



SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

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

[Handwritten signature]

Beglaubigte Ablichtung

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

Mannheim, den 20. JAN. 2020

[Handwritten signature of Claudia Seeler]

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Наборы реагентов и калибраторов высокой чувствительности для определения тропонина Т для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000

1. Набор реагентов высокой чувствительности для определения тропонина Т экспресс-методом (Elecsys Troponin T hs STAT Elecsys and cobas e analyzers)

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: 16 January 2020



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2020

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

 05002720 190	 100	SYSTEM cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602
---	--	---

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 080

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: Номер кода аналитики 107

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения сердечного тропонина Т в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест может быть использован в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома для выявления инфаркта, например, инфаркта миокарда. Кроме того, тест показан для выявления группы риска среди пациентов с острым коронарным синдромом и риском повреждения сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Тест также может быть полезен для выбора более интенсивной терапии и воздействия у пациентов с повышенными уровнями сердечного тропонина Т.

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

Теоретическое обоснование

Тропонин Т (TnT) является компонентом сократительного аппарата поперечно-полосатых мышц. Хотя функция TnT одинакова во всех поперечно-полосатых мышцах, TnT, происходящий исключительно из миокарда (сердечный TnT, молекулярная масса 38,7 kDa), резко отличается от TnT скелетных мышц. Ввиду высокой тканевой специфичности сердечный тропонин Т (сTnT) является кардио-специфичным, высокочувствительным маркером для диагностики поврежденного миокарда. Уровень сердечного тропонина Т стремительно растет после острого инфаркта миокарда (ОИМ) и может оставаться повышенным до 2 недель после него.^{1,2,3} Возможность раннего выявления повышенного уровня тропонина в крови зависит от аналитической чувствительности применяемого теста на тропонин; в нескольких исследованиях установлено, что сердечный тропонин Т-высокочувствительный (сTnT-hs) помогает снизить время обнаружения с 6 до 3 часов по сравнению со стандартными тестами на тропонин,^{4,5,6} и рекомендован к использованию руководствами 2011 ESC Европейского общества по кардиологии (ESC) и 2014 NICE для инфаркта миокарда (NSTEMI), без повышения сегмента ST.^{7,8} В 2015 ESC руководящие принципы по NSTEMI предложили дальнейшее сокращение времени наблюдения до 0 ч/1 ч. В данном ускоренном методе подтверждения или исключения инфаркта миокарда в течение 0 ч/1 ч используются высокочувствительные тесты на сердечный тропонин (hs-cTn) тест и алгоритм, прошедший валидацию для применения со специфическим анализом hs-cTn.^{9,10,11,12} Конкретные значения алгоритма для сTnT-hs, прошедшие валидацию в 3 исследованиях: APACE, APACE-2015 и TRAPID-AMI^{13,14,15} и опубликованы в соответствующих руководствах. В отличие от инфаркта миокарда с повышением сегмента ST (STEMI), диагноз NSTEMI в значительной степени зависит от результата анализа сTn. Согласно 3^{му} универсальному определению инфаркта миокарда, ИМ диагностируется в случаях, когда уровень сTn в крови выше 99^{го} перцентил референсного предела (в здоровой популяции) при наличии признаков ишемии миокарда (симптомов, изменений на ЭКГ или результатов визуализации). Это определение требует проведения анализа на тропонин с погрешностью (коэффициентом вариации) в 99^{го} перцентиле меньшей или равной 10 %.¹⁶

Сердечный тропонин Т (сTnT) является независимым прогностическим маркером, с помощью которого можно предсказать краткосрочные, среднесрочные и даже долгосрочные результаты пациентов с острым коронарным синдромом.^{17,18,19,20}

Кроме того, 4 мультицентровых исследований, в которых участвовало более 7000 пациентов, показали, что сTnT также пригоден для выявления пациентов, которым особенно показана анти-тромботическая терапия (ингибиторами GPR11a, низкомолекулярным гепарином).^{21,22,23,24,25}

Результаты дополнительного исследования в рамках исследований PLATO trial, с участием 9946 пациентов, госпитализированных с NSTEMI-ACS, также говорят в пользу применения сTnT-hs тестирования для выявления NSTEMI-ACS пациентов, наиболее восприимчивых к агрессивной стратегии антитромбоцитарной терапии.²⁶

Сердечный тропонин является предпочтительным маркером повреждения миокарда согласно новым рекомендациям по диагностике и лечению NSTEMI-ACS.²⁷

Тропонин выделяется в процессе некроза миоцитов. Он специфичен для сердца, но выделяется не только при инфаркте миокарда. Чтобы реализовать острый и хронический подъем сTn, процедура Универсального определения ОИМ требует взять серию проб и проследить, будет ли уровень сTn повышаться выше или падать ниже заданного референсного предела 99^{го} перцентил. Изменения сTn в абсолютном выражении, по-видимому, имеют более высокую диагностическую точность для ОИМ, чем относительные изменения.^{10,28} Интерпретация результата требует проведения анализа вместе с клинической оценкой, включая клинические симптомы и изменения на ЭКГ.

