



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH - Q7, 23 - 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit der vorgelegten Urschrift wird
hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 28. MAI 2019

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Наборы реагентов, контрольных сывороток и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000:

23. Набор реагентов для определения PTH (PTH Elecsys, cobas e)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

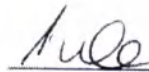
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 May 2019



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2019



11972103 122

100

Elecsys 2010
MODULAR ANALYTICS E170
cobas e 411
cobas e 601
cobas e 602

Русский

Назначение

Иммуноанализ для диагностики *in vitro*. Предназначен для количественного определения интактного паратиреоидного гормона в сыворотке и плазме крови человека для дифференциальной диагностики гиперкальциемии и гипокальциемии. Тест Elecsys PTH можно использовать во время операции.

Электрорефлюоресцентный иммуноанализ ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Теоретическое обоснование

Паратгормон (ПТГ) образуется в паращитовидных железах и выделяется в кровоток. Интактный ПТГ состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 84 аминокислоты и имеющей молекулярную массу приблизительно 9500 дальтон.

Период полувыведения биологически активного N-концевого фрагмента составляет всего несколько минут. Выборочное измерение интактного (в основном) паратгормона позволяет непосредственно оценивать секреторную активность паращитовидных желез.^{1,2}

ПТГ вместе с витамином D и кальцитонином вызывает мобилизацию кальция и фосфата из костной системы и повышает всасывание кальция в кишечнике и выведение фосфата через почки. Постоянство уровня кальция в крови достигается путем взаимодействия ПТГ и кальцитонина. Секретция ПТГ ингибируется под воздействием высоких концентраций кальция и активизируется в результате снижения концентрации кальция.

Расстройства паращитовидных желез приводят к повышенным или сниженным уровням кальция в крови (гиперкальциемии или гипокальциемии), вызванным изменениями секреции ПТГ.

Для выявления недостаточности паращитовидных желез (гипопаратиреоза) необходимо использовать высокочувствительный тест, с помощью которого можно измерять уровни ПТГ значительно ниже нормы.^{3,4}

Гиперактивность паращитовидных желез приводит к повышенной секреции ПТГ (гиперпаратиреоз). Первопричиной выступают аденомы паращитовидных желез. При вторичном гиперпаратиреозе уровень кальция в крови снижен в результате других патологических состояний (например, дефицита витамина D).

На сегодняшний день при оценке гиперпаратиреоза большую роль играет определение концентраций ПТГ и кальция.

Также есть сообщения об определении ПТГ интраоперационно в процессе резекции аденом паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе,^{5,6,7} при вторичном гиперпаратиреозе, связанном с почечной недостаточностью,^{8,9} и третичном гиперпаратиреозе после трансплантации почки.¹⁰ Поскольку, согласно сообщениям, период полувыведения ПТГ составляет 3-5 минут,¹¹ значительное снижение уровня ПТГ после удаления пораженной железы или желез позволяет хирургу оценить полноту резекции, а также определить, была ли у пациента удалена вся гиперфункционирующая ткань паращитовидных желез.¹²

Руководства NACB (Национальная академия клинической биохимии) рекомендует получать контрольные образцы до операции и до удаления железы с предполагаемой гиперфункцией.¹³ Образцы для тестирования ПТГ должны быть получены на 5 и 10 минут после резекции, и в качестве критерия успешности операции следует использовать снижение уровней ПТГ > 50 % по сравнению с контрольным образцом с самым высоким уровнем. Могут потребоваться дополнительные образцы, поскольку было показано, что со временем чувствительность может повышаться.¹⁴ Невозможность снизить ПТГ ниже рекомендуемых уровней свидетельствует о том, что либо (1) в организме еще осталась гиперфункционирующая ткань, и может оказаться необходимым дальнейшее исследование, как в случае с

двумя пациентами с пятой эктопической паращитовидной железой, которым потребовалась дополнительная операция,⁷ или (2) пиковый уровень ПТГ возник при мобилизации аденомы.¹⁵ Интраоперационное измерение ПТГ позволяет быстро получить достоверные результаты тестов после удаления всей гиперфункционирующей ткани паращитовидных желез в процессе хирургического вмешательства.

