Snibe Diagnostic

Інструкція із застосування

CE

REF 130217001M: 100 тестів
130617001M: 50 тестів

MAGLUMI® Антитіла до циклічного цинтруллінового пептиду, Анти-ЦЦП, антицитрулінові антитіла

ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір дає змогу виконувати імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА) *in vitro* з метою визначення кількісного вмісту аутоантитіл імуноглобулінів класу G до циклічних цитрулінованих пептидів (анти-ЦЦП) в сироватці й плазмі крові людини за допомогою повністю автоматичних хемілюмінесцентних імуноаналізаторів серії MAGLUMI (включаючи Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus і MAGLUMI X8).

СТИСЛИЙ ОПИС І ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

Ревматоїдний артрит (РА) вважається системним аутоімунним захворюванням, що характеризується, переважно, хронічним запаленням суглобів, яке зрештою призводить до руйнування суглобів. На РА страждає 1 % населення Землі, він може призводити до тяжкої інвалідності. За останні роки отримано докази того, що інтенсивні методи лікування, застосовані на ранніх стадіях хвороби, мають найбільший терапевтичний потенціал. Сучасне лікування РА все більше спрямоване на інтенсивну протиревматичну терапію на ранніх стадіях захворювання[1].

Первинний РА діагностують, ґрунтуючись на клінічних проявах хвороби, із серологічною підтримкою – аналізом на ревматоїдний фактор (РФ). Наявність РФ є одним з критеріїв Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology, ACR) для діагностики РА. Хоча аналіз на РФ має високу чутливість щодо РА, підвищений рівень РФ можна визначити у 50 %~80 % зразків сироватки хворих на РА, а також у сироватці пацієнтів з іншими хворобами сполучної тканини, інфекційними захворюваннями і навіть у здорових людей похилого віку. Така недосконала чутливість та специфічність тестів на РФ для визначення РА знижує їхню діагностичну цінність[2].

Останнім часом запропоновано визначення цитруліну як мішені цілого набору аутоантитіл, як-от антиперинуклеарний фактор (АПФ), антикератинові антитіла (АКА), антифілагринові антитіла (АФА) тощо. Було продемонстровано, що всі ці антитіла спрямовані на епітопи, які містять цитрулін. Цитрулін – це нестандартна амінокислота, бо вона не вбудовується в протеїни під час їхнього синтезу. Однак вона може утворюватися шляхом посттрансляційної модифікації залишків аргініну ензимом пептидил-аргінін дезіміназою[3,4,5]. У 1998 році Шеллекенс (Schellekens) з колегами повідомили, що лінійні пептиди, які містять цитрулін (ЦП), виявилися дуже специфічними щодо антитіл РА (96 %) у дослідженні з використанням ферментних імуносорбентних аналізів. У наступних роботах було показано, що циклічні варіанти цих пептидів – терміновані циклічні цитруліновані пептиди (ЦЦП) – мають таку саму специфічність щодо РА, але більшу чутливість, ніж лінійні пептиди[6,7,8]. У різних дослідженнях була встановлена чутливість анти-ЦЦП для діагностики РА на рівні 41 %~89 % та специфічність 89 %~99 %[9,10,11,12].

У 2007 році Європейська ліга боротьби з ревматизмом (European League against Rheumatism, EULAR) оприлюднила інструкції з діагностики РА на ранніх стадіях, і вимірювання антитіл до анти-ЦЦП було включено в них як серологічний маркер. Пізніше, у 2010 році, Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology, ACR) також рекомендувала анти-ЦЦП як серологічний маркер для ранньої діагностики РА[13,14].

ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

В основі тесту на анти-ЦЦП лежить непрямий імунохемілюмінесцентний аналіз.

Зразок (або калібратор / контрольний зразок, якщо застосовно), буферна речовина й магнітні мікросфери, вкриті синтетичним антигеном ЦЦП, ретельно перемішуються, щоб утворити імунокомплекси. Після інкубації матеріал, зв'язаний на магнітних мікросферах, утримується магнітним полем, а незв'язаний матеріал змивається під час циклу відмивання, після чого додаються мітки ABEI з мишачими моноклональними антилюдськими антитілами IgG, виконується інкубація для утворення комплексів за типом сендвіча. Після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується наступний цикл відмивання. Після цього додається стартер 1 і 2 для запуску хемілюмінесцентної реакції. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється фотоелектронним помножувачем у відносних світлових одиницях (ВСО), що є пропорційним до концентрації анти-ЦЦП імуноглобулінів класу G в досліджуваному зразку (або в калібраторі / контрольному зразку, якщо застосовно).