В универсальном определении острого инфаркта миокарда признается, что повышенная аналитическая чувствительность тестов сTn, развивавшаяся в последние годы, позволяет обнаруживать повреждение миокарда иной этиологии.²⁹ Хронический подъем уровня сTn можно обнаружить у клинически стабильных пациентов с хронической или незначительной сердечной недостаточностью,^{30,31,32} у больных с различными формами кардиосклероза,³³ почечной недостаточностью,^{34,35,36,37,38} сепсисом³⁹ и диабетом.^{40,41}

Повышенные уровни сTnT коррелируют с серьезностью поражения коронарной артерии и риском неблагоприятного исхода независимо от уровня натрийуретических пептидов (NT-proBNP или BNP).^{42,43}

Низкие концентрации тропонина Т являются независимым признаком сердечно-сосудистой патологии, в том числе, возникновения и рецидивов мерцательной аритмии.⁴⁴

Повреждение клеток миокарда, приводящее к повышению концентрации сTnT в крови, может также наблюдаться в других клинических ситуациях, например, при миокардите,⁴⁵ сердечных конвульсиях,⁴⁶ эмболии легочной артерии⁴⁷ и наркотической кардиотоксичности.⁴⁸

Другие диагностические тесты, например на миоглобин, CK-MB, NT-proBNP, и CRP могут дополнить диагностическую и прогностическую информацию тропонина Т различными показателями.^{49,50}

В анализе Elecsys Troponin T hs используется два моноклональных антитела, специфично направленных против сердечного тропонина Т человека.^{51,52} Эти антитела распознают два эпитопа (аминокислоты в позициях 125-131 и 136-147), локализованные в центральной части белка сердечного тропонина Т, который состоит из 288 аминокислот.

Калибраторы Elecsys Troponin T hs (CalSet Troponin T hs) содержат рекомбинант сердечного тропонина Т человека (гес. hsTnT). Рекомбинантный hsTnT изолируется из клеточной культуры E. coli BL21, содержащей вектор pET с 3 геном изоформы человеческого сердечного тропонина Т. После ферментации клетки разрушают ультразвуком, и гес. hsTnT очищают при помощи ионообменной хроматографии. Очищенный гес. hsTnT далее описывается по результатам SDS PAGE, Вестерн-блоттинга, иммунологической активности и содержанию тропонина.⁵³

Принцип метода

Принцип "сэндвича". Общая продолжительность анализа: 9 минут.

Анализатор cobas e 411:

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинизированное моноклональное специфичное сердечному тропонину Т антитело и моноклональное специфичное сердечному тропонину Т антитело, меченое рутением комплексами,⁵⁴ вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

- 2-я incubация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602:

- В течение 9-минутной инкубации антиген в образце (50 мкл), биотинизированное моноклональное анти-сердечный тропонин Т-специфическое антитело, моноклональное анти-сердечный тропонин Т-специфическое антитело, меченое рутением комплексоном, и микрочастицы, покрытые стрептавидином, взаимодействуют с сформированным сандвич-комплексом, который связывается с твердой фазой.

Все анализаторы:

- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязанные вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную реакцию, которая измеряется фотоумножителем.

- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или в штрих-коде.

4) Troponin-T-биотинизированный(ы)-комплекс (Pru/Tro/TS)

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка TNT-HSST.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:

Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

- R1 Анти-hsTnT-антитела-биотин (серая крышка), 1 флакон, 8 мл:

Биотинизированное моноклональное антитело против сердечного тропонина Т (мышь) 2.5 мг/мл; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант, ингибиторы.

- R2 Анти-hsTnT-антитела-Pru/Tro/TS* (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:

Моноклональное антитело против сердечного тропонина Т (мышь), меченое рутением комплексоном 2.5 мг/мл; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Уничтожение всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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

Приготовление рабочего раствора реагента

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

Необходим для корректной работы информации 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 перемагничивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:

в неопрытом виде при 2-8 °C	До конца срока годности.
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель

Стабильность:

На борту анализатора	4 недели
----------------------	----------

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были приняты подпадающие указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Обработанная K₂-ЭДТА, K₃-ЭДТА, Li-гепарином и Na-гепарином плазма.

Нельзя повторно использовать образцы плазмы (ЭДТА, гепарин) и сыворотки крови.

Критерий: Угловой коэффициент в пределах 0.8-1.2 + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность на протяжении 24 часов при 2-8 °C, 12 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Замораживать только один раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в парных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы и контроли, стабилизированные с помощью ацета.

Перед началом проведения исследования убедиться 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 - рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входит в набор):

- REF 05002736190, Troponin T hs STAT CalSet, 4 x 1.0 мл
- REF 05005107190, ProCellControl Troponin, 4 x 2.0 мл
- REF 03000987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 мл дилуента для образцов
- Общее лабораторное оборудование

- Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- REF 11682986122, ProCell, 6 x 380 мл системный буфер
- REF 11682970122, CleanCell, 6 x 380 мл, чистящий раствор для измерительной ячейки
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
- REF 11933159001, Адаптер для SysClean
- REF 11708802001, AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 наклоненных для дозатора
- REF 11800507001, чистый-эксплэш

Вспомогательные материалы для анализаторов 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, раствор для промывки измерительных клеток
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 чашек для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывки в процессе смены реагента

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных чашек или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter 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 и считыванием специфических для теста параметров со штрих-кода реагента происходит автоматически. Ввод информации вручную не требуется. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную (кроме анализатора cobas e 602).

