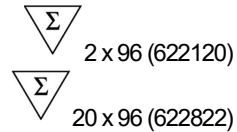


Квітень 2019

Інструкція з використання ELISA QuantiFERON[®]-TB Gold Plus (QFT[®]-Plus)



Версія 1



Для діагностики in vitro

Тест цільної крові на ІФН-γ для визначення реакції на ESAT-6
і пептидні антигени CFP-10



UA.TR.116
622120, 622822



КАЙДЖЕН ГмбХ, вул. КАЙДЖЕН 1, 40724, Хільден,
Німеччина

Уповноважений представник в Україні:

ТОВ «КРАТІЯ МЕДТЕХНІКА», вул. Багговутівська, буд.17-21, м. Київ, 04107,
Україна., Тел.: 0 800 21-52-32, Електронна пошта: uaqep@cratia.ua



R1 1083163UA

Sample to Insight



Зміст

Призначення	5
Короткий виклад і зміст тесту.....	5
Принципи аналізу	8
Час, необхідний для проведення аналізу	10
Компоненти та зберігання	11
Потрібні матеріали, що не входять у комплект	13
Зберігання та обробка зразків	14
Пробірки для забору крові	14
Реагенти набору	14
Відновлені й невикористані реагенти.....	14
Попередження й запобіжні заходи	15
Попередження	15
Запобіжні заходи.....	16
Збір та обробка зразків.....	19
Вказівки з використання	26
Етап 1. Інкубація зразків крові та збір плазми	26
Етап 2. Аналіз ELISA ІФН- γ	27
Розрахунки й інтерпретація результатів тесту	33
Побудова стандартної кривої	33
Контроль якості тесту.....	34
Інтерпретація результатів.....	35
Обмеження.....	37



Робочі характеристики	38
Клінічні дослідження.....	38
Робочі характеристики аналізу.....	45
Технічна інформація.....	51
Невизначені результати.....	51
Проби плазми зі згустками.....	51
Посібник з усунення несправностей.....	52
Список літератури.....	55
Символи	65
Контактна інформація.....	66
Скорочений опис процедури тесту	67
Етап 1. Інкубація зразків крові	67
Етап 2. Аналіз ELISA ІФН-γ.....	68
Суттєві зміни	70
Історія редакцій довідника	70

Призначення

Аналіз QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) – це діагностичний тест *in vitro*, що використовує суміш пептидів, яка імітує протеїни ESAT-6 і CFP-10 для стимуляції клітин цільної гепаринізованої крові. Визначення інтерферону- γ (ІФН- γ) шляхом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) проводять для встановлення *in vitro* відповіді на ці пептидні антигени, що пов'язані з інфекцією *Mycobacterium tuberculosis*.

QFT-Plus – це непрямий тест для визначення інфекції *M. tuberculosis* (зокрема, захворювання) та призначений для використання разом із аналізами для встановлення ризику, рентгенографією та іншими медико-діагностичними дослідженнями.

Короткий виклад і зміст тесту

Туберкульоз – це інфекційне захворювання, спричинене інфікуванням групою мікроорганізмів *M. tuberculosis* (MTB) (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), що зазвичай переносяться повітряно-крапельним шляхом від пацієнтів із респіраторним захворюванням на туберкульоз. Новоінфікований пацієнт може захворіти на туберкульоз протягом кількох тижнів або місяців, але більшість інфікованих людей не мають симптомів захворювання. Латентна форма туберкульозної інфекції (latent tuberculosis infection, LTBI), що є неінфекційним безсимптомним станом, у деяких пацієнтів продовжує зберігатися й може перейти в захворювання на туберкульоз кілька місяців або років потому. Основною задачею діагностування LTBI є прийняття рішення щодо надання медичної допомоги для запобігання захворювання на туберкульоз. До недавнього часу туберкулінова шкірна проба (Tuberculin Skin Test, TST) залишалася єдиним доступним методом для діагностування LTBI. Шкірна чутливість до туберкуліну розвивається впродовж 2–10 тижнів після інфікування.

Проте в деяких інфікованих пацієнтів (включно з тими, у кого імунну функцію пригнічено через низку станів) відсутня реакція на туберкулін. Навпаки, деякі пацієнти з малою ймовірністю інфікування *M. tuberculosis* виявляють чутливість до туберкуліну й мають позитивні результати TST після вакцинації бацилою Кальмета – Герена (Bacille Calmette-Guérin, BCG) або інфікування мікобактеріями, відмінними від комплексу *M. Tuberculosis*, або ж через інші невизначені фактори.

Не слід плутати LTBI із захворюванням на туберкульоз – станом, що підлягає реєстрації і зазвичай вражає легені та нижні дихальні шляхи, але також може вражати й інші системи органів. Захворювання на туберкульоз діагностують на основі даних про перенесені захворювання, фізичних показників, результатів рентгенологічних та мікобактеріологічних досліджень.

QFT-Plus – це тест клітинно-опосередкованої імунної (Cell-Mediated Immune, CMI) відповіді на пептидні антигени, що імітують мікобактеріальні протеїни. Ці протеїни, а саме ESAT-6 і CFP-10, відсутні в усіх штаммах BCG та в більшості нетуберкульозних мікобактерій за винятком *M. kansasii*, *M. szulgai* та *M. marinum* (1). Кров пацієнтів, уражених мікроорганізмами комплексу МТВ, зазвичай містить лімфоцити, що визначають ці й інші мікобактеріальні антигени. Цей процес розпізнавання включає утворення й секрецію цитокіну, ІФН- γ . Виявлення та подальше кількісне визначення ІФН- γ є основою цього тесту.

Антигени, що застосовуються в аналізі QFT-Plus, є сумішшю пептидів, що імітують протеїни ESAT-6 і CFP-10. Численні дослідження демонструють, що ці пептидні антигени стимулюють відповіді протеїнів ІФН- γ у Т-клітинах у пацієнтів, інфікованих мікроорганізмами *M. tuberculosis*, але зазвичай не у тих, що не є інфікованими, мають щеплення від BCG без захворювання або без ризику мати LTBI (1–32). Однак медикаментозне лікування або розлади здоров'я, які погіршують імунну функцію, можуть потенційно послабляти відповідь ІФН- γ .

Пацієнти з певними іншими мікобактеріальними інфекціями також можуть бути чутливими до ESAT-6 і CFP-10, оскільки гени, що кодують ці протеїни, присутні в *M. kansasii*, *M. Szulgai* та *M. marinum* (1, 23). QFT-Plus одночасно є і тестом на LTBI, і корисним допоміжним засобом під час діагностики комплексної інфекції *M. tuberculosis* у хворих пацієнтів. Позитивний результат підтверджує діагноз захворювання на туберкульоз, але його також може спричиняти інфікування іншими мікобактеріями (наприклад, *M. kansasii*). Для підтвердження або спростування діагнозу захворювання на туберкульоз потрібні також інші медико-діагностичні дослідження.

Аналіз QFT-Plus містить дві окремі пробірки з антигенами ТВ: пробірка з антигеном ТВ 1 (ТВ1) і пробірка з антигеном ТВ 2 (ТВ2). Обидві пробірки містять пептидні антигени, що входять до комплексно асоційованих антигенів МТВ, ESAT-6 і CFP-10. У той час як пробірка ТВ1 містить пептиди від ESAT-6 і CFP-10, призначені для виклику реакції СМІ від лімфоцитів Т-хелперів CD4⁺, пробірки ТВ2 містять додатковий набір пептидів, призначених для визначення відповідей СМІ від цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8⁺. Під час природного перебігу інфекції МТВ Т-клітини CD4⁺ відіграють вирішальну роль в імунологічному контролі шляхом секреції цитокіну ІФН- γ . Сучасні свідчення підтверджують роль участі Т-клітин CD8⁺ у захисті організму від МТВ шляхом утворення ІФН- γ та інших розчинних факторів, які активують макрофаги для пригнічення росту МТВ, вбивають інфіковані клітини або безпосередньо викликають лізис міжклітинної МТВ (33–35). МТВ-специфічні клітини CD8⁺ виявлено в пацієнтів із LTBI та з захворюванням на туберкульоз в активній фазі, у разі яких часто можна виявити ІФН- γ , що утворюється клітинами CD8⁺ (36–38). Крім того, вважається, що специфічні щодо ESAT-6 і CFP-10 Т-лімфоцити CD8⁺ можна частіше виявити в пацієнтів із захворюванням на туберкульоз в активній фазі, ніж із LTBI, та їх присутність може бути пов'язана з нещодавнім контактом із джерелом інфекції МТВ (39–41). До того ж МТВ-специфічні Т-клітини CD8⁺, що виробляють ІФН- γ , також було виявлено в пацієнтів із активною формою туберкульозу та ВІЛ-інфекцією (42, 43) та в дітей молодшого віку із захворюванням на туберкульоз (44).

Принципи аналізу

Для аналізу QFT-Plus використовують спеціалізовані пробірки для забору крові, у які збирають зразки цільної крові. Інкубація зразків крові виконується в пробірках протягом періоду 16–24 годин, після чого збирають плазму й тестують її на наявність ІФН- γ , який виробляється у відповідь на пептидні антигени.

Тест QFT-Plus виконують у два етапи. Спочатку цільну кров збирають у кожен з пробірок для забору крові QFT-Plus, зокрема в пробірку з нульовим зразком, пробірку TB1, пробірку TB2 й пробірку з мітогеном. Також кров можна зібрати в одну звичайну пробірку для забору крові, що містить гепарин літію або гепарин натрію як антикоагулянт, і після цього перенести в пробірки QFT-Plus.

Пробірка з мітогеном використовується в тесті QFT-Plus як позитивний контрольний зразок. Це може бути особливо важливо, якщо є сумніви щодо імунного статусу пацієнта. Також пробірка з мітогеном слугує як контрольний зразок для правильної обробки й інкубації зразків крові.

Пробірки QFT-Plus струшують, щоб змішати антиген зі зразками крові, й інкубують за температури 37 °C якомога швидше протягом 16 годин після забору крові. Після періоду інкубації, що триває 16–24 годин, пробірки піддають центрифугуванню, видаляють плазму й вимірюють кількість ІФН- γ (МО/мл) за допомогою ELISA. Аналіз ELISA QFT-Plus використовує як стандарт рекомбінантний ІФН- γ людини, який було проаналізовано в порівнянні з еталонним препаратом ІФН- γ (шифр NIH: Gxg01-902-535). Результати для тестованої проби наведено в міжнародних одиницях на мілілітр (МО/мл) відносно стандартної кривої, побудованої за допомогою аналітичних розчинів стандарту, що міститься в наборі.

Відомо, що гетерофільні антитіла (наприклад, людські антитіла до антигенів мишей) у сироватці або плазмі крові певних пацієнтів можуть впливати на перебіг імунологічних аналізів. Вплив гетерофільних антитіл під час проведення аналізу ELISA QFT-Plus зведено до мінімуму додаванням звичайної мишачої сироватки крові до зеленого розчинника та використанням фрагментів моноклональних антитіл F(ab')₂ як іммобілізованого антитіла ІФН- γ , нанесеного на лунки мікропланшетів.

Результат аналізу QFT-Plus вважається позитивним щодо відповіді ІФН- γ , якщо значення для пробірок з антигеном ТВ значно перевищують значення ІФН- γ (МО/мл) для нульового зразка. Проба плазми в пробірці з мітогеном грає роль позитивного контрольного зразка на ІФН- γ для всіх зразків, що тестуються. Слабка реакція на мітоген (< 0,5 МО/мл) свідчить про невизначений результат, якщо проба крові також має негативну відповідь на антигени ТВ. Така ситуація може виникнути в разі нестачі лімфоцитів, їхньої зниженої активності через неправильну обробку зразків, неправильне заповнення / перемішування пробірки з мітогеном або нездатність лімфоцитів пацієнта виробляти ІФН- γ . Підвищений рівень ІФН- γ у нульовому зразку може проявитися в разі наявності гетерофільних антитіл або внутрішньої секреції ІФН- γ . Пробірка з нульовим зразком робить поправку на фон (наприклад, підвищений рівень ІФН- γ , що циркулює, або наявність гетерофільних антитіл). Значення рівня ІФН- γ у пробірці з нульовим зразком віднімають від значення рівня ІФН- γ для пробірок з антигеном ТВ та мітогеном.

Час, необхідний для проведення аналізу

Нижче зазначено розрахований час, необхідний для проведення аналізу ELISA QFT-Plus; також наведено час тестування декількох проб для пакетної обробки.