В анализе Elecsys для определения интактного ПТГ используется принцип сэндвич-теста, при котором биотинилированное моноклональное антитело взаимодействует с N-концевым фрагментом (1-37), а моноклональное антитело, меченое рутениевым комплексом⁴ взаимодействует с C-концевым фрагментом (38-84).

Антитела, используемые в данном анализе, могут взаимодействовать с эпитопами в области аминокислот 26-32 и 37-42.

a) Трис(2,2'-биридил)рутениевый(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Принцип метода

Принцип «сэндвича». Общая продолжительность анализа: 18 минут

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное ПТГ-специфичное антитело и моноклональное ПТГ-специфичное антитело, меченое рутениевым комплексом, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются не связавшиеся вещества. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной с данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов.

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка PTH.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-ПТГ-антитело-биотин (серая крышка), 1 флакон, 7 мл:
Биотинилированные моноклональные анти-PTH-антитела (мыши) 2,3 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.
- R2 Анти-PTH-антитело-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 7 мл:
Моноклональные анти-PTH-антитела (мыши), меченые рутениевым комплексом 2,0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для диагностики *in vitro*.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация использованных материалов должна проводиться в соответствии с локальными правилами ликвидации отходов.

Паспорт безопасности материала предоставляется по запросу.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Паратиреоидный гормон (паратгормон, паратирин) - ПТГ, интактный

Приготовление рабочего раствора реагента

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить набор с реагентами Elecsys необходимо в **вертикальном** положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:	
в неоткрытом виде при 2-8 °C	До конца срока годности.
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
На борту анализатора	8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сыворотка, полученная с использованием стандартных пробирок для образцов.

Плазма с K₂-ЭДТК и K₃-ЭДТК.

Из-за короткого периода полувыведения ПТГ для получения сыворотки кровь рекомендуется сразу центрифугировать.

Предпочтительно использовать плазму с ЭДТК, поскольку она сохраняет стабильность дольше, чем сыворотка.

Критерий: Сравнении методов с использованием сыворотки и плазмы, коэффициент 0.9-1.1 + отсечение в пределах ± 2 х аналитическая чувствительность (LDL) + коэффициент корреляции > 0.95.

Сыворотка: Стабильность на протяжении 8 часов при 15-25 °C, 2 суток при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C.

Плазма: Стабильность на протяжении 2 суток при 15-25 °C, 3 суток при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C.

Указанные типы проб тестировались с применением пробирок для сбора образцов, которые можно было приобрести в торговой сети на момент проведения тестов, т. е. тестировались пробирки не всех производителей. В системах сбора образцов разных производителей используются различные материалы, которые в некоторых случаях могут искажать результаты тестирования. При обработке образцов в первичных пробирках (системах забора крови) следуйте указаниям инструкций производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы и контроли, стабилизированные с помощью азида.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов, калибраторов и контролей соответствует температуре окружающей среды (20-25 °C).

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контроли на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел «Реагенты».

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- REF 11972219122, PTH CalSet, 4 x 1 мл
- REF 05618860190, PreciControl Varia, 2 x 3 мл каждого из PreciControl Varia 1 и 2
- Общее лабораторное оборудование
- Анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e

Вспомогательные материалы для анализаторов Elecsys 2010 и cobas e 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, системный буфер

- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, чистящий раствор для измерительной ячейки
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в дистиллированную воду
- REF 11933159001, Адаптер для SysClean
- REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
- REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 наконечников для дозатора

Вспомогательные материалы для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, чистящий раствор для измерительной ячейки
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, раствор для промывки на финальном этапе работы и при замене реактива
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл, чистящий раствор
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- REF 03027651001, адаптер для SysClean M

Вспомогательные материалы для всех анализаторов:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции, применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602: Необходимо использовать раствор PreClean M.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C) на борт анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Стандартизация: Данный метод стандартизован относительно имеющегося в продаже теста на ПТГ (RIA). Результаты измерений стандарта NIBSC 95/646 (ВОЗ) оценивались путем тестирования разведений в сыворотке крови человека в диапазоне измерения (40-4000 пг/мл) на 16 анализаторах (анализаторы cobas e 411 и cobas e 601). Средние результаты измерений составили 100 % $\pm$ 4 %.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки определенной серии реагентов. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью набора калибраторов CalSet.