СКЛАД НАБОРУ

Надані матеріали

Компоненти	Вміст	100 тестів (REF: 130217001M)	50 тестів (REF: 130617001M)
Магнітні мікросфери	Магнітні мікросфери, вкриті синтетичним антигеном до ЦЦП, містять бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор низького рівня	З низькою концентрацією антитіл до анти-ЦЦП IgG, містить містять бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	1,0 мл (mL)	1,0 мл (mL)
Калібратор високого рівня	З високою концентрацією антитіл до анти-ЦЦП IgG, містить містять бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	1,0 мл (mL)	1,0 мл (mL)
Буфер	Містить бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	13,5 мл (mL)	8,0 мл (mL)
Мітка ABEI	Мітки ABEI, вкриті мишачими моноклональними антитілами до людського імуноглобуліну класу G, містять бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	23,5 мл (mL)	13,0 мл (mL)
Розріджувач	Містить бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	25,0 мл (mL)	15,0 мл (mL)
Контроль 1	З низькою концентрацією антитіл до анти-ЦЦП IgG, містить містять бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	1,0 мл (mL)	1,0 мл (mL)
Контроль 2	З високою концентрацією антитіл до анти-ЦЦП IgG, містить містять бичачий сироватковий альбумін, NaN_3 (<0,1 %).	1,0 мл (mL)	1,0 мл (mL)
Усі реагенти надаються в готовому до використання стані.			

Необхідні аксесуари, які не входять до комплекту постачання

Серія MAGLUMI:

Реакційні модулі (пробірки)	REF: 630003
Стартовий реагент 1+2	REF: 130299004M, 130299027M
Концентрат для промивання	REF: 130299005M
Оптичний контроль	REF: 130299006M
Реакційна колба	REF: 130105000101

Аксесуари можна замовити в компанії Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) або її вповноважених представників.

КАЛІБРУВАННЯ

Відстеження: цей метод було стандартизовано шляхом порівняння з речовиною, що використовується компанією SNIBE для внутрішнього контролю якості.

Застосування спеціально призначених калібраторів дає змогу адаптувати значення відносних світлових одиниць (ВСО) до відповідної референсної кривої. Результати визначаються за калібрувальною кривою, яка будується залежно від використовуваного інструмента на підставі калібрування за двома точками й референсної кривої (за 10 калібруваннями), що надається на чипі радіочастотної ідентифікації реагенту.

Повторне калібрування потрібно виконати в таких випадках:

- після кожної заміни партії (реагенту або стартерних реагентів);
- щотижня та / або перед початком використання нового набору реагентів (рекомендовано);
- після технічного обслуговування інструмента;
- якщо показники контрольних зразків виходять за межі норми;

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Необхідно дотримуватись урядових нормативів або сертифікаційних вимог щодо інтервалів контролю якості.

Внутрішній контроль якості застосовується лише до систем MAGLUMI. Інструкції з використання й цільові показники наведено в розділі ***Контроль якості для анти-ЦЦП (ІХЛА)***. Оцінка результатів має здійснюватися виходячи з власних стандартів і досвіду користувача.

Докладну інформацію щодо введення значень для контролю якості можна знайти в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.
Для моніторингу ефективності системи й графіків змін потрібні матеріали для контролю якості серійного виробництва. З контрольними зразками слід поводитися так само, як і зі зразками пацієнта. Рівень ефективності вважається задовільним, якщо значення аналізованих компонентів не виходять за межі допустимого діапазону регулювання, визначеного для системи, або користувацького діапазону, відповідно до схеми контролю якості, складеної у внутрішній лабораторії. Якщо контроль якості показав, що результати виходять за межі норми або встановленого лабораторією діапазону, такі значення не слід заносити до звітів. У такому випадку слід:
- перевірити, чи не сплив термін придатності матеріалів;
- переконатися, що було проведено планове технічне обслуговування;
- упевнитися, що було дотримано інструкцій із використання під час виконання тестів;
- виконати тест повторно, використовуючи свіжі контрольні зразки;
- за потреби звернутися по допомогу до місцевого відділу технічної підтримки або дистриб'ютора.