Інкубація пробірок для зразків крові при 37 °С 16–24 год

ELISA Приблизно 3 год для одного планшета ELISA
(22 пацієнти)
< 1 год роботи
Додати 10–15 хв на кожний додатковий планшет

Компоненти та зберігання

Пробірки для забору крові*	200 пробірок	Упаковка для одного пацієнта	Упаковка дозатора	200 пробірок HA	Упаковка HA для одного пацієнта	Упаковка дозатора HA
Номер за каталогом	622526	622222	622423	623526	623222	623423
Кількість тестів на упаковку	50	10	25	50	10	25
Пробірка QuantiFERON з нульовим зразком (сіра кришка, біле кільце)	Нульовий зразок	50 пробірок	10 пробірок	25 пробірок		
Пробірка QuantiFERON TB1 (зелена кришка, біле кільце)	TB1	50 пробірок	10 пробірок	25 пробірок		
Пробірка QuantiFERON TB2 (жовта кришка, біле кільце)	TB2	50 пробірок	10 пробірок	25 пробірок		
Пробірка QuantiFERON з мітогеном (фіолетова кришка, біле кільце)	Мітоген	50 пробірок	10 пробірок	25 пробірок		
Пробірка QuantiFERON з нульовим зразком HA (сіра кришка, жовте кільце)	Нульовий зразок HA				50 пробірок	10 пробірок 25 пробірок
Пробірка QuantiFERON TB1 HA (зелена кришка, жовте кільце)	TB1 HA				50 пробірок	10 пробірок 25 пробірок
Пробірка QuantiFERON TB2 HA (жовта кришка, біле кільце)	TB2 HA				50 пробірок	10 пробірок 25 пробірок
Пробірка QuantiFERON з мітогеном HA (фіолетова кришка, жовте кільце)	Мітоген HA				50 пробірок	10 пробірок 25 пробірок
Інструкція з використання пробірок для забору крові QFT-Plus		1	1	1	1	1

* Деякі конфігурації продукту можуть не постачатися в певних країнах. Для отримання докладніших відомостей щодо доступних для замовлення конфігурацій звертайтеся до відділу обслуговування клієнтів компанії QIAGEN (детальні відомості див. на сайті www.qiagen.com).

Компоненти аналізу ELISA†	Набір із 2 планшетами ELISA	Упаковка для метрологічної лабораторії
Номер за каталогом	622120	622822
Стрипи мікропланшета (12 x 8 лунок), вкриті мишачими моноклональними антитілами до ІФН-γ людини	Стрипи мікропланшета 2 x 96 лунок	Стрипи мікропланшета 20 x 96 лунок
Стандарт ІФН-γ, ліофілізований (містить рекомбінантний ІФН-γ людини, бичачий казеїн, тімеросал 0,01 % (маса/об'єм))	1 флакон (8 МО/мл після відновлення)	10 флаконів (8 МО/мл після відновлення)
Зелений розчинник (містить бичачий казеїн, звичайну мишачу сироватку крові, тімеросал 0,01 % (маса/об'єм))	1 x 30 мл	10 x 30 мл
Концентрований кон'югат 100x, ліофілізований (мишачі антитіла до ІФН-γ людини з HRP (пероксидаза хрому), містить тімеросал 0,01 % (маса/об'єм))	1 x 0,3 мл (після відновлення)	10 x 0,3 мл (після відновлення)
Концентрований промивний буферний розчин 20x (рН 7,2, містить 0,05 % (об.) ProClin® 300)	1 x 100 мл	10 x 100 мл
Розчин ферментного субстрату (містить H ₂ O ₂ , 3,3', 5,5'-тетраметилбензидин)	1 x 30 мл	10 x 30 мл
Стоп-розчин для ферментного субстрату (містить 0,5 M H ₂ SO ₄)	1 x 15 мл	10 x 15 мл
Інструкція з використання ELISA QFT-Plus	1	1

† Заяви про небезпеку й запобіжні заходи див. на стор. 16.

Потрібні матеріали, що не входять у комплект

- Інкубатор, $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}^*$. Не потребує CO_2 .
- Відкалібровані піпетки змінного об'єму* 10–1000 мкл з одноразовими наконечниками.
- Відкалібрована багатоканальна піпетка змінного об'єму* 50–100 мкл з одноразовими наконечниками.
- Кришка планшета.
- Шейкер для мікропланшетів*.
- Деіонізована або дистильована вода, 2 л.
- Пристрій для промивання мікропланшетів (рекомендовано використання автоматизованого пристрою для промивання).
- Пристрій для зчитування мікропланшетів* у комплекті з фільтром 450 нм та еталонним фільтром від 620 нм до 650 нм.

* Необхідно забезпечити регулярне проведення перевірок і калібрування всіх приладів відповідно до рекомендацій виробника.

Зберігання та обробка зразків

Пробірки для забору крові

- Пробірки для забору крові потрібно зберігати за температури від 4 °C до 25 °C.

Реагенти набору

- Реагенти набору потрібно зберігати за температури від 2 °C до 8 °C.
- Розчин ферментного субстрату необхідно тримати в місці, захищеному від прямого сонячного світла.

Відновлені й невикористані реагенти

Інструкції щодо відновлення реагентів див. на стор. 28.

- Стандарт набору після відновлення можна зберігати протягом щонайбільше 3 місяців за температури від 2 до 8 °C.

Зазначте дату відновлення стандарту набору.

- Після відновлення невикористаний концентрований кон'югат 100x необхідно повернути в місце зберігання за температури 2–8 °C та використати протягом 3 місяців.

Занотуйте дату відновлення кон'югату.

- Кон'югат робочої концентрації можна використовувати протягом 6 годин після приготування.
- Промивний буферний розчин робочої концентрації можна зберігати за кімнатної температури щонайдовше 2 тижні.

Попередження й запобіжні заходи

Лише для діагностики in vitro.

Попередження

- Негативний результат аналізу QFT-Plus не виключає можливості інфікування *M. tuberculosis* або захворювання на туберкульоз: хибнонегативні результати можуть бути спричинені певною стадією розвитку інфекції (наприклад, зразки було отримано перед розвитком клітинної імунної реакції), коморбідним станом, що впливає на імунні функції, неправильним поводженням із пробірками для забору крові після проведення венепункції, неправильним виконанням аналізу або іншими імунологічними змінними факторами.
- Позитивний результат аналізу QFT-Plus не повинен бути єдиною або остаточною підставою для визначення інфікування *M. tuberculosis*. Неправильне виконання аналізу може призвести до хибнонегативних результатів.
- Після отримання позитивного результату аналізу QFT-Plus необхідно подальше медичне та діагностичне дослідження для оцінювання захворювання на туберкульоз в активній фазі (наприклад, мазок на наявність кислостійких бактерій (AFB) та вирощування в поживному середовищі, рентгенографія легень).
- Хоча ESAT-6 і CFP-10 відсутні в усіх штаммах BCG та в більшості відомих нетуберкульозних мікобактерій, можливо, позитивний результат аналізу QFT-Plus може бути спричинений інфікуванням *M. kansasii*, *M. szulgai* або *M. marinum*. Якщо існує підозра на наявність цих інфекцій, необхідно провести альтернативні тести.

Запобіжні заходи

Під час роботи з хімічними речовинами необхідно носити лабораторний халат, одноразові рукавички та захисні окуляри. Для отримання детальнішої інформації див. відповідні паспорти безпеки матеріалів. Вони доступні в Інтернеті в зручному та компактному форматі PDF на сайті www.qiagen.com/safety, де ви можете знайти, переглянути та роздрукувати паспорт для кожного комплекту та компонента QIAGEN.



ЗАСТЕРЕЖЕННЯ. Усі зібрані зразки крові й плазми пацієнтів необхідно вважати потенційно інфекційними. Ознайомтеся з відповідними рекомендаціями стосовно поводження зі зразками крові та продуктами на основі крові. Утилізуйте проби та матеріали, що мали контакт із кров'ю або продуктами на основі крові, відповідно до федеральних, державних та місцевих нормативних вимог.

Наведені далі заяви про небезпеку й запобіжні заходи стосуються компонентів набору реагентів QuantiFERON®-TB Gold Plus.

Заяви про небезпеку



Стоп-розчин для ферментного субстрату QuantiFERON

Містить сульфатну кислоту. Попередження. Може викликати корозію металів. Викликає подразнення шкіри. Призводить до серйозного подразнення очей. Одягайте захисні рукавички, захисний одяг, засоби захисту очей і обличчя.

Розчин ферментного субстрату QuantiFERON

Попередження. Викликає легке подразнення шкіри. Одягайте захисні рукавички, захисний одяг, засоби захисту очей і обличчя.



Зелений розчинник QuantiFERON

Містить тринатрій-5-гідроксі-1-(4-сульфофеніл)-4-(4-сульфофенілазо) піразол-3-карбоксилат. Містить тартазин. Попередження. Може викликати алергічну шкірну реакцію. Одягайте захисні рукавички, захисний одяг, засоби захисту очей і обличчя.

Концентрований промивний буферний розчин 20x, QuantiFERON

Містить суміш 5-хлоро-2-метил-4-ізотіазолін-3-он та 2-метил-2Н-ізотіазол-3-он (3 : 1). Шкідливий для морської флори та фауни з довготривалими наслідками. Уникайте викиду в навколишнє середовище.

Заяви про запобіжні заходи

Перед використанням отримайте спеціальні інструкції. Одягайте захисні рукавички, захисний одяг, засоби захисту очей і обличчя. **У РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ НА ШКІРУ** (або волосся) негайно видаліть / зніміть увесь забруднений одяг. Промийте шкіру водою або прийміть душ. **У РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ В ОЧІ** обережно промийте водою протягом кількох хвилин. Зніміть контактні лінзи (за наявності), якщо це легко зробити. Продовжуйте промивання. У випадку впливу або контакту: зверніться до лікаря для отримання медичної консультації / допомоги. Негайно зверніться в ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГІЇ або до лікаря. У разі появи подразнення шкіри або висипання зверніться до лікаря для отримання медичної консультації / допомоги. Зніміть забруднений одяг і виперіть перед наступним використанням. Зберігайте в замкнутій на замок шафі. Утилізуйте вміст / тару на сертифікованому підприємстві з переробки відходів.

Додаткова інформація

Паспорти безпеки: www.qiagen.com/safety

- Недотримання вказівок, наведених у *Інструкції з використання набору реагентів QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) 2 плашки ELISA*, може призвести до отримання хибних результатів. Уважно ознайомтеся з інструкціями перед початком використання.
- Не застосовуйте набір, якщо будь-який із флаконів має ознаки пошкодження або протікання до початку використання.
- **Важлива інформація.** Огляньте флакони перед використанням. Не використовуйте флакони з кон'югатом або зі стандартом ІФН-γ, що мають ознаки пошкодження, або якщо було порушено цілісність гумової пломби. Не працюйте з розбитими флаконами. Дотримуйтеся відповідних заходів безпеки щодо безпечної утилізації флаконів. Рекомендація. Для відкривання флаконів із кон'югатом або зі стандартом ІФН-γ використовуйте щипці для розтискання, щоб зменшити ризик поранення металевими обтискними кришками.
- Не змішуйте та не використовуйте стрипи мікропланшетів, стандарт ІФН-γ, зелений розчинник і концентрований кон'югат 100x з різних партій наборів QFT-Plus. Інші реагенти (концентрований промивний буферний розчин 20x, розчин ферментного субстрату й стоп-розчин для ферментного субстрату) можуть бути взаємозамінні між наборами за умови, що строк придатності реагентів не вийшов і дані щодо партії записано.
- Утилізуйте невикористані реагенти та біологічні проби відповідно до місцевих, державних і федеральних нормативних вимог.
- Не використовуйте пробірки для забору крові QFT-Plus і набір ELISA після закінчення строку придатності.
- Завжди суворо дотримуйтеся стандартних лабораторних процедур.
- Переконайтеся, що лабораторне обладнання відкалібровано / схвалено для використання.

Збір та обробка зразків

Під час проведення QFT Plus застосовуються такі пробірки для забору крові:

1. Пробірки Quantiferon з нульовим зразком (сіра кришка, біле кільце).
2. Пробірки QuantiFERON TB1 (зелена кришка, біле кільце).
3. Пробірки QuantiFERON TB2 (жовта кришка, біле кільце).
4. Пробірки QuantiFERON з мітогеном (фіолетова кришка, біле кільце).
5. Пробірки QuantiFERON HA з нульовим зразком (сіра кришка, жовте кільце).
6. Пробірки QuantiFERON HA TB1 (зелена кришка, жовте кільце).
7. Пробірки QuantiFERON HA TB2 (жовта кришка, жовте кільце).
8. Пробірки QuantiFERON HA з мітогеном (фіолетова кришка, жовте кільце).

Антигени на внутрішніх стінках пробірок для забору крові перебувають у висушеному стані, тому ретельне перемішування вмісту пробірок зі зразками крові має вирішальне значення. Якщо зразки крові зібрано безпосередньо в пробірки QFT-Plus, то пробірки QFT-Plus необхідно зберігати та транспортувати за кімнатної температури (22 ± 5 °C) та перенести в інкубатор з температурою 37 °C якомога швидше протягом 16 годин після взяття зразків. Також кров можна зібрати в одну пробірку для забору крові, що містить гепарин літію або гепарин натрію як антикоагулянт для зберігання перед перенесенням у пробірки QFT-Plus та інкубацією. Зразки кров, зібрані в пробірку, що містить гепарин літію або гепарин натрію, можна зберігати за кімнатної температури (17–25 °C) щонайдовше 16 годин, після чого їх потрібно перенести в пробірки QFT-Plus. Зразки крові в пробірці з гепарином літію або гепарином натрію можна також зберігати за температури 2–8 °C щонайбільше 48 годин перед перенесенням у пробірки QFT-Plus. Див. розділ «Збір зразків крові в окрему пробірку з гепарином літію або гепарином натрію та подальше перенесення у пробірки для забору крові QFT-Plus».