Интервал калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе). Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней (при использовании на анализаторе одного и того же набора реагентов)
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества может быть использован контроль PreciControl Vana.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроли для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при использовании теста, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе (в пг/мл или пмоль/л).

Коэффициенты пересчета: $\text{пг/мл} \times 0.106 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 9.43 = \text{пг/мл}$

Ограничения – интерференция

На результаты анализа не влияет иктеричность (билирубин < 1112 мкмоль/л или < 65 мг/дл), липения (Интралипид < 1500 мг/дл) и биотин (< 205 нмоль/л или < 50 нг/мл).

На результаты анализа влияет гемолиз ≥ 0.15 г/дл. Не используйте образцы с видимыми признаками гемолиза.

Критерий: Результаты измерений в пределах $\pm 10\%$ исходного уровня.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 (восемь) часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено влияния ревматоидного фактора (до концентрации 1500 МЕ/мл).

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрации ПТГ до 17000 пг/мл (1802 пмоль/л).

In vitro протестировано 16 широко применяемых фармакологических препаратов. Влияния на результаты анализа не обнаружено.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутиению. Состав тест-системы позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

1.20-5000 пг/мл или 0.127-530 пмоль/л (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как < 1.20 пг/мл (< 0.127 пмоль/л). Значения выше диапазона измерений определяются как > 5000 пг/мл (> 530 пмоль/л).

Нижние пределы измерения

Нижний предел обнаружения теста

Нижний предел обнаружения: 1.20 пг/мл (0.127 пмоль/л)

Нижний предел обнаружения представляет собой наименьший измеряемый уровень аналита, который можно отличить от нуля. Он рассчитывается как концентрация, превышающая на два стандартных отклонения результат измерения самого низкого стандарта (мастер калибратор, стандарт 1 + 2 SD, повторяемость $n = 21$).

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения

15-65 пг/мл (1.6-6.9 пмоль/л)^{16,17}

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys и пулов сыворотки крови человека согласно модифицированному протоколу (EP5-A) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI); 6 серий ежедневно на протяжении 10 дней ($n = 60$); повторяемость на анализаторе MODULAR ANALYTICS E170 ($n = 21$). Были получены следующие результаты:

Анализаторы Elecsys 2010 и cobas e 411								
Образец	Среднее		SD		CV	Внутрилабораторная воспроизводимость		
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%	пг/мл	пмоль/л	%
HS ^b 1	26.7	2.83	0.711	0.075	2.7	1.73	0.184	6.5
HS 2	52.5	5.56	0.853	0.091	1.6	2.07	0.220	3.9
HS 3	261	27.7	4.0	0.424	1.5	7.81	0.829	3.0

b) HS = сыворотки крови человека

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Воспроизводимость					
Образец	Среднее		SD		CV
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%
HS 1	21.9	2.32	0.44	0.05	2.0
HS 2	35.0	3.71	0.43	0.05	1.2
HS 3	123	13.04	1.31	0.14	1.1

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Внутрилабораторная воспроизводимость					
Образец	Среднее		SD		CV
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%
HS 1	23.2	2.46	0.79	0.08	3.4
HS 2	80.9	8.58	2.01	0.21	2.5
HS 3	240	25.4	6.72	0.71	2.8

Прецизионность определялась с применением реагентов и контролем Elecsys в отдельном исследовании согласно протоколу (EP5-A2) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): По 2 серии в дублях в день на протяжении 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализаторы Elecsys 2010 и cobas e 411								
Образец	Среднее		SD		CV	Внутрилабораторная воспроизводимость		
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%	пг/мл	пмоль/л	%
PC ^c	54.6	5.79	0.657	0.070	1.2	1.11	0.118	2.0
Varia 1								

Анализаторы Elecsys 2010 и cobas e 411						
Обра- зец	Воспроизводи- мость				Внутрилаборатор- ная воспроизводи- мость	
	Среднее		SD		CV	
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%	
PC	182	19.3	2.43	0.258	1.3	3.14
Varia 2						0.333
						1.7

c) PC = PreciControl

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602						
Обра- зец	Воспроизводи- мость				Внутрилаборатор- ная воспроизводи- мость	
	Среднее		SD		CV	
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%	
PC	54.7	5.80	0.943	0.100	1.7	0.977
Varia 1						0.104
PC	184	19.5	2.65	0.281	1.4	3.11
Varia 2						0.330
						1.7

Сравнение методов

При сравнении анализа Elecsys PTH (y) и имеющегося в продаже теста на ПТГ (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 152

Регрессия по Пассингу/Баблоку¹⁶ Линейная регрессия

$$y = 1.01x + 4.86$$

$$y = 0.83x + 19.4$$

$$r = 0.886$$

$$r = 0.991$$

Концентрации в образцах составляли от приблизительно 1.4 до 1880 пг/мл (от 0.15 до 199 пмоль/л).