ЗБІР І ПІДГОТОВКА ЗРАЗКІВ
- Для цього тесту затверджено такі методи забору зразків: сироватка крові збирається за допомогою стандартних пробірок або пробірок із розділювальним гелем, плазма крові – за допомогою пробірок із ЕДТА-2К або натрій гепарином. Кров потрібно збирати асептичним методом, з дотриманням загальноприйнятих застережень щодо венепункції.
- Перш ніж починати центрифугування, переконайтеся, що процес коагуляції в зразку повністю завершився. Деякі зразки сироватки, особливо взяті в пацієнтів, що приймають антикоагулянти або тромбофлебіти, можуть потребувати більше часу для коагуляції.
- Якщо почати центрифугування до повної коагуляції, присутність фібрину в зразку може призвести до отримання хибних результатів. Зразки не мають містити фібрин або інші тверді домішки.
- Для аналізу не мають використовуватися гемолізовані або високоліпімічні зразки, як і зразки, що містять тверді домішки або мають явні ознаки мікробного забруднення. Усі зразки потрібно перевіряти на наявність бульбашок повітря; для забезпечення оптимального результату бульбашки потрібно видалити перед початком аналізу.
- Не піддавайте зразки багатократному заморожуванню й розморожуванню. Зразки можна заморожувати й розморожувати лише три рази. Після розморожування зразки необхідно ретельно перемішати.
- Центрифуговані зразки з ліпідним шаром на поверхні потрібно перенести в чашу для зразків або в допоміжну пробірку. Переносити очищені зразки до пробірки слід дуже обережно, щоб до неї не потрапив ліпімічний матеріал.
- Усі зразки (узяті в пацієнта й контрольні) мають бути проаналізовані протягом 3 годин після завантаження в систему MAGLUMI. З усіма питаннями щодо умов збереження зразків у системі можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.
- Зразки, очищені від розділювача, клітин та згустків, можуть зберігатися до 3 днів при температурі 2–8 °C.
- У замороженому стані зразки зберігаються до 3 місяців при температурі –20 °C або нижчій. Після зберігання зразки потрібно ретельно перемішати перед аналізом (у вихровому змішувачі).
- Перед відправленням зразків рекомендовано очистити їх від розділювача, еритроцитів і згустків. Зразки, призначені для перевезення, мають бути упаковані й промарковані відповідно до застосовних вимог державного, федерального й міжнародного законодавства стосовно транспортування клінічних зразків й інфікованих речовин. Зразки мають транспортуватися в замороженому стані.
- Об'єм зразка, необхідний для одноразового визначення антитіл до анти-ЦЦП IgG, становить 10 мкл (µL).

ПОПЕРЕДЖЕННЯ Й ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧІВ
- **IVD**
- Призначено для діагностики *In Vitro*.
- Дотримуйтеся вказівок на вкладиші з інструкцією з використання. Інакше достовірність результатів тесту не гарантується.

Застереження щодо безпеки
- **УВАГА.** Цей виріб передбачає обробку біологічних матеріалів людини. Усі людські біологічні матеріали слід вважати потенційно інфікованими й поводитися з ними відповідно до вимог стандарту 29 CFR 1910.1030 «Професійні ризики, пов'язані з патогенами, що передаються з кров'ю». Під час роботи з матеріалами, що містять або можуть містити інфіковані речовини, слід застосовувати 2-й рівень біологічного захисту або інші відповідні методики біологічної безпеки.
- Усі зразки, біологічні реагенти й матеріали, що використовуються під час проведення тестів, мають вважатися такими, що ймовірно можуть переносити інфекції. Зважаючи на це, утилізувати їх потрібно з дотриманням прийнятих у вашому закладі правил. Утилізацію матеріалів слід здійснювати в безпечний і прийнятний спосіб відповідно до нормативних вимог, виконання яких є пріоритетнішим.
- Цей виріб містить азид натрію. Вміст і контейнери мають бути утилізовані відповідно до вимог місцевих, регіональних і державних нормативів.
- Докладні відомості наведено в паспорті безпечності речовини, що надається на вимогу.