Забір безпосередньо в пробірки для забору крові QFT-Plus

1. Наклейте відповідні етикетки на пробірки.

Переконайтеся, що після зняття кришки кожну пробірку (нульовий зразок, ТВ1, ТВ2 та мітоген) можна ідентифікувати за її етикеткою або за іншими ознаками.

Рекомендовано занотувати час і дату забору крові.

2. Зберіть 1 мл крові у кожного пацієнта шляхом венепункції безпосередньо в кожну з пробірок для забору крові QFT-Plus. Цю процедуру має виконувати кваліфікований флеботоміст.

Важлива примітка. Під час заповнення зразками крові пробірки повинні мати температуру в діапазоні 17–25 °С.

Стандартні пробірки для забору крові QFT-Plus можна використовувати на висоті до 810 м над рівнем моря. Пробірки для забору крові QFT-Plus на великій висоті можна використовувати на висоті в діапазоні 1020–1875 м над рівнем моря.

Оскільки пробірки з об'ємом 1 мл заповнюються кров'ю відносно повільно, не від'єднуйте голку від пробірки ще протягом 2–3 секунд після того, як вам здалося, що заповнення пробірки завершено. Це забезпечить заповнення до правильного об'єму.

- Чорна позначка на стінці пробірки відповідає затвердженому діапазону від 0,8 до 1,2 мл. Якщо рівень крові в будь-якій пробірці буде за межами індикаторної позначки, необхідно взяти нову пробу крові. Заповнення пробірок об'ємом, більшим або меншим за діапазон від 0,8 до 1,2 мл, може призвести до неправильних результатів.
- Якщо для забору крові використовується голка «метелик», слід використовувати «промивну» пробірку, щоб забезпечити заповнення кров'ю трубки до застосування пробірки QFT-Plus.
- У разі використання пробірок для забору крові QFT-Plus на висоті більше 810 метрів або в разі невеликого об'єму забору крові можна взяти зразки крові за допомогою шприца та негайно перенести по 1 мл крові в кожну з 4 пробірок.

З міркувань безпеки це найкраще зробити, знявши голку зі шприца з дотриманням відповідних заходів безпеки, знявши кришки з 4 пробірок QFT-Plus та додавши в кожную з них 1 мл крові (до центра чорної позначки на етикетці на стінці пробірки). Щільно закрийте пробірки кришками та перемішайте вміст, як описано нижче. Переконайтеся, що після зняття кришки кожную пробірку (нульовий зразок, ТВ1, ТВ2 й мітоген) можна ідентифікувати за її етикеткою або за іншими ознаками.

3. Відразу після заповнення пробірок струсіть їх по десять (10) разів із достатньою силою для того, щоб уся їхня внутрішня поверхня вкрилася шаром крові. Це призведе до розчинення антигенів на стінках пробірок.

Важлива примітка. Під час струшування температура пробірок має бути в діапазоні 17–25 °С. Занадто активне струшування пробірок може спричинити розпад гелю, що призведе до помилкових результатів.

4. Після наклеювання етикеток, заповнення та струшування пробірки необхідно перенести в інкубатор із температурою 37 ± 1 °С якомога швидше і не пізніше, ніж через 16 годин після взяття зразків. Перед інкубацією зберігайте та транспортуйте пробірки за кімнатної температури (22 ± 5 °С). Якщо пробірки QFT-Plus не було інкубовано за температури 37 °С безпосередньо після забору крові та струшування, перед інкубацією при 37 °С переверніть пробірки 10 разів для перемішування їхнього вмісту.
5. Інкубуйте пробірки QFT-Plus у вертикальному положенні за температури 37 ± 1 °С протягом 16–24 год. Інкубатор не потребує CO₂ та зволоження.

Збір зразків крові в окрему пробірку з гепарином літію або гепарином натрію та подальше перенесення у пробірки для забору крові QFT-Plus

1. Зразок крові можна зібрати в одну звичайну пробірку для забору крові, що містить гепарин літію або гепарин натрію як антикоагулянт, і після цього перенести в пробірки для забору крові QFT-Plus. Як антикоагулянт крові можна

використовувати лише гепарин літію або натрію, оскільки інші антикоагулянти впливають на результати аналізу. Наклейте відповідні етикетки на пробірки.

Рекомендовано вказувати на етикетці пробірки час і дату забору крові.

Важлива інформація. Під час забору крові пробірки мають бути кімнатної температури (17–25 °C).

2. Заповніть пробірку для забору крові з гепарином літію або натрію (мінімальний об'єм 5 мл) та обережно перемішайте її вміст, перевернувши декілька разів для розчинення гепарину. Цю процедуру має виконувати кваліфікований флеботоміст.
3. Витримайте з дотриманням часу та температури для пробірок із гепарином літію або гепарином натрію перед перенесенням у пробірки для забору крові QFT-Plus та інкубацію (див. рис. 1–3 щодо варіантів забору крові).

Варіант 1. Зберігання й обробка пробірок із гепарином літію або натрію за кімнатної температури. Зразки крові, зібрані в пробірки з гепарином літію або натрію, мають зберігатися за кімнатної температури (22 ± 5 °C) не довше 16 годин від моменту забору до перенесення в пробірки для забору крові QFT-Plus та подальшої інкубації.

Варіант 2. Зберігання й обробка охолоджених пробірок із гепарином літію або натрію.

Важлива інформація. Необхідно дотримуватися порядку виконання етапів процедури від а) до d).

- a. Кров, зібрану в пробірку з гепарином літію або натрію, можна зберігати за кімнатної температури (17–25 °C) до 3 годин після забору крові.
- b. Кров, зібрану в пробірку з гепарином літію або натрію, можна зберігати охолодженою (2–8 °C) до 48 годин.
- c. Перед перенесенням зразків крові в пробірки для забору крові QFT-Plus температуру охолоджених пробірок з гепарином літію або натрію необхідно довести до кімнатної температури (17–25 °C).

- d. Пробірки для забору крові QFT-Plus, у які додали аліквоти, необхідно помістити в інкубатор із температурою 37 °С протягом 2 годин після перенесення зразків крові.

Якщо пробірки для забору крові QFT-Plus не було інкубовано за температури 37 °С безпосередньо після перенесення зразків до пробірок для забору крові QFT-Plus і струшування, то перед інкубацією при 37 °С переверніть їх 10 разів для перемішування їхнього вмісту. Загальний час від забору крові до інкубації пробірок для забору крові QFT-Plus не повинен перевищувати 53 години.

4. Перенесення зразків крові з пробірки з гепарином літію або натрію до пробірок для забору крові QFT-Plus.
 - a. Наклейте на кожну пробірку для забору крові QFT-Plus відповідну етикетку.

Переконайтеся, що після зняття кришки кожну пробірку (нульовий зразок, TB1, TB2 й мітоген) можна ідентифікувати за її етикеткою або за іншими ознаками. Рекомендовано переносити записані відомості про час та дату забору крові з пробірок з гепарином літію або натрію на пробірки для забору крові QFT-Plus.
 - b. Проби необхідно рівномірно перемішати, обережно перевертаючи пробірку безпосередньо перед перенесенням вмісту в пробірки для забору крові QFT-Plus.
 - c. Перенесення необхідно робити в асептичних умовах (із дотриманням відповідних заходів безпеки), знявши кришки з 4 пробірок для забору крові QFT-Plus та додавши в кожну з них 1 мл крові. Щільно закрийте пробірки кришками та перемішайте їхній вміст, як описано нижче. Переконайтеся, що після зняття кришки кожну пробірку (нульовий зразок, TB1, TB2 й мітоген) можна ідентифікувати за її етикеткою або за іншими ознаками.
5. Перемішайте вміст пробірок. Відразу після заповнення пробірок для забору крові QFT-Plus струсіть їх по десять (10) разів із достатньою силою для того, щоб уся їхня внутрішня поверхня вкрилася шаром крові. Це призведе до розчинення антигенів на стінках пробірок.

Занадто активне струшування пробірок може спричинити розпад гелю, що призведе до помилкових результатів.

- Після наклеювання етикеток, заповнення та струшування пробірки необхідно перенести в інкубатор із температурою $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 2 годин. Якщо пробірки для забору крові QFT-Plus не було інкубовано за температури 37°C безпосередньо після забору крові та струшування, перед інкубацією при 37°C переверніть пробірки 10 разів (10x) для перемішування їхнього вмісту (щодо варіантів забору крові див. рис. 1–3 на наступній сторінці).
- Інкубуйте пробірки для забору крові QFT-Plus у ВЕРТИКАЛЬНОМУ положенні за температури $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 16–24 год. Інкубатор не потребує CO_2 та зволоження.

Заповніть пробірки для забору крові QFT-Plus та витримайте за кімнатної температури.

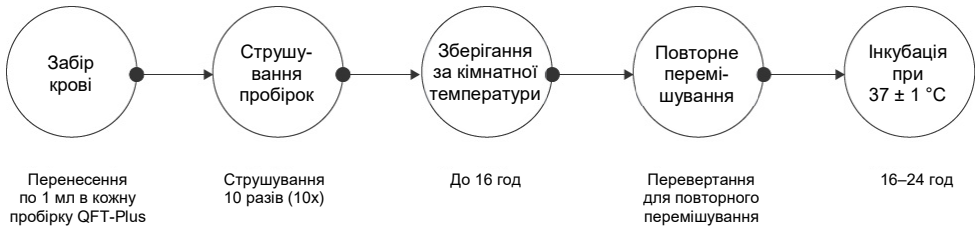


Рис. 1. Варіант забору крові: безпосереднє взяття крові в пробірки для забору крові QFT-Plus та витримування за кімнатної температури.

Загальний час від забору крові в пробірки для забору крові QFT-Plus до інкубації при 37°C не повинен перевищувати 16 годин.

Забір крові в пробірки з гепарином літію або натрію та витримування за кімнатної температури.



Рис. 2. Варіант забору крові: забір крові в пробірці з гепарином літію або натрію та витримувannya за кімнатної температури.

Загальний час від забору крові в пробірці з гепарином літію або натрію до інкубації при 37 °С не повинен перевищувати 16 годин.

Забір крові в пробірці з гепарином літію або натрію та витримувannya за температури 2–8 °С.

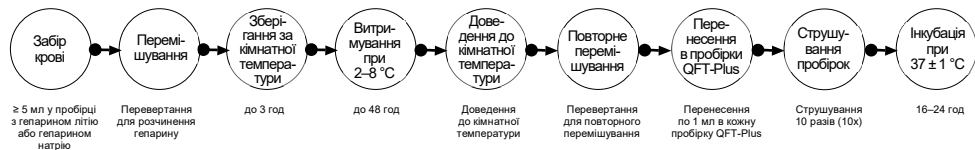


Рис. 3. Варіант забору крові: забір крові в пробірці з гепарином літію або натрію та витримувannya за температури 2–8 °С.

Загальний час від забору крові в пробірці з гепарином літію або натрію до інкубації при 37 °С не повинен перевищувати 53 годин.

Вказівки з використання

Етап 1. Інкубація зразків крові та збір плазми

Матеріали в комплекті

- Пробірки для забору крові QFT-Plus (див. розділ 3)

Потрібні матеріали (що не входять у комплект)

- Див. розділ 3.

Процедура

1. Якщо зразки крові не інкубовано відразу після забору, необхідно перемішати вміст пробірок, перевернувши їх 10 разів, безпосередньо перед інкубацією.
2. Інкубуйте пробірки у ВЕРТИКАЛЬНОМУ положенні за температури 37 ± 1 °C протягом 16–24 год. Інкубатор не потребує CO₂ та зволоження.
3. Після інкубації за температури 37 °C та перед центрифугуванням пробірки для забору крові можна зберігати за температури від 4 до 27 °C до 3 днів.
4. Після інкубації пробірок при 37 °C для полегшення збору плазми проводять центрифугування протягом 15 хвилин при відносному прискоренні центрифуги 2000–3000 (g). Гелева пробка відділятиме клітини від плазми. Якщо цього не сталося, необхідно повторити центрифугування пробірок.
Збирати плазму можна й без центрифугування, однак у такому разі необхідна особлива обережність, щоб видалити плазму, не зачепивши клітини.
5. Збирати проби плазми можна лише за допомогою піпетки.

Важлива примітка. Після центрифугування уникайте переміщення піпетки вниз і вгору та жодним чином не перемішуйте плазму перед збором. Будьте обережні, щоб не зачепити матеріал на поверхні гелю.

Проби плазми можна завантажувати безпосередньо із пробірок для забору крові після центрифугування на планшет ELISA QFT-Plus, у тому числі в разі використання автоматизованих робочих станцій ELISA.

Проби плазми можна зберігати до 28 діб за температури 2–8 °C або, в разі збору, за температури нижче –20 °C впродовж більш тривалого періоду.

Щоб отримати відповідні проби для тесту, зберіть принаймні 150 мкл плазми.