Аналитическая специфичность

Не были выявлены перекрестные реакции для: Остеокальцин, ПТГ фрагмент 1-37, ПТГ-связанный белок (1-86), костная щелочная фосфатаза и β -CrossLaps.

Функциональная чувствительность

6.0 пг/мл (0.64 пмоль/л)

Функциональная чувствительность представляет собой самую низкую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимым образом измерить при внутрилабораторной воспроизводимости CV $\leq$ 20 %.

Клинические исследования во время операций

В 2006 году Национальная Академия Клинической Биохимии опубликовала Руководство по лабораторной медицинской практике для диагностики у постели больного «Доказательная практика диагностики у постели больного».¹³ Это руководство рекомендует использовать тестирование на паратиреоидный гормон во время операции 1) для пациентов, находящихся на операции по поводу гиперпаратиреоза, особенно при минимально инвазивных или прямых процедурах; 2) для пациентов, находящихся на повторной операции и 3) как замену традиционным лабораторным измерениям ПТГ в процессе венозной локализации, чтобы помочь ангиографической группе собрать образцы. Руководстве приведены рекомендации касательно пациентов, которым назначена паратиреоидэктомия при гиперпаратиреозе. Необходимо провести исследование проб до оперативного вмешательства и удаления желез, а также через 5-10 минут после удаления. Снижение значения концентрации ПТГ более чем на 50 % свидетельствует об успешном исходе хирургического вмешательства. Руководство также предупреждает, что могут оказаться необходимыми дополнительные образцы.¹³

Исследование на ПТГ во время операции на паратиреоидной железе проводилось несколькими группами исследователей с использованием иммунотеста Elecsys PTH.^{6,7,8,9,10}

Общая чувствительность и специфичность анализа, позволяющая продемонстрировать успешность операции, которая определялась по послеоперационному снижению уровня кальция, составляла соответственно 99.6 % и 93.7 %.

Список литературы

- Silverman R, Yalow RS. Heterogeneity of parathyroid hormone: Clinical and physiologic implications. J Clin Invest 1973;52:1958-1971.
- Flehtje D, Schmidt-Gayk H, Fischer S, et al. Intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. Br J Surg 1990;77:168-172.
- Nussbaum S, Potts JT. Advances in Immunoassays for Parathyroid Hormone. Clinical Applications to Skeletal Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R (eds). The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. Raven Press, New York 1994:157-169.
- Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, et al. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. Proc Natl Acad Sci USA 1963;49:613-617.
- Bergenfels A, Nordén NE, Åhrén B. Intraoperative fall in plasma levels of intact parathyroid hormone after removal of one enlarged parathyroid gland in hyperthyroid patients. Eur J Surg 1991;157:109-112.
- Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of a rapid immunometric assay for intra-operative parathyroid hormone measurements. Braz J Med Biol Res 2003;36(6):715-721.
- Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of intra-operative PTH measurement in primary and secondary hyperparathyroidism: experience with 109 patients. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50(5):869-875.
- Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, et al. Intra-operative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay. Langenbecks Arch Surg 2001;386(6):440-443.
- Seehofer D, Rayes N, Klupp J, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2005;390(3):222-229.
- Haustein SV, Mack E, Starling JR, et al. The role of intra-operative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. Surgery 2005;138(6):1066-1071.
- Maier GW, Kreis ME, Renn W, et al. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism: A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. Jour Clin Endocrinol Metab 1998;83(11):3853-3856.
- Carter AB, Hovanitz TJ. Intra-operative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. Arch Pathol Lab Med 2003;127:1424-1442.
- Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence Based Practice for Point of Care Testing. AACC Press:2006.
- Bergenfels A, Isaksson A, Lindblom P, et al. Measurement of parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism undergoing first and reoperative surgery. Br J Surg 1998;85:1129-1132.
- Yang GP, Levine S, Weigel RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause a false-negative intra-operative assay result. Arch Surg 2001;136:945-949.
- Blind E. Measurement of Intact Parathyroid Hormone by an Extracting Two-Site Immunometric Assay. In: Schmidt-Gayk H, Ambruster FP, Bouillon R, (eds). Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, and cyclic AMP. Heidelberg: Springer 1990:151.
- Thomas L. Parathyroid hormone (PTH). Clinical Laboratory Diagnosis. TH-Books. Frankfurt. 1st english edition 1998:248-250.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