Застереження щодо роботи із системою
- Не використовуйте набір реагентів після закінчення терміну його придатності.
- Не використовуйте компоненти реагентів з різних наборів або партій одночасно.
- Перед першим завантаженням у систему набір реагентів потрібно перемішати, щоб повернути магнітні мікросфери, які осіли під час транспортування, до стану суспензії.
- Інструкції щодо перемішування магнітних мікросфер наведено в розділі цього вкладиша, присвяченому підготовці реагентів.
- Щоб не допустити забруднення, потрібно вдягати чисті рукавички під час роботи з набором реагентів і зразками.
- З часом на прокладці можуть накопичуватися висохлі залишки рідин. Сольовий осад, що утворюється внаслідок цього, не впливає на результат аналізу.
- З усіма питаннями щодо умов роботи із системою можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.

ЗБЕРІГАННЯ Й СТАБІЛЬНІСТЬ
- У герметичній упаковці: зберігати при температурі 2–8 °C до кінця терміну придатності.
- У відкритому стані при 2–8 °C: мінімальний термін стабільності – 6 тижнів.
- Усередині системи: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- Для забезпечення максимально ефективного використання набору рекомендовано ставити відкриті набори в холодильник після завершення всіх аналізів протягом дня. Якщо контрольні зразки перебувають у межах норми, можна продовжувати користуватися набором навіть після закінчення терміну зберігання у відкритому стані або в системі.
- Зберігайте набір у вертикальному положенні, щоб у майбутньому полегшити повернення магнітних мікросфер до стану суспензії.
- Бережіть від прямих сонячних променів.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ТЕСТУ
Підготовка реагентів
- Ресуспензування магнітних мікросфер відбувається автоматично після завантаження набору, чим забезпечується повне рівномірне відновлення суспензії перед використанням.
- Для отримання максимально ефективних результатів потрібно точно дотримуватись інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI. Кожний параметр тестування визначається за допомогою чипа радіочастотної ідентифікації реагенту. Докладну інформацію наведено в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

РОЗВЕДЕННЯ
Зразки, концентрація яких виходить за межі діапазону вимірювання, можуть бути розведені автоматично аналізатором або вручну. Рекомендована пропорція розведення дорівнює 1:19 з розчинником або сироваткою або плазмою людини, негативною за антитілами до імуноглобуліну класу G анти-ЦЦП.
Після розведення вручну потрібно помножити результат на коефіцієнт розведення. Якщо розведення виконано аналізатором, програмне забезпечення врахує це під час визначення концентрації зразка.
Для автоматичного розведення зразків потрібно правильно задати параметри розведення, виконавши користувацькі налаштування в програмному забезпеченні повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI. Докладну інформацію наведено в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.
Понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій
У тестах на анти-ЦЦП понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій антитіл до анти-ЦЦП IgG у зразках (до 5000 од/мл(U/mL)) не спостерігався.

ОБМЕЖЕННЯ
Запорукою отримання достовірних результатів є досконале володіння технікою аналізу й чітке дотримання всіх інструкцій.
Бактеріальне зараження або теплова інактивація зразків може спотворити результати дослідження.
Якщо показники перебувають у межах норми, це не виключає наявності захворювання, тому під час інтерпретації слід враховувати загальну клінічну картину й результати інших діагностичних процедур.
Результати тестів надаються в кількісному вираженні. Однак діагноз не має ґрунтуватися виключно на результатах окремого тесту – потрібно враховувати інші клінічні показники й медичний висновок.
Усі рішення щодо лікування мають прийматися з урахуванням умов кожного окремого випадку.
Зразки, що містять людські антимишачі антитіла (human anti-mouse antibodies, HAMA), можуть давати хибно завищені або занижені значення. У разі надто високої концентрації HAMA в сироватці результати можуть спотворюватися навіть попри додавання агентів для нейтралізації HAMA.

РЕЗУЛЬТАТИ
Розрахунок результатів
Аналізатор автоматично розраховує концентрацію антитіл до анти-ЦЦП IgG в кожному зразку на підставі калібрувальної кривої, яка будується за методом двоточкового

калібрування й референсною кривою. Одиницею вимірювання є од/мл(U/mL). Докладну інформацію наведено в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

Інтерпретація результатів

У зовнішніх дослідженнях із застосуванням тестів на анти-ЦЦП компанії SNIBE на зразках від 181 пацієнта з підтвердженим РА, 78 пацієнтів з іншими ревматичними або неревматичними захворюваннями та 253 клінічно здорових осіб було визначено оптимальну межу – 17,0 од/мл(U/mL).