Етап 2. Аналіз ELISA ІФН-γ

Матеріали в комплекті

- Набір ELISA QFT-Plus (див. розділ 3)

Потрібні матеріали, що не входять у комплект

- Див. розділ 3.

Процедура

- Усі проби плазми та реагенти, за винятком концентрованого кон'югату 100x, перед використанням необхідно довести до кімнатної температури (22 ± 5 °C). Залиште їх принаймні на 60 хвилин для доведення до цієї температури.**
- Видаліть з рамки зайві стрипи, повторно запакуйте в герметичний мішечок із фольги та поверніть у холодильник для зберігання до наступного разу.**
Залиште принаймні 1 стрип для стандартів QFT-Plus й достатню кількість стрипів відповідно до кількості пацієнтів, для яких виконується тестування (див. Рис. 5). Після використання залиште рамку для застосування разом із рештою стрипів.

3. Відновіть стандарт ІФН-γ а допомогою об'єму дистильованої або деіонізованої води, зазначеного на етикетці флакона. Обережно перемішайте для мінімізації піноутворення та забезпечте повне розчинення. Відновлення стандарту до зазначеного об'єму призведе до утворення розчину з концентрацією 8,0 МО/мл.

Важлива примітка. Об'єм після відновлення стандарту набору може відрізнятись залежно від партії.

Використовуйте відновлений стандарт набору для отримання серії розведень ІФН-γ в зеленому розчиннику (Green Diluent, GD): розведення 1 до 2, після чого – розведення 1 до 4 (див. Рис. 4). S1 (стандарт 1) містить 4,0 МО/мл, S2 (стандарт 2) – 1,0 МО/мл, S3 (стандарт 3) – 0,25 МО/мл, і S4 (стандарт 4) – 0 МО/мл (лише GD). Для стандартів необхідно виконувати принаймні два паралельні аналізи. Для кожного сеансу аналізу ELISA приготуйте свіже розведення стандартів набору.

Рекомендована процедура для двох паралельних аналізів стандартів

Наклейте етикетки на 4 пробірки: «S1», «S2», «S3», «S4».

Додайте **150 мкл** GD до S1, S2, S3, S4.

Додайте **150 мкл** стандарту набору до S1 та ретельно перемішайте.

Перенесіть **50 мкл** з S1 до S2 та ретельно перемішайте.

Перенесіть **50 мкл** з S2 до S3 та ретельно перемішайте.

Сам лише GD слугує нульовим стандартом (S4).

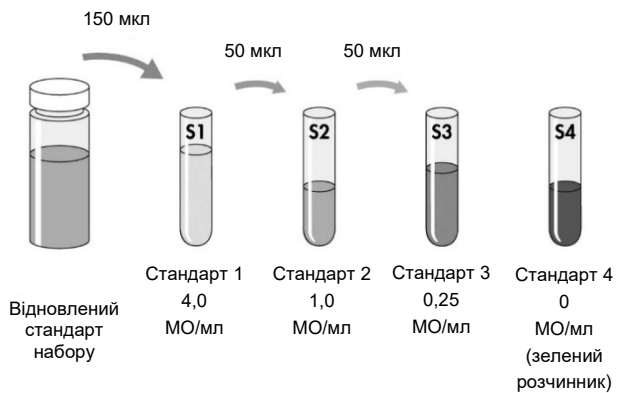


Рис. 4. Приготування розчину для стандартної кривої.

4. Відновіть ліофілізований концентрований кон'югат 100x за допомогою 0,3 мл деіонізованої або дистильованої води. Обережно перемішайте для мінімального піноутворення та забезпечте повне розчинення кон'югату.

Кон'югат робочої концентрації готують шляхом розведення в зеленому розчиннику необхідної кількості відновленого концентрованого кон'югату 100x (Таблиця 1. Приготування кон'югату). Відразу після використання поверніть невикористаний концентрований кон'югат 100x в місце зберігання з температурою 2–8 °С. Використовуйте лише зелений розчинник.

Таблиця 1. Приготування кон'югату

Кількість стрипів	Об'єм концентрованого кон'югату 100x	Об'єм зеленого розчинника
2	10 мкл	1,0 мл
3	15 мкл	1,5 мл
4	20 мкл	2,0 мл
5	25 мкл	2,5 мл
6	30 мкл	3,0 мл
7	35 мкл	3,5 мл
8	40 мкл	4,0 мл
9	45 мкл	4,5 мл
10	50 мкл	5,0 мл
11	55 мкл	5,5 мл
12	60 мкл	6,0 мл

5. Проби плазми, зібрані з пробірок для забору крові, які в подальшому зберігалися (охолодженими або замороженими), перемішайте перед додаванням у лунку ELISA.

Важлива примітка. Якщо проби плазми потрібно додавати безпосередньо з пробірок QFT-Plus після центрифугування, слід уникати будь-якого перемішування. Будьте обережні, щоб не зачепити матеріал на поверхні гелю.

6. Додайте 50 мкл щойно приготованого кон'югату робочої концентрації у відповідні лунки ELISA за допомогою багатоканальної піпетки.

7. Додайте 50 мкл тестових проб плазми у відповідні лунки за допомогою багатоканальної піпетки (див. рекомендовану схему планшетів на Рис. 5). Насамкінець додайте 50 мкл кожного зі стандартів від 1 до 4.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1 N	3 N	5 N	7 N	9 N	S1	S1	13 N	15 N	17 N	19 N	21 N
B	1 TB1	3 TB1	5 TB1	7 TB1	9 TB1	S2	S2	13 TB1	15 TB1	17 TB1	19 TB1	21 TB1
C	1 TB2	3 TB2	5 TB2	7 TB2	9 TB2	S3	S3	13 TB2	15 TB2	17 TB2	19 TB2	21 TB2
D	1 M	3 M	5 M	7 M	9 M	S4	S4	13 M	15 M	17 M	19 M	21 M
E	2 N	4 N	6 N	8 N	10 N	11 N	12 N	14 N	16 N	18 N	20 N	22 N
F	2 TB1	4 TB1	6 TB1	8 TB1	10 TB1	11 TB1	12 TB1	14 TB1	16 TB1	18 TB1	20 TB1	22 TB1
G	2 TB2	4 TB2	6 TB2	8 TB2	10 TB2	11 TB2	12 TB2	14 TB2	16 TB2	18 TB2	20 TB2	22 TB2
H	2 M	4 M	6 M	8 M	10 M	11 M	12 M	14 M	16 M	18 M	20 M	22 M

Рис. 5. Рекомендована схема розміщення проб (22 тести на планшеті)

S1 (стандарт 1), S2 (стандарт 2), S3 (стандарт 3), S4 (стандарт 4)

1 N (проба 1. Плазма нульового зразка), 1 TB1 (проба 1. Плазма TB1), 1 TB2 (проба 1. Плазма TB2),
1 M (проба 1. Плазма мітогену)

8. Накрийте кожний планшет і ретельно перемішайте кон'югат і проби плазми / стандарти за допомогою шейкера для мікропланшетів протягом 1 хвилини. Уникайте розбризкування.
9. Накрийте кожен планшет та інкубуйте за кімнатної температури ($22 \pm 5^\circ\text{C}$) протягом 120 ± 5 хвилин.
- Уникайте потрапляння прямого сонячного світла на планшети під час інкубації.
10. Під час інкубації розведіть одну частину концентрованого промивного буферного розчину 20x у 19 частинах деіонізованої або дистильованої води й ретельно перемішайте. Концентрований промивний буферний розчин 20x постачається у кількості, достатній для приготування 2 літрів промивного буферного розчину робочої концентрації.

Промийте лунки за допомогою 400 мкл промивного буферного розчину робочої концентрації принаймні 6 разів. Рекомендовано використовувати автоматизований пристрій для промивання.

Для проведення аналізу дуже важливим є ретельне промивання. Переконайтеся, що під час кожного циклу промивання кожен лунку **доверху заповнено** промивним буферним розчином. Рекомендовано, щоб час замочування між циклами становив не менше 5 секунд.

Для знезараження потенційно інфікованого матеріалу слід додати в стічний резервуар стандартний лабораторний дезінфекційний засіб та дотримуватись установлених процедур.

11. **Для видалення залишків промивного буферного розчину постукайте перевернутими планшетами по безворсовому вологопоглинальному рушнику. Додайте 100 мкл розчину ферментного субстрату в кожен лунку, накрийте кожен планшет і ретельно перемішайте за допомогою шейкера для мікропланшетів.**
12. **Накрийте кожен планшет та інкубуйте за кімнатної температури (22 ± 5 °C) протягом 30 хвилин.**

Уникайте потрапляння прямого сонячного світла на планшети під час інкубації.

13. **Після проведення інкубації протягом 30 хвилин додайте 50 мкл стоп-розчину для ферментного субстрату в кожен лунку та перемішайте.**

Стоп-розчин для ферментного субстрату слід додавати в лунки в такому ж порядку й приблизно з тією ж швидкістю, що й субстрат на етапі 11.

14. **Протягом 5 хвилин після зупинення реакції для кожної лунки виміряйте оптичну густину (Optical Density, OD) за допомогою пристрою для зчитування мікропланшетів, оснащеного фільтром 450 нм та еталонним фільтром 620–650 нм. Значення OD використовуються для розрахунку результатів.**

Розрахунки й інтерпретація результатів тесту

Програмне забезпечення для аналізу QFT Plus можна використовувати для аналізу первинних даних і розрахунку результатів. Його можна завантажити за посиланням: **www.QuantiFERON.com**. Обов'язково використовуйте останню версію програмного забезпечення для аналізу QFT-Plus.

Програмне забезпечення виконує оцінювання для контролю якості аналізу, будує стандартну криву й надає результат для кожного об'єкта тесту, як описано в розділі «Інтерпретація результатів».

Замість використання програмного забезпечення для аналізу QFT-Plus результати можна розраховувати наведеним нижче способом.

Побудова стандартної кривої

(якщо не використовується програмне забезпечення для аналізу QFT-Plus)

Визначте середні значення OD для паралельних аналізів зі стандартами набору на кожному планшеті.

Побудуйте стандартну криву в координатах $\log_{(e)} - \log_{(e)}$, на якій відобразатиметься залежність $\log_{(e)}$ середнього значення OD (вісь y) від $\log_{(e)}$ значення концентрації ІФН- γ для стандартів у МО/мл (вісь x) без урахування в розрахунках значення для нульового стандарту. За допомогою регресивного аналізу визначте лінію, що найкращим чином апроксимує стандартну криву.

Скористайтеся стандартною кривою для визначення концентрації ІФН- γ (МО/мл) для проб плазми, що тестуються, за допомогою значення OD кожного зразка.

Ці розрахунки можна виконувати за допомогою пакетів програмного забезпечення, що надаються в комплекті з пристроями для зчитування мікропланшетів, а також стандартного програмного забезпечення для роботи з електронними таблицями або для статистичної обробки (наприклад, Microsoft® Excel®). Рекомендовано за допомогою цих пакетів проводити розрахунки регресивного аналізу, коефіцієнта варіації (%KB) для стандартів та коефіцієнта кореляції (r) стандартної кривої.

Контроль якості тесту

Точність результатів тесту залежить від побудови точної стандартної кривої. Таким чином, отримані для стандартів результати необхідно перевіряти до того, як можна буде інтерпретувати результати тестів проб.

Щоб результати аналізу ELISA вважалися дійсними, мають виконуватися такі умови:

- Середнє значення OD для стандарту 1 має бути $\geq 0,600$.
- Для значень OD у паралельних аналізах стандартів 1 і 2 значення %KB має бути $\leq 15\%$.
- У паралельних аналізах значення OD для стандартів 3 й 4 не повинні відрізнятися від середнього значення більше ніж на 0,040 одиниці оптичної густини.
- Коефіцієнт кореляції (r), розрахований для середніх значень поглинання для стандартів, має бути $\geq 0,98$.

Програмне забезпечення для аналізу QFT-Plus розраховує та відображає ці параметри контролю якості.

Якщо не виконано вказані вище критерії, цикл вважається недійсним і його необхідно повторити.

Середнє значення OD для нульового стандарту (зелений розчинник) має бути $\leq 0,150$. Якщо середнє значення OD $> 0,150$, необхідно переглянути процедуру промивання планшета.

Інтерпретація результатів

Результати аналізу QFT-Plus інтерпретують за допомогою наведених нижче критеріїв (Таблиця 2).

Важлива примітка. Під час інтерпретації результатів аналізу QFT-Plus для встановлення або спростування діагнозу захворювання на туберкульоз, а також оцінки ймовірності LTBI необхідно брати до уваги сукупність даних історії хвороби, а також епідеміологічних, медичних та діагностичних досліджень.