PTH

Паратиреоидный гормон (паратгормон, паратирин) - ПТГ, интактный

cobas®

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки в дополнение к указанным в стандарте ISO 15223-1.

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2015 Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Mannheim
www.roche.com



Roche

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Стабильность

Набор реагентов следует хранить при 2-8 °C.

Срок хранения набора реагентов – до конца срока годности, максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату истечения срока годности см. на этикетке. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Наборы реагентов, контрольных сывороток и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000: 23. Набор реагентов для определения PTH (PTH Elecsys, cobas e)

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностик in vitro
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Содержит достаточно для 100 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения

7. Предупреждение только для использования in vitro
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. QR – код
12. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата производства
16. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке:

Наборы реагентов, контрольных сывороток и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000:

23. Набор реагентов для определения PTH (PTH Elecsys, cobas e)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D- 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2
Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64.
E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 11972103 122

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Наборы реагентов, контрольных сывороток и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000: 23. Набор реагентов для определения ПТН (PTH Elecsys, cobas e) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями. Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах. Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Наборы реагентов, контрольных сывороток и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000: 23. Набор реагентов для определения ПТН (PTH Elecsys, cobas e) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

Паратиреоидный гормон (паратгормон, паратирин) - ПТГ, интактный

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке. По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

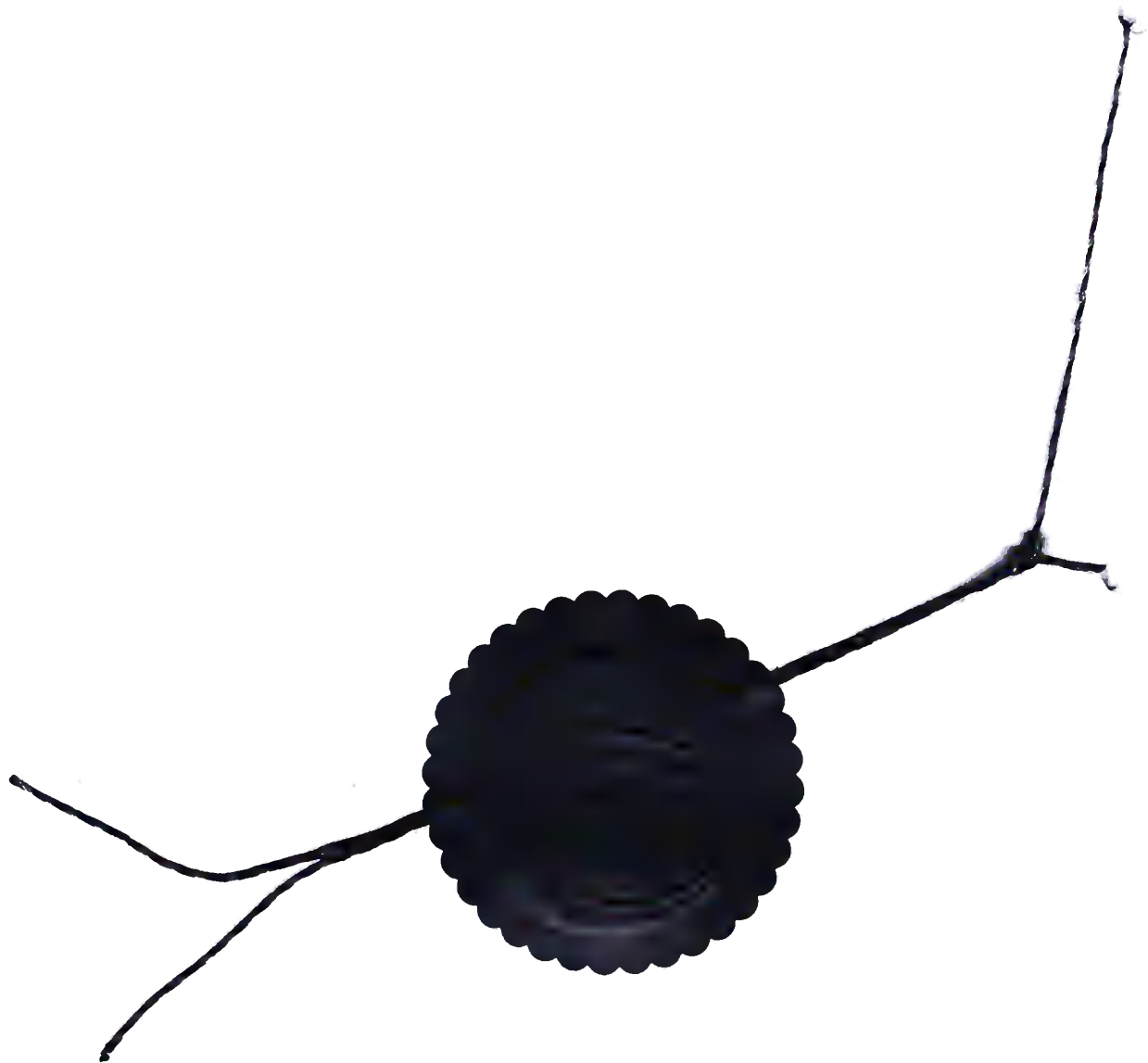
Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя. В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64



Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)
Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 28 мая 2019 г.]

[Подпись]
Клаудия Зеелер
(Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

PTH

Паратиреоидный гормон (паратгормон, паратирин) – ПТГ, интактный

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Наборы реагентов, контрольных сывороток и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), cobas e411 (Rack/Disk), и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000:**

23. Набор реагентов для определения ПТГ (PTH Elecsys, cobas e).

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 мая 2019 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

[Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2019

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм, Германия (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890
Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: д-р Урсула Редекер, председатель; Эдгар Фит
Председатель наблюдательного совета: д-р Северин Шван

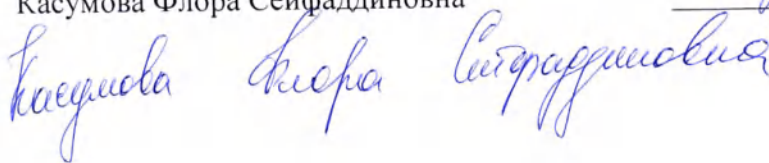
Список литературы

- 1 Силвермэн Р., Йелоу Р.С. (Silverman R, Yalow RS). "Неоднородность паратиреоидного гормона: Клинические и физиологические последствия". "Журнал клинических исследований" 1973;52:1958-1971.
- 2 Флентже Д., Шмидт-Гаук Х., Фишер С. (Flentje D, Schmidt-Gayk H, Fischer S) и др. "Интактный паратиреоидный гормон при первичном гиперпаратиреозе". "Британский журнал хирургии" 1990;77:168-172.
- 3 Нассбаум С., Поттс Д.Т. (Nussbaum S, Potts JT). "Достижения в иммуноанализе паратиреоидного гормона. Клинические применения к скелетным заболеваниям костного и минерального обмена". В: Билезикиан Д.П., Левин М.А., Маркус Р. (Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R) (ред.). "Паратироиды: Основные клинические концепции". Изд-во "Рейвен Пресс" (Raven Press), Нью-Йорк 1994:157-169.
- 4 Берсон С.А., Ялоу Р.С., Аурбэч Д.Д. (Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD) и др. "Иммуноанализ бычьего и человеческого паратиреоидного гормона". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1963;49:613-617.
- 5 Бергенфелц А., Норден Н.Е., Ахрен Б. (Bergenfeltz A, Norden NE, Åhren B). "Интраоперационное снижение уровня интактного паратиреоидного гормона в плазме после удаления одной увеличенной паращитовидной железы у пациентов с гипертиреозом". "Европейский журнал хирургии" 1991;157:109-112.
- 6 Ох М.Н., Сантос Р.О. Кунии И.С. (Ohe MN, Santos RO, Kunii IS) и др. "Полезность быстрого иммунометрического анализа для внутриоперационных измерений паратиреоидного гормона". "Бразильский журнал медицинских и биологических исследований" 2003;36(6):715-721.
- 7 Ох М.Н., Сантос Р.О. Кунии И.С. (Ohe MN, Santos RO, Kunii IS) и др. "Полезность внутриоперационного измерения ПТГ при первичном и вторичном гиперпаратиреозе: опыт работы с 109 пациентами". "Журнал эндокринологии и метаболизма" (Arq Bras Endocrinol Metab) 2006;50(5):869-875.
