calcitonin in healthy individuals. Clin Chem 1984;30:511-4.
3. Catherwood BD, Deftos LJ. General principles, problems, and interpretation in the radioimmunoassay of calcitonin and parathyroid hormone. In: Bikle DD, editor. Assay of calcium-regulating Hormones. New York: Springer-Verlag, 1983: 151-68.

4. Charpin C, et al. Calcitonin, somatostatin and ACTH immunoreactive cells in a case of familial bilateral thyroid medullary carcinoma. *Cancer* 1982;50:1806-14.
5. Deftos LJ, et al. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *New Engl J Med* 1980;302:1351-3.
6. Heath H, Sizemore GW. Plasma calcitonin in normal man. *J Clin Invest* 1977;60:1135-40.
7. Heath H, Sizemore GW. Radioimmunoassay for calcitonin. *Clin Chem* 1982;28:1219-26.
8. Hillyard C, et al. Familial medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1978;i:1009-11.
9. Hillyard C, et al. Immunoreactive calcitonin in leukaemia. *Br Med J* 1979;2:1392-93.
10. Hillyard C, Stevenson J. Calcitonin as a tumour marker. *Ligand Rev* 1980 (Spring);2(1):31-3.
11. Milhaud G. Ectopic secretion of calcitonin. In: Pecile A, editor. *Calcitonin* 1980. Amsterdam: Excerpta Medica, 1981: 154-69.
12. Mulder H, Hackeng WHL. Ectopic secretion of calcitonin. *Acta Med Scand* 1978;204:253-6.
13. Mulder H, et al. Hypercalcitoninaemia in patients with chronic inflammatory disease. *Neth J Med* 1980;23:129-31.
14. Parthemore J, Deftos LJ. Calcitonin secretion in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:184-8.
15. Schwartz KE, et al. Calcitonin in nonthyroidal cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:438-44.
16. Sizemore GW, Go VLW. Stimulation tests for diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1975;50:53-6.
17. Stepanas AV, et al. Medullary thyroid carcinoma; importance of serial serum calcitonin measurements. *Cancer* 1979;43:825-37.
18. Toffaletti J. Calcitonin. *Clinical Chemistry News* 1984 (July);10(7):20-1, 27.
19. Wallach S, et al. Plasma calcitonin as a marker of disease activity in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:602-6.
20. Wells SA. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg* 1978;188:139-41.
21. Wells SA, et al. The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1982;195:595-9.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998.
23. Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1995: 98.
24. Golzman D, Tischler AS. Characterization of the immunochemical forms of calcitonin released by a medullary thyroid carcinoma in tissue culture. *J Clin Invest* 1978 Feb; 61:449-58.
25. Becker KL, Snider RH, Silva OL, Moore CF. Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer. *Acta Endocrinol* 1978 Sep; 89(1):89-99.
26. Zajac JD, Martin TJ, Hudson P, Niall H, Jacobs JW. Biosynthesis of calcitonin by human lung cancer cells. *Endocrinology* 1985 Feb; 116(2):749-55.
27. Becker KL, Gazdar AF, Carney DN, Snider RH, Moore CF, Silva OL. Calcitonin secretion by continuous cultures of small cell carcinoma of the lung: incidence and immunoheterogeneity studies. *Cancer Lett* 1983 Mar; 18(2):179-85.
28. Bertagna XY, Nicholson WE, Pettengill OS, Sorenson GD, Mount CD, Orth DN. Ectopic production of high molecular weight calcitonin and corticotropin by human small cell carcinoma cells in tissue culture: evidence for separate precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Dec; 47(6):1390-3.

Техническая поддержка

Обратитесь к национальному дистрибьютору.

www.siemens.com/diagnostics

Система контроля качества Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. сертифицирована согласно стандарту ISO 13485.

Таблицы и графики

Воспроизводимость (пг/мл)

	Среднее	<u>Внутрисерийная</u>		<u>Всего</u>	
		SD	CV	SD	CV
1	11,5	1,8	15,7 %	1,8	15,7 %
2	159	9,8	6,2 %	11	6,9 %
3	199	6,7	3,4 %	6,6	3,3 %
4	244	10	4,1 %	12	4,9 %
5	1057	36	3,4 %	53	5,0 %
6	1628	46	2,8 %	98	6,0 %

Линейность (пг/мл)

	Разведение	Наблюдаемое	Ожидаемое	% набл/ожд
1	8 к 8	100	—	—
	4 к 8	52,2	50	104 %
	2 к 8	27,2	25	109 %
	1 к 8	14,7	12,5	118 %
2	8 к 8	198	—	—
	4 к 8	104	99	105 %
	2 к 8	52	50	104 %
	1 к 8	28	25	113 %
3	8 к 8	418	—	—
	4 к 8	221	209	106 %
	2 к 8	113	105	108 %
	1 к 8	55	52	106 %

	Разведение	Наблюдаемое	Ожидаемое	% набл/ожд
4	8 к 8	910	—	—
	4 к 8	482	455	106 %
	2 к 8	227	228	100 %
	1 к 8	121	114	106 %
5	8 к 8	1606	—	—
	4 к 8	813	803	101 %
	2 к 8	402	402	100 %
	1 к 8	204	201	101 %