Таблиця 2. Інтерпретація результатів аналізу QFT-Plus

Нульовий зразок (МО/мл)	TB1 за вирахуванням нульового зразка (МО/мл)	TB2 за вирахуванням нульового зразка (МО/мл)	Мітоген за вирахуванням нульового зразка (МО/мл)*	Результати аналізу QFT-Plus	Результат / інтерпретація
≤ 8,0	≥ 0,35 та ≥ 25 % значення нульового зразка	Будь-який	Будь-який	Позитивний†	Інфікування <i>M. tuberculosis</i> імовірно
	Будь-який	≥ 0,35 та ≥ 25 % значення нульового зразка			
	< 0,35 або ≥ 0,35 та < 25 % значення нульового зразка	< 0,35 або ≥ 0,35 та < 25 % значення нульового зразка	≥ 0,5	Негативний	Інфікування <i>M. Tuberculosis</i> МАЛОЙМОВІРНЕ
> 8,0§	< 0,35 або ≥ 0,35 та < 25 % значення нульового зразка	< 0,35 або ≥ 0,35 та < 25 % значення нульового зразка	< 0,5	Невизначений‡	Неможливо визначити ймовірність інфікування <i>M. tuberculosis</i>
		Будь-який		Невизначений‡	Неможливо визначити ймовірність інфікування <i>M. tuberculosis</i>

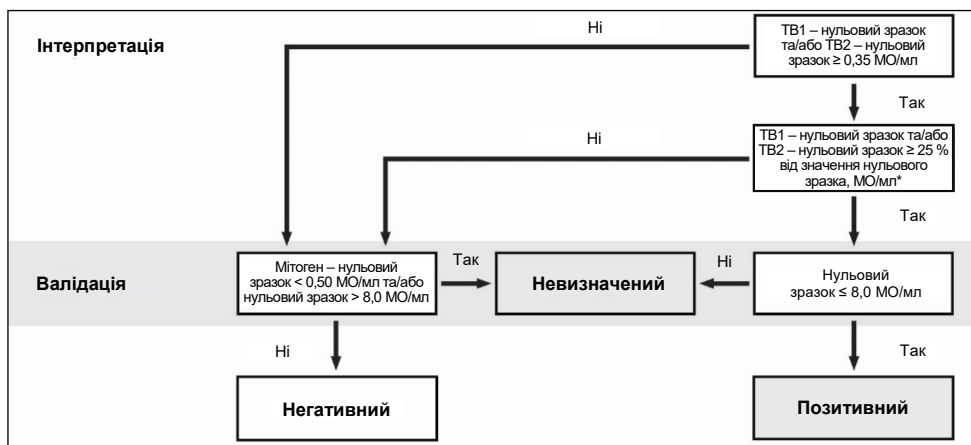
* Відповіді на позитивний контрольний зразок мітогену (та в деяких випадках, на антигени TB) можуть виходити за межі робочого діапазону пристрою для зчитування мікропланшетів. Це не впливає на результати тесту. Значення > 10 мл у звіті програмного забезпечення QFT-Plus зазначаються як > 10 МО/мл.

† У випадках, коли немає підозри на інфікування *M. tuberculosis*, первинні позитивні результати можна перевірити повторним тестуванням вихідних проб плазми в двох паралельних аналізах ELISA QFT-Plus. Якщо повторний тест для одного або обох паралельних аналізів є позитивним, результати тесту пацієнта слід вважати позитивними.

‡ Можливі причини цього див. у розділі «Усунення несправностей».

§ У клінічних дослідженнях менше 0,25 % пацієнтів мали рівень ІФН-γ > 8,0 МО/мл для значення нульового зразка.

Значення вимірюваного рівня ІФН- γ не може корелювати зі стадією або ступенем інфікування, рівнем імунної реактивності або ймовірністю прогресії активної форми захворювання. Позитивна відповідь на ТВ у пацієнтів, які мають негативну реакцію на мітоген, зустрічається рідко, але спостерігалася для пацієнтів із захворюванням на туберкульоз. Це свідчить про те, що відповідь ІФН- γ на антигени ТВ є сильнішою, ніж відповідь на мітоген, що є цілком можливим, оскільки рівень мітогену не стимулює утворення ІФН- γ лімфоцитами в повну силу.



* Щоб значення ТВ1 за вирахуванням нульового зразка або ТВ2 за вирахуванням нульового зразка були дійсними, величина $\geq 25\%$ від значення нульового зразка (МО/мл) має бути отриманою для тієї ж пробірки, що й вихідний результат $\geq 0,35$ МО/мл.

Рис. 6. Блок-схема інтерпретації результатів QFT-Plus

Обмеження

Результати тесту QFT-Plus потрібно розглядати в поєднанні з історією епідеміологічних захворювань, поточним станом здоров'я та іншими даними діагностичних досліджень кожного пацієнта.

Результати тестів пацієнтів зі значеннями нульового зразка, більшими за 8,0 МО/мл, вважаються «невизначеними», оскільки відповідь на антигени ТВ, більша на 25 %, може бути за межами діапазону вимірювання аналізу.

Можливі причини ненадійних або невизначених результатів:

- Відхилення від процедури, описаної в цій інструкції з використання.
- Надмірні рівні ІФН- γ , що циркулює, або наявність гетерофільних антитіл.
- Період між взяттям зразків крові та інкубацією при 37 °С довший за 16 годин. Це не стосується робочої процедури з використанням пробірки із гепарином літію або гепарином натрію при 2–8 °С.

Робочі характеристики

Клінічні дослідження

Оскільки не існує прийнятого стандартного тесту для визначення LTBI, неможливо практично оцінити чутливість і специфічність аналізу QFT-Plus. Специфічність аналізу QFT-Plus приблизно визначали шляхом оцінювання частоти хибнопозитивних результатів у пацієнтів із низьким ризиком (у яких немає відомих факторів ризику) інфікування туберкульозом. Чутливість приблизно визначали шляхом оцінювання груп пацієнтів із активною формою захворювання на туберкульоз, підтверженою посівом бактерій.

Специфічність

Було підбито підсумки дослідження специфічності аналізу QFT-Plus для 409 пацієнтів. За допомогою стандартизованого опитування під час тестування було визначено демографічну інформацію та дані про фактори ризику стосовно контакту з джерелом інфікування туберкульозом.

Згідно з висновками дослідження 2 груп пацієнтів із низьким ризиком (відсутність відомих факторів ризику) інфікування туберкульозом, загальна специфічність аналізу QFT-Plus становить 97,6 % (399/409) (Таблиця 3 і Таблиця 4).

Таблиця 3. Результати дослідження специфічності аналізу QFT-Plus за місцем проведення дослідження

Дослідження	Позитивний	Негативний	Невизначений	Специфічність (ДІ 95 %)
Японія	4	203	0	98 % (95–100 %)
Австралія	6	196	0	97 % (94–99 %)

Таблиця 4. Результати дослідження специфічності аналізу QFT-Plus за пробірками з антигеном туберкульозу

Дослідження	TB1	TB2	QFT-Plus
Позитивний	5	10	10
Негативний	404	399	399
Невизначений	0	0	0
Специфічність (ДІ 95 %)	98,8 % (97,2–99,6)	97,6 % (95,6–98,8)	97,6 % (95,6–98,8)

Чутливість до активної форми туберкульозу

Хоча прийнятого стандартного тесту для визначення LTBI, придатним заміником є посів бактерій *M. tuberculosis*, оскільки хворі пацієнти за визначенням інфіковані нею. Пацієнти з підозрою на туберкульоз із 4 місць проведення досліджень в Австралії та Японії, для яких у подальшому було підтверджено інфікування *M. tuberculosis* посівом бактерій, брали участь у тестуванні щодо оцінки чутливості аналізу QFT-Plus (Таблиця 5 і Таблиця 6). Пацієнти отримували лікування протягом періоду менше 14 днів перед відбором зразків крові для аналізу QFT-Plus.

Згідно з висновками дослідження 4 груп пацієнтів із позитивним результатом за посівом бактерій *M. tuberculosis*, загальна чутливість аналізу QFT-Plus для активної форми туберкульозу становить 95,3 % (164/172). У 4 групах результати 159 пацієнтів мали позитивні результати як для пробірок TB1, так і для TB2, результати 1 пацієнта були позитивними лише для TB1 і результати 4 пацієнтів були позитивними лише для TB2. Загалом 1,1 % (2/174) результатів були невизначеними. Результат для TB2 правильно визначив 1 пацієнта з підтвердженням за бактеріальним посівом, що на основі лише результату для TB1 потрапляв у категорію невизначених (низьке значення мітогену) (див. Таблиця 5 і Таблиця 6).

Таблиця 5. Результати дослідження чутливості аналізу QFT-Plus за місцем проведення дослідження

Місця проведення дослідження	Позитивний	Негативний	Невизначений	Чутливість аналізу QFT-Plus* (ДІ 95 %)
Центр у Японії 1	36	7	0	84 % (69–93)
Центр у Японії 2	53	1	2	98 % (90–100)
Центр у Японії 3	54	0	0	100 % (93–100)
Центр в Австралії	21	0	0	100 % (84–100)

* Чутливість визначається на основі загальної кількості дійсних тестів, за винятком невизначених результатів.

Таблиця 6. Результати дослідження чутливості аналізу QFT-Plus за пробірками з антигеном туберкульозу

	TB1	TB2	QFT-Plus
Позитивний	160	163	164
Негативний	11	9	8
Невизначений	3	2	2
Чутливість [†] (ДІ 95 %)	93,6 % (88,8–96,7)	94,8 % (90,3–97,6)	95,3 % (90,9–97,9)

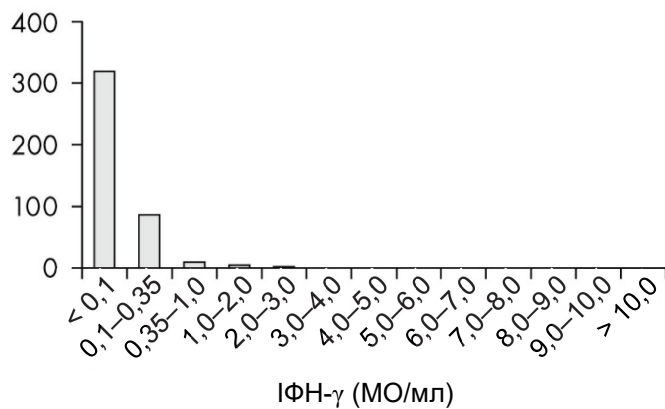
* Чутливість визначається на основі загальної кількості дійсних тестів, за винятком невизначених результатів.

Розподіл спостережених відповідей за групами ризику

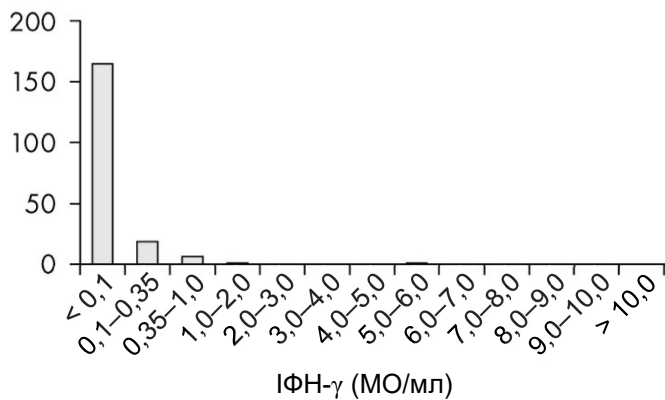
У клінічних випробуваннях спостерігався спектр відповідей ІФН-γ на вміст пробірок TB1, TB2 та контрольних пробірок, розподілений за ризиком інфікування *M. tuberculosis* (рис. 7–9). У змішану групу ризику потрапляють результати пацієнтів, що належать до загальної досліджуваної популяції, включно з пацієнтами з факторами ризику та без факторів ризику щодо контактів із джерелом інфікування туберкульозом, та для яких активна форма туберкульозу є малоймовірною (тобто LTBI).

A

Кількість пацієнтів

**B**

Кількість пацієнтів



С

Кількість пацієнтів

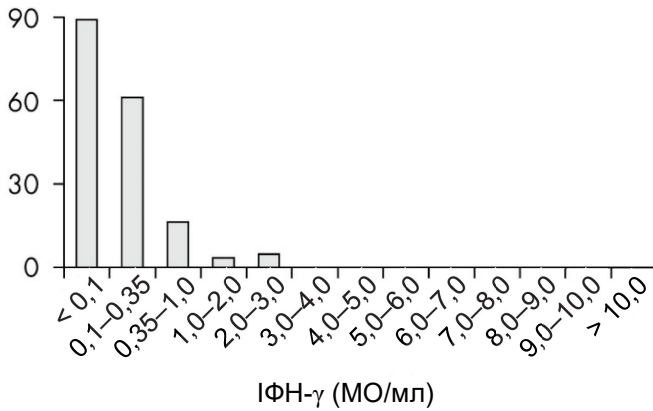


Рис. 7. Розподіл значень нульового зразка. **А.** Розподіл значень нульового зразка у популяції з низьким ризиком (n = 409). **В.** Розподіл значень нульового зразка у популяції зі змішаним ризиком (n = 194). **С.** Розподіл значень нульового зразка у популяції з інфікуванням, підтвердженим бактеріальним посівом *M. tuberculosis* infection (n=174).