- Зразки з концентрацією антитіл до анти-ЦЦП IgG <17,0 од/мл(U/mL) слід вважати негативними.
- Зразки з концентрацією антитіл до анти-ЦЦП IgG ≥17,0 од/мл(U/mL) слід вважати позитивними.

Можливі розбіжності в результатах різних лабораторій, що пояснюється відмінностями в складі популяції й методиках дослідження. За потреби кожна лабораторія має визначити власний діапазон нормальних значень.

ТЕХНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точність

Точність для тестів на анти-ЦЦП визначалася відповідно до вимог документа EP5-A2, виданого Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). У двох окремих паралельних випробуваннях протягом 20 днів досліджувалися 2 контрольні зразки й 3 пули з людською сироваткою з різною концентрацією аналізованих компонентів. Результати представлено в наведеній нижче таблиці.

Зразок	Середнє (од/мл(U/mL)) (N = 80)	У межах випробування		Між випробуваннями		Загалом	
		Станд. відх. (од/мл(U/mL))	% коеф. вар.	Станд. відх. (од/мл(U/mL))	% коеф. вар.	Станд. відх. (од/мл(U/mL))	% коеф. вар.
Пул із сироваткою 1	4,959	0,154	3,11	0,263	5,30	0,305	6,15
Пул із сироваткою 2	19,034	0,519	2,73	0,608	3,19	0,799	4,20
Пул із сироваткою 3	199,870	3,905	1,95	4,195	2,10	5,731	2,87
Контроль 1	9,899	0,312	3,15	0,267	2,70	0,411	4,15
Контроль 2	99,561	2,468	2,48	1,507	1,51	2,892	2,90

Межа холостої проби

Межа холостої проби для тестів на анти-ЦЦП становить 0,500 од/мл(U/mL).

Межа виявлення

Межа виявлення для тестів на анти-ЦЦП становить 0,783 од/мл(U/mL).

Межа кількісної оцінки

Цей показник визначається як концентрація антитіл до анти-ЦЦП IgG, яку можна виміряти з коефіцієнтом варіації між тестами 20 %. Межа кількісної оцінки для тестів на анти-ЦЦП становить 1,00 од/мл(U/mL).

Діапазон вимірювання

0,783–500 од/мл(U/mL) (визначається за межею виявлення та максимумом референсної кривої).

Лінійність

Тест має лінійну залежність в інтервалі 1,00–500 од/мл(U/mL), визначену за методикою, пропонованою в документі EP6-A від Інституту клінічних і лабораторних стандартів. У результаті змішування зразка сироватки, що містить антитіла до анти-ЦЦП IgG у кількості 550 од/мл(U/mL), зі зразком сироватки, що містить антитіла до анти-ЦЦП IgG у кількості 1,00 од/мл(U/mL), було підготовлено дев'ять рівномірно розподілених за рівнем зразків. Середній показник видобування для зразків був у межах 90–110 %.

Аналітична специфічність

Специфічність аналізу визначалася шляхом додавання анти-дсДНК IgG (800 МО/мл (IU/mL)), анти-nRNP/Sm IgG (400 АО/мл (AU/mL)), анти-Sm IgG (400 АО/мл (AU/mL)), анти-SS-A IgG (400 АО/мл (AU/mL)), анти-SS-B IgG (400 АО/мл (AU/mL)), анти-Scl-70 IgG (400 АО/мл (AU/mL)), анти-Jo-1 IgG (400 АО/мл (AU/mL)) та антицентромерів IgG (400 АО/мл (AU/mL)) до двох зразків сироватки, що містили відповідно 5,00 та 18,7 од/мл(U/mL) антитіл до анти-ЦЦП IgG. Факту спотворення результатів не виявлено.

Клінічна чутливість

Клінічна чутливість визначалася на матеріалі 152 зразків пацієнтів із підтвердженим діагнозом ревматоїдного артриту (пацієнти з РА визначались згідно з критеріями Американської колегії ревматологів, ACR). Розрахована клінічна чутливість становить 70,4 %.