Эффект добавленной концентрации (пг/мл)

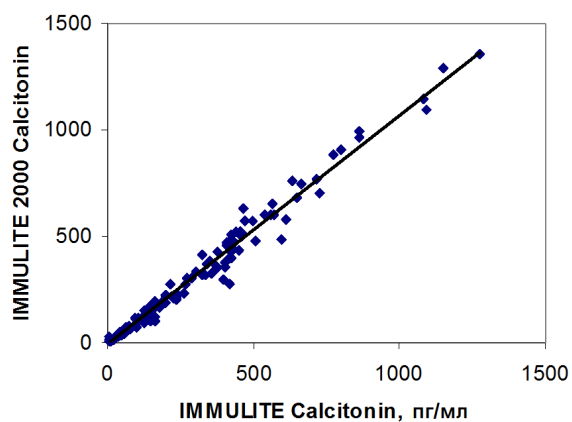
	Раствор	Наблюдаемое	Ожидаемое	% набл/ожд
1	—	0	—	—
	A	25,9	30	86 %
	B	296	300	99 %
	C	964	900	107 %
2	—	13,4	—	—
	A	36,2	42,7	85 %
	B	286	313	91 %
	C	862	913	94 %
3	—	213	—	—
	A	225	232	97 %
	B	477	502	95 %
	C	1103	1102	100 %
4	—	470	—	—
	A	457	477	96 %
	B	722	747	97 %
	C	1335	1347	99 %
5	—	815	—	—
	A	786	805	98 %
	B	1066	1075	99 %
	C	1666	1675	99 %

Специфичность

Соединение	Добавлено, пг/мл	Эффективный, пг/мл	Перекрестная реактивность, %
АКТГ	100 000	Н/О	Н/О
С-пептид	40 000 000	Н/О	Н/О
Инсулин	33 000 000	Н/О	Н/О
ГРЧ	910 000	Н/О	Н/О
Пролактин	1 000 000	Н/О	Н/О
ГПЖ	150 000	Н/О	Н/О
ТТГ	140 000	Н/О	Н/О
Кальцитонин лосося	50 000	Н/О	Н/О
Препрокальцитонин	500 000	Н/О	Н/О
Гастрин (Г-17)	2 000 000	Н/О	Н/О
Гастрин «big» человека	1 000 000	Н/О	Н/О
ССК	10 000 000	Н/О	Н/О

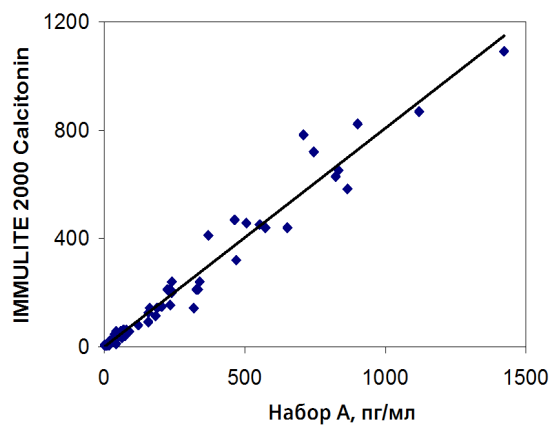
Н/О: необнаруживаемый.

Сравнение методов 1



$(\text{IML 2000}) = 1,08 (\text{IML}) - 9,6 \text{ пг/мл}$
 $r = 0,991$

Сравнение методов 2



$(\text{IML 2000}) = 0,81 (\text{набор A}) - 0,4 \text{ пг/мл}$
 $r = 0,982$

IMMULITE является товарным знаком компании Siemens Healthcare Diagnostics.

© Siemens Healthcare Diagnostics, 2018. Все права защищены.

Origin: UK



Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis,
Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom



































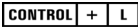

2018-03-15









PIL2KCL – 18_RU

cc#EU23262, cc#EU23262A, cc#EU23343

Описание символов

На этикетку изделия могут наноситься следующие символы:

Символ	Описание	Символ	Описание
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Коррозия
	Каталожный номер		Череп и скрещенные кости
	Производитель		Окружающая среда
	Уполномоченный представитель в Европейском Союзе		Упаковка шариков
	Маркировка CE		Тест-единица
	Маркировка CE с идентификационным номером нотифицированного органа		Реагентный клин
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению		
	Внимание! Возможная биологическая опасность		
	Температурные ограничения (2–8°C)		
	Верхняя температурная граница ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)		Калибратор
	Нижняя температурная граница ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)		Калибратор, низкий
	Замораживать запрещено ($> 0^{\circ}\text{C}$)		Калибратор, высокий
	Не использовать повторно		Антитело калибратора
	Не подвергать воздействию солнечных лучей		Разбавитель образца
	Код партии		Контрольный образец
	Содержит количество, достаточное для (n) тестов		
			
			
			Положительный контрольный образец
			Низкоположительный контрольный образец
			Отрицательный контрольный образец

Символ	Описание	Символ	Описание
2008-01	Формат даты (год-месяц)		Антитело контроля
	Использовать до:	 	Раствор для предварительной обработки
	Опасность для здоровья		Раствор дитиотрейтола
	Восклицательный знак		Боратный буферный раствор с цианидом калия