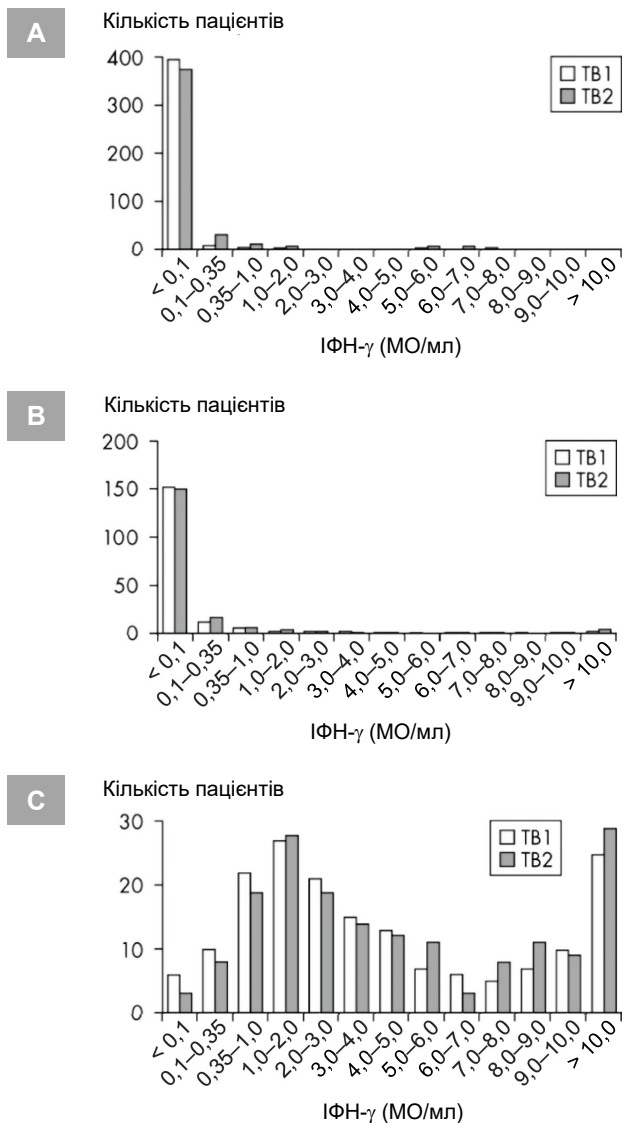


Рис. 8. Розподіл значень TB1 і TB2 (за виражуванням нульового зразка). **А.** Розподіл значень TB1 і TB2 (за виражуванням нульового зразка) у популяції з низьким ризиком (n = 409). **В.** Розподіл значень TB1 і TB2 (за виражуванням нульового зразка) у популяції зі змішаним ризиком (n = 194). **С.** Розподіл значень TB1 і TB2 (за виражуванням нульового зразка) у популяції з інфікуванням *M. tuberculosis*, підтвердженим бактеріальним посівом (n = 174).

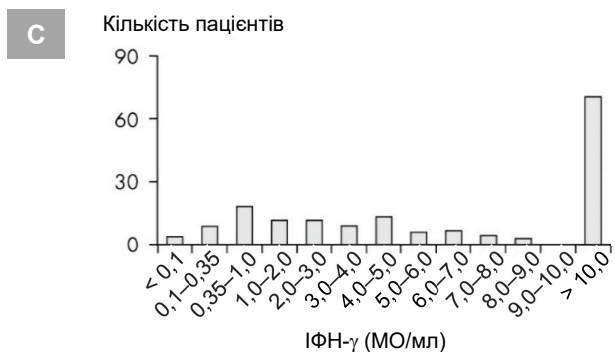
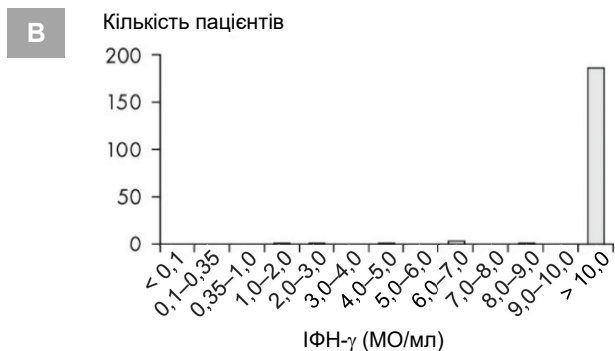
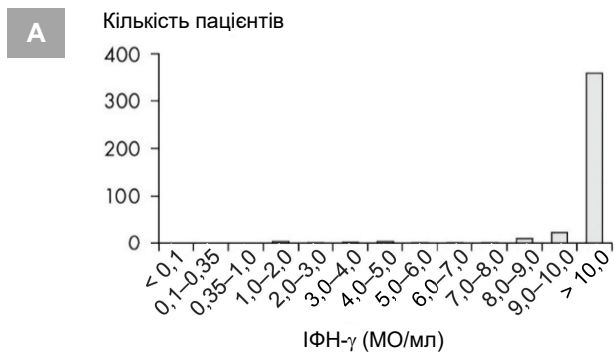


Рис. 9. Розподіл значень мітогену (за виражуванням нульового зразка). **A.** Розподіл значень мітогену (за виражуванням нульового зразка) у популяції з низьким ризиком (n = 409). **B.** Розподіл значень мітогену (за виражуванням нульового зразка) у популяції зі змішаним ризиком (n = 194). **C.** Розподіл значень мітогену (за виражуванням нульового зразка) у популяції з інфікуванням *M. tuberculosis*, підтвердженим бактеріальним посівом (n = 169).

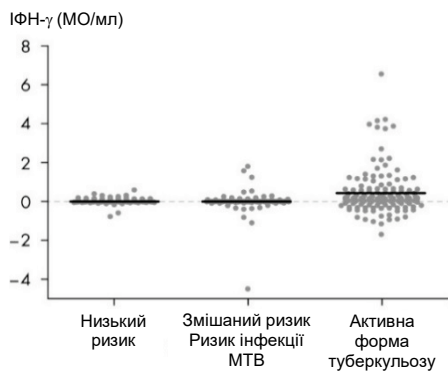


Рис. 10. Спостережена різниця між значеннями ТВ1 і ТВ2 (за вирахуванням нульового зразка) з розподілом за групами ризику. Популяції з низьким ризиком (n = 409), змішаним ризиком (n = 189) та з інфікуванням *M. tuberculosis*, підтвердженим бактеріальним посівом (n = 141). Значення ТВ1 віднімалися від значень ТВ2. Пацієнтів зі значеннями ТВ1 або ТВ2 > 10,0 МО/мл було вилучено, оскільки ці значення знаходилися поза лінійною ділянкою аналізу.

Робочі характеристики аналізу

Показано, що аналіз ELISA QFT-Plus є лінійним, шляхом розміщення 5 паралельних аналізів з 11 пулів плазми відомих концентрацій ІФН- γ у довільному положенні на планшеті ELISA. Лінія лінійної регресії має нахил $1,002 \pm 0,011$ і коефіцієнт кореляції 0,99 (Рис. 11).

Межа визначення аналізу ELISA QFT-Plus становить 0,065 МО/мл, і немає свідчень прояву ефекту високої дози (ефекту прозони) для концентрацій ІФН- γ до 10 000 МО/мл.

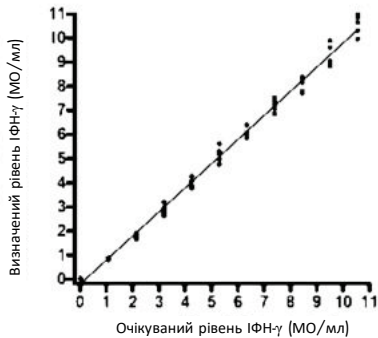


Рис. 11. Лінійний профіль аналізу ELISA QFT-Plus

Розбіжність результатів у межах аналізу і між аналізами (%КВ) ELISA QFT-Plus оцінювали шляхом аналізу 20 проб плазми з різними концентраціями ІФН-γ у 3 паралельних випробуваннях у 3 різних лабораторіях у 3 дні (не підряд) 3 різними операторами. Таким чином, кожену пробу було протестовано 27 разів у 9 незалежних циклах аналізу. Однією з проб був нульовий контрольний зразок, що мав розраховану концентрацію ІФН-γ 0,08 МО/мл (Ді 95 %: 0,07–0,09). Для інших 19 проб плазми значення концентрації були в діапазоні від 0,33 (Ді 95 %: 0,31–0,34) до 7,7 МО/мл (Ді 95 %: 7,48–7,92).

Розбіжність результатів у межах циклу або аналізу оцінювали за середніми значеннями %КВ для кожного тестового зразка плазми, що містив ІФН-γ, для кожного циклу планшета (n = 9); розбіжність мала значення в діапазоні 4,1 до 9,1 %КВ. Середнє значення коваріації в межах циклу (\pm Ді 95 %) становило 6,6 % \pm 0,6 %. Для зразка плазми з нульовим вмістом ІФН-γ середнє значення становило 14,1 % КВ.

Загальну розбіжність результатів або розбіжність між аналізами встановлювали порівнянням 27 розрахованих концентрацій ІФН- γ для кожного тестованого зразка плазми. Розбіжність результатів між аналізами мала значення в діапазоні від 6,6 до 12,3 % КВ. Сукупне середнє значення %КВ (ДІ ± 95 %) становило $8,7 \% \pm 0,7 \%$. Для зразка плазми з нульовим вмістом ІФН- γ це значення становило 26,1 %КВ. Такий ступінь розбіжності є очікуваним, оскільки розрахована концентрація ІФН- γ є низькою, а відхилення в області низьких розрахованих значень завжди є більшим, ніж для вищих концентрацій.

Відтворюваність тесту QFT-Plus оцінювали з використанням проб крові від 102 пацієнтів зі змішаними факторами ризику щодо інфікування *M. tuberculosis*. Оцінювалися дослідження, виконані трьома різними операторами та в різних лабораторних умовах.

Загалом проведено по 3 діагностичних визначення для кожного пацієнта й 306 – загалом для всіх пацієнтів. Сукупне значення діагностичної відтворюваності становило 99 % (ДІ 95 %: 97,2–99,7), а результати діагностики були узгодженими для 303 із 306 визначень. Результати 3 пацієнтів, що були близькі до граничного значення, враховували всі розбіжності.

Діагностування LTBI

У низці опублікованих досліджень продемонстровано ефективність аналізу QFT, що є попередником QFT-Plus, у різних популяціях із ризиком інфікування MTB. Основні результати деяких вибраних досліджень наведено в Таблиця 7.

Таблиця 7. Вибрані опубліковані дослідження щодо аналізу QFT

Популяція/умови	Отримані відомості й результати	Загальна кількість опублікованих досліджень
Педіатрія	Доведено ефективність для дітей, зокрема віком до 5 років (45–46), з більшою точністю порівняно з аналізом IGRA на основі ELISpot (8). Найбільше на даний момент дослідження, що порівнює аналізи QFT та TST для дітей із В'єтнаму, Філіппін і Мексики, вказує на переваги застосування QFT порівняно з TST для тестування дітей, що народилися за кордоном, на наявність LTBI (46). Дослідження щодо обмеженого контактування демонструє кращу прогностичну цінність для тестування дітей порівняно з TST (47) та у 8 разів більший ризик прогресії захворювання на туберкульоз протягом двох років серед пацієнтів, у яких спостерігається конверсія, згідно з QFT, порівняно з тими, у кого вона не спостерігається (48). Розбіжність результатів «QFT-негативний / TST-позитивний» є високою для дітей із BCG-щепленням (46, 49); проте зафіксовано відсутність впливу на відповідь на мітоген для дітей віком до 5 років (49) і низький ступінь невизначеності під час стандартних скринінгових досліджень дітей-іммігрантів (46).	152
Вагітність	У регіонах з низьким тягарем хвороби аналіз QFT є однаково ефективним у кожному триместрі вагітності з результатами, порівнянними з рівнем для невагітних жінок, має більшу специфічність, не меншу чутливість та може краще прогнозувати прогресію захворювання, ніж аналіз TST (50). У регіонах з високим тягарем хвороби аналіз QFT показував більшу стабільність протягом усього періоду вагітності та демонстрував краще наближення результатів до фонові захворюваності на LTBI порівняно з аналізом TST; втім, автори дійшли висновку, що вагітність впливає на результати як аналізу QFT, так і TST (51).	6

Продовження таблиці на наступній сторінці

Таблиця 7. Вибрані опубліковані дослідження щодо аналізу QFT (продовження)