- 8 Сихофер Д., Рейес Н., Улрич Ф. (Seehofer D, Rayes N, Ulrich F) и др. "Внутриоперационное измерение интактного паратиреоидного гормона при почечном гиперпаратиреозе по недорогому рутинному анализу". Журнал "Архивы хирургии Лангенбека" 2001;386(6):440-443.
- 9 Сихофер Д., Рейес Н., Клапп Д. (Seehofer D, Rayes N, Klupp J) и др. "Прогностическая ценность интактного измерения паратиреоидного гормона во время операции по гиперпластирозу почек". Журнал "Архивы хирургии Лангенбека" 2005;390(3):222-229.
- 10 Хаустейн С.В., Марк Е., Старлинг Д.Р. (Haustein SV, Mack E, Starling JR) и др. "Роль внутриоперативного тестирования паратиреоидных гормонов у пациентов с третичным гиперпаратиреозом после трансплантации почек". Журнал "Хирургия" 2005;138(6):1066-1071.
- 11 Мейер Д.В., Крейс М.Е., Ренн В. (Maier GW, Kreis ME, Renn W) и др. "Паратиреоидный гормон после аденоидэктомии для первичного гиперпаратиреоза: Изучение кинетики элиминации пептидных гормонов у людей". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма", 1998;83(11):3853-3856.
- 12 Картер А.Б., Хованитц Т.Д. (Carter AB, Howanitz TJ). "Внутриоперационное тестирование паратиреоидного гормона: всесторонний обзор использования анализа и соответствующей литературы". "Архивы патологии и лабораторной медицины" 2003;127:1424-1442.

- 13 Николс Д.Х., Кристенсон Р.Х., Кларк В. (Nichols JH, Christenson RH, Clarke W) и др. "Руководства Национальной академии клинической биохимической лабораторной практической медицины: Практика, основанная на фактических данных, для тестирования по месту обслуживания". Издательство "AACC Press" 2006.
- 14 Бергенфелз А., Исакссон А., Линдблом П. (Bergenfelz A, Isaksson A, Lindblom P) и др. "Измерение паратиреоидного гормона у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, перенесших первую и повторную хирургию". "Британский журнал хирургии" 1998;85:1129-1132.
- 15 Янг Д.П., Левин С., Вейгел Р.Д. (Yang GP, Levine S, Weigel RJ). "Всплеск паратиреоидного гормона во время исследования шеи может привести к ложноотрицательному результату внутриоперационного анализа". Журнал "Архивы хирургии" 2001;136:945-949.
- 16 Блинд Е. (Blind E). "Измерение интактного паратиреоидного гормона путем экстракции двухсайтным иммунометрическим анализом". В: Шмидт-Гак Х., Армбрустер Ф.П., Боуилон Р. (Schmidt-Gayk H, Armbruster FP, Bouillon R) (ред.). "Кальций-регулирующие гормоны, метаболиты витамина D, циклические АМР". Гейдельберг: Издательство "Спрингер" (Springer) 1990:151.
- 17 Томас Л. (Thomas L). "Паратиреоидный гормон (ПТГ). Клиническая лабораторная диагностика". Изд. "ТиЭйч-букс" (TH-Books), Франкфурт, 1-е английское издание 1998:248-250.
- 18 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация, город Москва.

Пятого июня две тысячи девятнадцатого года.

Я, Бибишева Амалия Романовна, нотариус города Москвы, свидетельствую о подлинности подписи переводчика **Касумовой Флоры Сейфаддиновны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/59-н/77-2019- *5-1254*

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.



А.Р. Бибишева

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 листов.

Нотариус *А.Р. Бибишева*

А.Р. Бибишева