Категорія зразків	Анти-ЦЦП (ІХЛА)		
	Кіл-ть	Позитивні	Чутливість у %
Підтверджений РА	152	107	70,4

Клінічна специфічність

Клінічна специфічність визначалась для зразків 327 пацієнтів без РА, група складалась зі 115 пацієнтів з іншими ревматичними або неревматичними захворюваннями (системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини, синдром Сьогрена, системна склеродермія, поліміозит / дерматоміозит, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний тиреоїдит, остеоартрит, реактивний артрит, ниркова недостатність, вірус Епштейна-Барра) та 212 клінічно здорових осіб. Розрахована клінічна специфічність становить 98,2 %.

Категорія зразків	Анти-ЦЦП (ІХЛА)		
	Кіл-ть	Негативні	Специфічність у %
Хвороби (окрім РА)	115	110	95,7
Клінічно здорові	212	211	99,5
Загалом	327	321	98,2

Вплив ендогенних факторів

Речовини, концентрація яких не перевищує вказані нижче значення, не впливають на результат аналізу:

- Білірубін 25 мг/дл (mg/dL)
- Гемоглобін 500 мг/дл (mg/dL)
- Тригліцерид 1500 мг/дл (mg/dL)
- Ревматоїдні фактори 150 МО/мл (IU/mL)
- Людські антимишачі антитіла 40 нг/мл (ng/mL)

ПОСИЛАННЯ

1. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis[J]. Cell 1996;85:307-310.
2. Visser H, Gelinck L B, Kampfraath A H, et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 1996, 55(3): 157-161.
3. Schellekens G A, de Jong B A W, van den Hoogen F H J, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. Journal of Clinical Investigation, 1998, 101(1): 273.
4. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. Journal of Clinical Investigation, 1995, 95(6): 2672.
5. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, et al. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts[J]. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2007, 44(4): 339-363.
6. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum 2000; 43: 155–163.
7. Kawano S, Saigo K, Morinobu A, et al. Metaanalysis: diagnostic accuracy of anti–cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis[J]. Ann Intern Med, 2007, 146: 797-808.

8. Pruijn GJ, Vossenaar ER, Drijfhout JW, et al. Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis[J]. Current Rheumatology Reviews 2005;1(1):1-7.
9. Silveira I G, Burlingame R W, von Mühlen C A, et al. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF[J]. Clinical rheumatology, 2007, 26(11): 1883-1889.
10. Van Venrooij W J, Hazes J M, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis[J]. Neth J Med, 2002, 60(10): 383-388.
11. Zendman A J W, Van Venrooij W J, Pruijn G J M. Use and significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2005, 45(1): 20-25.
12. Vossenaar E R, van Venrooij W J. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis[J]. Clinical and Applied Immunology Reviews, 2004, 4(4): 239-262.
13. Combe B, Landewé R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2007, 66(1): 34-45.
14. Cader M Z, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2011: annrheumdis143560.

Шеньчжень Нью Індастріз Біомедікал Інжинірінг Ко., Лтд.
№23 Джінксіу Еаст Роад, Пінгшан Дістрікт, 518122 Шеньчжень, Китайська Народна Республіка
Тел: +86 755 21536601 Факс: +86 755 28292740

EC REP

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany (Німеччина)
Тел.: +49 40 251 31 75 Факс: +49 40 25 57 26

Уповноважений представник в Україні:
ТОВ «Кратія Медтехніка», вул. Багговутівська, 17-21, 04107, м. Київ, Україна.
Тел.: 0 800 21-52-32 (безоплатно можуть
телефонувати абоненти фіксованого та мобільного телефонного зв'язку з будь-якої точки України).
Електронна пошта: uarep@cratia.ua

ПОЯСНЕННЯ СИМВОЛІВ

	Див. інструкцію з використання		Виробник
8 °C 2 °C	Температурний діапазон (зберігати при температурі 2–8 °C)		Кінцева дата терміну придатності
Σ	Вмісту достатньо для <n> тестів		Бережіть від прямих сонячних променів
	Цим боком догори	EC REP	Уповноважений представник в Європейському союзі
IVD	Медичний виріб для діагностики in vitro	CONTENTS	Склад набору
REF	Номер за каталогом	LOT	Код партії
	Знак відповідності технічним регламентам		

Дата останнього перегляду інструкції із застосування: червень 2020 року.