Популяція/умови	Отримані відомості й результати	Загальна кількість опублікованих досліджень
ВІЛ/СНІД	ВІЛ-інфекція впливає на результати як аналізів IGRA, так і TST має вплив, і сукупність доказів вказує на те, що інтерпретувати результати цих тестів потрібно з обережністю, якщо кількість клітин CD4+ < 200 (52). Продемонстровано, що аналіз QFT є менш ефективним, ніж аналізи IGRA та TST на основі ELISpot (53–55). Необхідність одного візиту для аналізу IGRA має перевагу порівняно з недоліком TST, пов'язаним із низькою частотою повернення для цієї популяції (53).	101
Методи імуносупресивної терапії	Методи імуносупресивної терапії мають менший вплив на результати аналізу QFT порівняно з TST, і результати QFT краще корелюють із факторами ризику туберкульозу (23, 27). Аналіз QFT має більшу чутливість для пацієнтів, хворих на ревматизм (23; 56, 57), і кращу специфічність за TST, що мінімізує кількість хибнопозитивних результатів і зменшує ймовірність необов'язкового лікування, яке було би призначено в разі аналізу TST (23, 57, 58).	112
Медичні працівники	Продемонстрована більша специфічність і менша кількість хибнопозитивних результатів, а також більша економічна ефективність порівняно з аналізом TST (59–62). Варіативність в області порогового значення є очікуваним явищем у серійному тестуванні через дихотомічну межу поділу й варіативність, притаманну біологічним тестам (63). У серії аналізів для медичних працівників з низьким рівнем ризику дослідження показали більші значення ступеня конверсії/реверсії порівняно з аналізом TST (64, 65). Центр із контролю захворювань США (US CDC) визнає, що м'який критерій визначення конверсії IGRA може призводити до більшого ступеня конверсії, ніж спостерігалось для більш суворого кількісного критерію аналізу TST, і показано, що стратегії повторного аналізу є ефективними для вирішення питання конверсії/реверсії (65–68).	111
Контактування з джерелом інфекції туберкульозу	Вищі позитивні (PPV) й негативні (NPV) прогнозовані значення порівняно з аналізом TST (47); зручність одного візиту для тих, хто має низьку ймовірність повернення (63), краща кореляція щодо контактів із джерелом інфікування (69), що особливо помітно для людей зі щепленням BCG та популяцій із країні, де проводять щеплення BCG (70, 71).	89
Трансплантація	Продемонстровано принаймні таку саму ефективність, як і для TST, але менший вплив захворювання органу на кінцевій стадії порівняно з TST (22).	23

Продовження таблиці на наступній сторінці

Таблиця 7. Вибрані опубліковані дослідження щодо аналізу QFT (продовження)

Популяція/умови	Отримані відомості й результати	Загальна кількість опублікованих досліджень
Діабет	Суперечливі свідчення з невеликої кількості публікацій з обмеженою кількістю пацієнтів. Дослідження в регіоні з низьким тягарем хвороби виявило, що чутливість аналізу QFT не зменшується через наявність діабету в пацієнтів із туберкульозом (72). Дослідження, проведене в Танзанії, в умовах високого значення тягаря хвороби, щодо негативного впливу діабету на утворення ІФН- γ не брало до уваги такі альтернативні причини появи захворювання, як інфекції ВІЛ та гельмінтоз (73). У дослідженнях, проведених у В'єтнамі, 838 діабетиків, які звернулися самостійно з підозрою на туберкульоз через рентгенівські знімки грудної клітки, що відхилялися від норми, або мали активну форму туберкульозу, підтверджену посівом бактерій (n = 128), позитивний результат аналізу QFT був з еквівалентним або більшим порівняно з TST з граничними точками 10 і 15 мм (74).	9
Термінальна стадія ниркової недостатності	Позитивні результати аналізу QFT краще корелюють із факторами ризику туберкульозу порівняно з аналізом TST і менше пов'язані зі щепленням BCG (75).	45
Мігранти	Дослідження демонструють, що щеплення BCG та вік пацієнта не мають впливу на результат аналізу QFT, на відміну від TST (74). Показано, що аналіз QFT є найбільш рентабельним методом (76). У регіонах з низьким тягарем хвороби більшість хворих на туберкульоз походить від осіб, народжених за кордоном, і через повторну активацію латентної форми туберкульозу після переїзду (77). Найбільше на даний момент дослідження, що порівнює аналізи QFT та TST для дітей-іммігрантів, вказує на переваги застосування QFT порівняно з TST для тестування дітей, що народилися за кордоном, на наявність латентної форми захворювання на туберкульоз (46).	29

Технічна інформація

Невизначені результати

Невизначені результати трапляються рідко, і їх поява може бути пов'язана як зі станом імунітету досліджуваного пацієнта, так і з низкою технічних факторів у разі невиконання наведених вище інструкцій.

У разі підозри на технічні проблеми щодо зберігання реагентів, взяття або підготовки проб крові повністю необхідно повторити весь тест QFT-Plus із новими зразками крові. У разі підозри щодо неправильного промивання або будь-яких інших відхилень від процедури під час проведення тесту ELISA можна повторити тест ELISA стимульованої плазми. Під час повторного проведення невизначені результати, спричинені через низькими значеннями для мітогену або високими для нульового зразка, не повинні змінитися, якщо тільки під час тестування ELISA не сталася помилка. Невизначені результати мають видаватися як такі. Лікарі можуть на свій розсуд призначити повторне взяття зразків або виконання інших процедур.

Проби плазми зі згустками

У разі появи згустків фібрину в пробах плазми після довготривалого зберігання проведіть центрифугування проб для відділення матеріалу згустків та забезпечення можливості піпетування плазми.

Посібник з усунення несправностей

Цей посібник з усунення несправностей може знадобитись під час вирішення можливих проблем. Для отримання додаткових відомостей див. також технічну інформацію за посиланням: **www.QuantiFERON.com**. Контактну інформацію наведено на звороті обкладинки.

Усунення несправностей в аналізі ELISA

Поява неспецифічного кольору

Можлива причина	Рішення
a) Неповне промивання планшета	Промийте планшет принаймні 6 разів, використовуючи 400 мкл промивного буферного розчину на лунку. Залежно від пристрою для промивання, що використовується, може знадобитися більше 6 циклів промивання. Між циклами промивання необхідно дотримуватися часу замочування не менше 5 секунд.
b) Перехресне забруднення лунок ELISA	Будьте обережні під час піпетування та перемішування проби, щоб звести ризик до мінімуму.
c) Закінчився термін придатності набору та/або компонентів	Переконайтеся, що набір використовується до закінчення терміну придатності. Відновлений стандарт і концентрований кон'югат 100x необхідно використати протягом трьох місяців від дати розчинення.
d) Забруднено розчин ферментного субстрату	Утилізуйте субстрат у разі появи синього забарвлення. Переконайтеся, що використовуються чисті резервуари для реагентів.
e) Перемішування плазми в пробірках QFT-Plus перед збором	Після центрифугування уникайте переміщення піпетки вниз і вгору та жодним чином не перемішуйте плазму перед збором. Будьте обережні, щоб не зачепити матеріал на поверхні гелю.

Низькі показники оптичної густини для стандартів

Можлива причина	Рішення
a) Помилка в розведенні стандарту	Переконайтеся, що розведення стандарту набору приготовано правильно, відповідно до цієї інструкції з використання.
b) Помилка під час піпетування	Переконайтеся, що піпетки відкалібровано й вони використовуються відповідно до інструкцій виробника.
c) Температура інкубації занижка	Інкубацію аналізу ELISA необхідно проводити за кімнатної температури (22 ± 5 °C).

Усунення несправностей в аналізі ELISA

- | | |
|---|--|
| d) Час інкубації закороткий | Інкубація планшета з кон'югатом, стандартами й пробами має тривати 120 ± 5 хвилин. Розчин ферментного субстрату інкують на планшеті протягом 30 хвилин. |
| e) Використовується неправильний фільтр пристрою для зчитування планшетів | Планшет потрібно зчитувати з фільтром 450 нм та еталонним фільтром від 620 нм та 650 нм. |
| f) Температура реагентів занижка | Усі реагенти, за винятком концентрованого кон'югату 100x, до початку проведення аналізу необхідно довести до кімнатної температури. Для цього потрібна приблизно одна година. |
| g) Закінчився термін придатності набору та/або компонентів | Переконайтеся, що набір використовується до закінчення терміну придатності. Переконайтеся, що відновлений стандарт і концентрований кон'югат 100x використовуються протягом 3 місяців від дати розчинення. |

Високий фоновий рівень

Можлива причина

Рішення

- | | |
|--|---|
| a) Неповне промивання планшета | Промийте планшет принаймні 6 разів, використовуючи 400 мкл промивного буферного розчину на лунку. Залежно від пристрою для промивання, що використовується, може знадобитися більше 6 циклів промивання. Між циклами промивання необхідно дотримуватися часу замочування не менше 5 секунд. |
| b) Зависока температура інкубації | Інкубацію аналізу ELISA необхідно проводити за кімнатної температури (22 ± 5 °C). |
| c) Закінчився термін придатності набору та/або компонентів | Переконайтеся, що набір використовується до закінчення терміну придатності. Переконайтеся, що відновлений стандарт і концентрований кон'югат 100x використовуються протягом 3 місяців від дати розчинення. |
| d) Забруднено розчин ферментного субстрату | Утилізуйте субстрат у разі появи синього забарвлення. Переконайтеся, що використовуються чисті резервуари для реагентів. |

Нелінійна стандартна крива та варіативність результатів паралельних аналізів

Можлива причина

Рішення

- | | |
|-----------------------------------|---|
| a) Неповне промивання планшета | Промийте планшет принаймні 6 разів, використовуючи 400 мкл промивного буферного розчину на лунку. Залежно від пристрою для промивання, що використовується, може знадобитися більше 6 циклів промивання. Між циклами промивання необхідно дотримуватися часу замочування не менше 5 секунд. |
| b) Помилка в розведенні стандарту | Переконайтеся, що розведення стандарту приготовано правильно, відповідно до цієї інструкції з використання. |

Усунення несправностей в аналізі ELISA

- | | |
|---|--|
| c) Незадовільне перемішування | Перед додаванням на планшет ретельно перемішайте реагенти шляхом перевертання пробірки або обережного перемішування вихровим способом. |
| d) Непослідовний метод піпетування або втручання під час налаштування аналізу | Пробу і стандарт необхідно додавати неперервним способом. Усі реагенти має бути приготовано до початку проведення аналізу. |

Інформацію щодо продукту та технічні посібники можна безкоштовно отримати в компанії QIAGEN, через дистриб'ютора або на сайті www.QuantiFERON.com.

Список літератури

1. Andersen, P. et al. (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 356, 1099.
2. Balcells, M.E. et al. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int. J. Infect. Dis.* 12, 645.
3. Bartalesi, F. et al. (2009) QuantiFERON-TB Gold and TST are both useful for latent TB screening in autoimmune diseases. *Eur. Respir. J.* 33, 586.
4. Bocchino, M. et al. (2008) Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 27,907.
5. Brock, I. et al. (2006) Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir. Res.* 7, 56.
6. Chun, J.K. et al. (2008) The role of a whole blood interferon gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 62, 389.
7. Connell, T.G. et al. (2008) A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE* 3, e2624. doi: 10.1371/journal.pone.0002624.
8. Detjen, A.K. et al. (2007) Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 45, 322.

-
9. Diel, R. et al. (2009) Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In-Tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 135, 1010.
 10. Diel, R. et al. (2008) Predictive value of a whole-blood IFN- γ assay for the development of active TB disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 1164.
 11. Diel, R. et al. (2006) Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir. Res.* 7, 77.
 12. Dogra, S. et al. (2007) Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J. Infect.* 54, 267.
 13. Drobniowski, F. et al. (2007) Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. *PLoS Med.* 4, e55.
 14. Gerogianni, I. et al. (2008) Whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. *Respirology* 13, 270.
 15. Harada, N. et al. (2008) Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J. Infect.* 56, 348.
 16. Higuchi, K. et al. (2009) Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. *Med. Microbiol. Immunol.* 198, 33.
 17. Kang, Y.A. et al. (2005) Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 293, 2756.

18. Katiyar, S.K. et al. (2008) Use of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 1146.
19. Kipfer, B. et al. (2008) Tuberculosis in a Swiss army training camp: contact investigation using an Interferon gamma release assay. *Swiss. Med. Wkly.* 138, 267.
20. Luetkemeyer, A. et al. (2007) Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 737.
21. Mackensen, F. et al. (2008) QuantiFERON TB-Gold - A new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* 146, 761.
22. Manuel, O. et al. (2007) Comparison of Quantiferon-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 7, 2797.
23. Matulis, G. et al. (2007) Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen specific IFN-gamma assay. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 84.
24. Mirtskhulava, V. et al. (2008) Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 513.
25. Nakaoka, H. et al. (2006) Risk for tuberculosis among children. *Emerging Infect. Dis.* 12, 1383.
26. Pai, M. et al. (2005) *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood, interferon-g assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 293, 2746.

-
27. Ponce de Leon, D. et al. (2008) Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 35, 776.
 28. Richeldi, L. et al. (2008) Prior tuberculin skin testing does not boost QuantiFERON-TB results in paediatric contacts. *Eur. Respir. J.* 32, 524.
 29. Rothel, J.S. and Andersen, P. (2005) Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 3, 981.
 30. Schoepfer, A.M. et al. (2008) Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 2799.
 31. Silverman, M.S. et al. (2007) Use of an interferon-gamma based assay to assess bladder cancer patients treated with intravesical BCG and exposed to tuberculosis. *Clin. Biochem.* 40, 913.
 32. Stebler, A. et al. (2008) Whole-blood interferon-gamma release assay for baseline tuberculosis screening of healthcare workers at a Swiss university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29, 681.
 33. Turner, J. et al. (1996) Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells with live *Mycobacterium bovis* BCG activates cytolytic CD8+ T cells in vitro. *Immunology* 87, 339.
 34. Brookes, R.H. et al. (2003) CD8+ T cell-mediated suppression of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* growth in activated human macrophages. *Eur. J. Immunol.* 33, 3293.
 35. Stenger, S. et al. (1998) An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* 282, 121.

-
36. Lalvani, A. et al. (1998) Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8+ T lymphocytes specific for *Mycobacterium tuberculosis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 270.
 37. Lewinsohn, D.M. et al. (2001) Classically restricted human CD8+ T lymphocytes derived from *Mycobacterium tuberculosis*-infected cells: definition of antigenic specificity. J. Immunol. 166, 439.
 38. Lewinsohn, D.A. et al. (2007) Immunodominant tuberculosis CD8 antigens preferentially restricted by HLA-B. PLoS Pathol. 3, 1240.
 39. Day, C.L. et al. (2011) Functional capacity of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. J. Immunol. 187, 2222.
 40. Rozot, V. et al. (2013) *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8+ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. Eur. J. Immunol. 43, 1568.
 41. Nikolova, M. et al. (2013) Antigen-specific CD4- and CD8-positive signatures in different phases of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 75, 277.
 42. Chicchio, T. et al. (2014) Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. J. Infect. doi: 10.1016/j.jinf.2014.06.009. Epub.
 43. Ongaya, A. et al. (2013) *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8+ T cell recall in convalescing TB subjects with HIV co-infection. Tuberculosis 93, S60.

-
44. Lanicioni, C. et al. (2012) CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185, 206.
 45. Long, G., Ji-Chun, M., Min, Jin-Long, L., Jin-Hui, T. (2014) Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in children younger than 5 years: a meta-analysis. *Clin. Pediatr.* 53, 1255.
 46. Howley, M.M. et al. (2015) Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *Ped. Infect. Dis.* 34, 35.
 47. Diel, R., Loddenkemper, R., Niemann, S., Meywald-Walter, K., and Nienhaus, A. (2011) Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 88.
 48. Machingadaize, S. et al. (2012) Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 1051.
 49. Riazi, S. et al. (2012) Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children using interferon-gamma release assays (IGRAs). *Allergy Asthma Proc.* 33, 217.
 50. Lighter-Fisher, J. and Surette, A-M. (2012) Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 119, 1088.
 51. Mathud, J.S. et al. (2014) Pregnancy differentially impacts performance of latent tuberculosis diagnostics in a high-burden setting. *PLoS ONE* 9, e92308.
 52. Hoffman, M. and Ravn, P. (2010) The use of interferon-gamma release assays in HIV-positive individuals. *Eur. Infect. Dis.* 4, 23.

-
53. Cheallaigh, C.N. et al. (2013) Interferon gamma release assays for the diagnosis of latent TB infection in HIV-infected individuals in a low TB burden country. *PLoS ONE* 8, e53330.
 54. Ramos, J. M. et al. (2012) Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: A comparison of QuantiFERON-TB gold in tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test. *BMC Infect. Dis.* 12, 169.
 55. Wolf, T. et al. (2013) Tuberculosis skin test, but not interferon- γ releasing assays is affected by BCG vaccination in HIV patients. *J. Infect.* 66, 376.
 56. Hsia, E.C. et al. (2012) Interferon- γ release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 64, 2068.
 57. Garcovich, S. et al. (2012) Clinical applicability of QuantiFERON-TB-Gold testing in psoriasis patients during long-term anti-TNF-alpha treatment: a prospective, observational study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Ven.* 26, 1572.
 58. Kwakernaak, A.J. et al. (2011) A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor α inhibitor. *Clin. Rheumatol.* 30, 505.
 59. Vinton, P. et al. (2009) Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30, 215.














-
60. de Perio, M.A., Tsevat, J., Roselle, G.A., Kralovic, S.M., and Eckman, M.H. (2009) Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. *Arch. Intern. Med.* 169, 179.
 61. Nienhaus, A. et al. (2008) Evaluation of the interferon- γ release assay in healthcare workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 81, 295.
 62. Nienhaus, A. et al. (2011) Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv. Res.* 11, 247.
 63. Centers for Disease Control and Prevention (2010) Updated guidelines for using interferon-gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection — United States, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 59 (RR-5), 1.
 64. Dorman, S.E. et al. (2014) Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 189, 77.
 65. Fong, K.S. et al. (2012) Challenges of interferon-gamma release assay conversions in serial testing of health care workers in a tuberculosis control program. *Chest* 142, 55.
 66. Thanassi, W. et al. (2012) Delineating a retesting zone using receiver operating characteristic analysis on serial QuantiFERON tuberculosis test results in US healthcare workers. *Pulm. Med.* doi: 10.1155/2012/291294. Epub.
 67. Behrman, A. et al. (2013) Protecting Health Care Workers from Tuberculosis, 2013: ACOEM Medical Center Occupational Health Section Task Force on Tuberculosis and Health Care Workers. *J. Occup. Environ. Med.* 55, 985.

-
68. Nienhaus, A., Ringshausen, F.C., Costa, J.T, Schablon, A., and Tripodi, D. (2013) IFN- γ release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 11, 37.
 69. Arend, S.M. et al. (2007) Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing TB contact. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 618.
 70. Mandalakas, A.M., Detjen, A.K., Hesselting, A.C., Benedetti, A., and Menzies, D. (2011) Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 15, 1018.
 71. Grinsdale, J.A., Ho, C.S., Banouvong, H., Kwamura, L.M. (2011) Programmatic impact of using QuantiFERON-TB Gold in routine contact investigation activities. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 15, 1614.
 72. Walsh, M.C. et al. (2011) Sensitivity of interferon- γ release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 15, 179.
 73. Faurholt-Jespén, D. et al. (2014) Diabetes is associated with lower tuberculosis antigen-specific interferon gamma release in Tanzanian tuberculosis patients and non-tuberculosis controls. *Scand. J. Infect. Dis.* 46, 384.
 74. Painter, J.A. et al. (2013) Tuberculosis screening by tuberculosis skin test or QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay among an immigrant population with a high prevalence of tuberculosis and BCG vaccination. *PLoS ONE* 8, e82727.
 75. Rogerson, T.E. et al. (2012) Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Amer. J. Kidney Dis.* 61, 33.

-
76. Pareek, M. et al. (2013) Community-based evaluation of immigrant tuberculosis screening using interferon γ release assays and tuberculin skin testing: observational study and economic analysis. *Thorax*. 68, 230.
77. CDC, Tuberculosis — United States, 2018.
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6811a2.htm?s_cid=mm6811a2_w
Accessed 22 March 2019.

СИМВОЛИ

На упаковці й етикетках можуть бути зазначені нижче символи.

Символ	Визначення символу
 2 × 96	Достатня кількість для приготування 2 × 96 проб
	Офіційний виробник
	Символ маркування CE-IVD
	Для діагностики in vitro
	Код партії
	Каталоговий номер
	Глобальний ідентифікаційний номер одиниці товару
	Термін придатності
	Обмеження температури
	Див. інструкції з використання
	Не використовувати повторно
	Берегти від сонячного світла
	Номер матеріалу
Rn	R означає редакцію інструкції з використання, а n – номер редакції

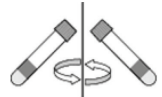
Контактна інформація

Для отримання технічної підтримки та детальнішої інформації телефонуйте безкоштовно за номером 00800-22-44-6000, відвідайте наш центр технічної підтримки за посиланням **www.qiagen.com/contact** або звертайтеся до одного з відділів технічного обслуговування компанії QIAGEN (див. на звороті обкладинки або на сайті: **www.qiagen.com**).

Скорочений опис процедури тесту

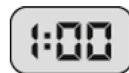
Етап 1. Інкубація зразків крові

1. Зберіть зразки крові пацієнта в пробірки для забору й перемішайте струшуванням по десять (10) разів із достатньою силою для того, щоб уся їхня внутрішня поверхня вкрилася шаром крові. Це призведе до розчинення антигенів на стінках пробірок.
2. Інкубуйте пробірки у вертикальному положенні за температури 37 ± 1 °C протягом 16–24 год.
3. Після інкубації проведіть центрифугування пробірок протягом 15 хвилин при відносному прискоренні центрифуги $2000\text{--}3000 \times g$ (g) для розділення плазми й еритроцитів.
4. Після центрифугування уникайте переміщення піпетки вниз і вгору та в жодному разі не перемішуйте плазму перед збором. Будьте обережні, щоб не зачепити матеріал на поверхні гелю.



Етап 2. Аналіз ELISA ІФН-γ

1. Доведіть температуру всіх компонентів ELISA, за винятком концентрованого кон'югату 100x, до кімнатної температури ($22 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$) протягом щонайменше 60 хвилин.

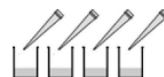


2. Відновіть стандарт набору до 8,0 МО/мл за допомогою дистильованої або деіонізованої води. Приготуйте чотири (4) стандартні розведення.



3. Відновіть ліофілізований концентрований кон'югат 100x за допомогою дистильованої або деіонізованої води.

4. Приготуйте кон'югат робочої концентрації в зеленому розчиннику й додайте по 50 мкл у кожну лунку.

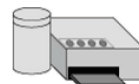


5. Додайте у відповідні лунки по 50 мкл проб плазми, що тестуються, та по 50 мкл стандартів. Перемішайте за допомогою шейкера.

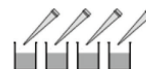


6. Інкубуйте протягом 120 ± 5 хв за кімнатної температури.

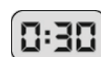
7. Промийте лунки принаймні 6 разів, використовуючи 400 мкл промивного буферного розчину на лунку.



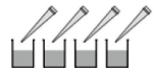
8. Додайте в лунки по 100 мкл розчину ферментного субстрату. Перемішайте за допомогою шейкера.



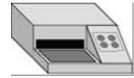
9. Інкубуйте протягом 30 хв за кімнатної температури.



10. Додайте в лунки по 50 мкл стоп-розчину для ферментного субстрату. Перемішайте за допомогою шейкера.



11. Виконайте зчитування результатів при 450 нм з еталонними фільтрами від 620 нм до 650 нм.



12. Проаналізуйте результати.



Суттєві зміни

Розділ	Сторінка	Зміни
Різні	Різні	Додано інструкції щодо використання пробірки з гепарином літію або гепарином натрію
Різні	Різні	Додано інструкції щодо робочої процедури забору крові при 2–8 °С
Різні	Різні	Кришка планшета тепер є потрібним матеріалом, що не входить у комплект

Історія редакцій довідника

Документ	Зміни
R6 Квітень 2019	Зміни щодо гепарину літію або гепарину натрію Нові інструкції для робочої процедури забору крові при 2–8 °С. Кришки планшетів тепер не входять до комплекту планшетів QF

Торговельні марки: QIAGEN®, QFT®, QuantiFERON® (QIAGEN Group); Microsoft®, Excel® (Microsoft); ProClin® (Rohm and Haas Co.).

Обмежена ліцензійна угода для набору реагентів QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) 2 плашки ELISA

Використання цього виробу означає надання покупцем або користувачем згоди на такі умови:

1. Виріб може використовуватися виключно відповідно до протоколів, що входять до комплекту виробу та цієї інструкції, а також лише з компонентами, що надаються в комплекті. Компанія QIAGEN не надає жодних ліцензій щодо будь-якої своєї інтелектуальної власності на використання компонентів цієї панелі з будь-якими компонентами, які не входять до цього набору (або додавання до них), за винятком описаних у протоколах, що надаються з приладом, і цієї інструкції.
2. За винятком чітко визначених ліцензій компанія QIAGEN не гарантує, що ця панель і/або її використання не порушують права третіх сторін.
3. Цей комплект і його компоненти мають ліцензію на одноразове використання й не підлягають повторному використанню, ремонту або перепродажу, якщо інше не визначено компанією QIAGEN.
4. Цим компанія QIAGEN відмовляється від будь-яких інших ліцензій, явних або непрямих, крім тих, які явно зазначені.
5. Покупець і користувач комплекту погоджуються не виконувати та не дозволяти іншим виконувати будь-які дії, які можуть призвести до порушення наведених вище умов, або сприяти цьому. Компанія QIAGEN може застосовувати заборони цієї Обмеженої ліцензійної угоди в будь-якому суді та зобов'язана відшкодувати всі свої слідчі й судові витрати, включно з витратами на адвоката, на будь-які дії із забезпечення виконання цієї Обмеженої ліцензійної угоди або будь-яких прав інтелектуальної власності, пов'язаних із комплектом і (або) його компонентами.

Оновлені ліцензійні умови див. на сайті www.qiagen.com.

© QIAGEN, 2019 р. Усі права захищені.

www.QuantiFERON.com

Азіатсько-Тихоокеанський регіон | techservice-ap@qiagen.com

Європа | techserviceQFT-eu@qiagen.com

Середній Схід / Африка | techserviceQFT-eu@qiagen.com

Латинська Америка (не включаючи Бразилію або Мексику) | techservice-latam@qiagen.com

Примітки

Примітки