Анализаторы 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), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: Тест Troponin T hs STAT ([REF] 05092728190) был стандартизован относительно метода Troponin T STAT ([REF] 04660307190, 4^е поколение). В свою очередь, этот тест первоначально был стандартизован относительно метода Enzymun-Test Troponin T (CARDIAC T).

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 соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии реагентов с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- через 1 месяц (28 дней) при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней (при использовании на борту анализатора 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 Troponin.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

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

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Полученные значения должны попадать в установленные пределы. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл, нг/л, нг/мл, мкг/л (анализаторы cobas e 601 и cobas e 602) или в пг/мл, нг/мл, мкг/л (анализатор cobas e 411).

Ограничения – интерференция

На результаты анализа не влияет иктеричность (билирубин < 428 мкмоль/л или < 25 мг/дл), гемолиз (Hb < 0.062 ммоль/л или < 0.1 г/дл); интерференцию могут вызвать образцы с признаками гемолиза, липемия (Интралипид < 1500 мг/дл) и биотин (< 82 нмоль/л или < 20 нг/мл).

При использовании образцов с концентрацией гемоглобина > 0.1 г/дл были получены ложно заниженные результаты.

Критерий: Результаты измерений в пределах $\pm 20\%$ исходного уровня при концентрациях тропонина T < 100 нг/л или пг/мл ($\pm 10\%$ при концентрациях тропонина T ≥ 100 нг/л или пг/мл).

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 тропонина T до 100000 нг/л (пг/мл).

In vitro протестировано 52 широко применяемых фармакологических препарата. 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

3-10000 нг/л или пг/мл (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела измерения холостой пробы определяются как < 3 нг/л или пг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 10000 нг/л или пг/мл (или до 100000 нг/л или пг/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 3 нг/л (пг/мл)

Предел обнаружения = 5 нг/л (пг/мл)

Предел количественного определения = 13 нг/л (пг/мл)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических лабораторных стандартов (CLSI).

Предел количественного определения определяли с использованием результата теста функциональной чувствительности.

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} процентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения (функциональная чувствительность) это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутривлабораторной прецизионностью CV $\leq 10\%$

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

(10 независимых серий; 1 серия в день). Он определялся с применением образцов тропонина Т низкой концентрации.

Было проведено внутреннее исследование на основе инструкций протокола EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Предел измерения холостой пробы и предел обнаружения были рассчитаны следующим образом:

	Анализатор cobas e 411	Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602
Предел измерения холостой пробы (нг/л = пг/мл)	2.57	2.26
Предел обнаружения (нг/л = пг/мл)	4.88	2.85

Разведение

Образцы с концентрацией сердечного тропонина Т выше диапазона измерений можно развести с использованием разбавителя Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (автоматически на анализаторах, либо вручную). Концентрация в разведенном образце должна составлять > 1000 нг/л (пг/мл).

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

В исследованиях, проводившихся с использованием теста Elecsys Troponin T hs с участием 533 здоровых добровольцев (в возрасте: 20-71 лет), верхний референсный предел (99^я перцентиль) для тропонина Т составил 14 нг/л (пг/мл) с 95 % доверительным интервалом 12.7-24.9 нг/л (пг/мл).⁵⁴

Наименьшая концентрация с CV меньше или равным 10 % (предел количественного обнаружения) для теста Elecsys Troponin T hs STAT составила 13 нг/л (пг/мл).

Согласно критериям определения острого инфаркта миокарда ВОЗ,⁵⁵ разработанным в 1970-х годах, значение дискриминационного уровня (клинический дискриминатор) для тропонина Т составляет 0.1 мкг/л (нг/мл) или 100 нг/л (пг/мл) по результатам анализа ROC-кривой теста Elecsys Troponin T предыдущего поколения.^{56,57}

Определение острого инфаркта миокарда, введенное ВОЗ, недавно было обновлено и учитывает определение ESC/ACCF/AHA/WHF, где рекомендуется определять рост и/или падение уровня сердечного тропонина в клинических условиях ишемии миокарда с использованием 99^{го} перцентилей значения дискриминационного уровня тропонина.⁵⁸

Вследствие особенностей кинетики высвобождения сердечного тропонина Т, первоначальный результат теста < 99^{го} перцентилей в первый час появления симптомов не позволяет исключить инфаркт миокарда для всех пациентов. Поэтому для незамедлительного исключения диагноза предлагается использовать нижние дискриминационные уровни, а также специфичные изменения дельта-волны в алгоритмах 0ч/1ч.⁹ Дополнительное тестирование через подходящие промежутки времени рекомендуется, если первые измерения не дали однозначных результатов, а клиническое состояние по-прежнему не исключает острого коронарного синдрома.⁹ Показатели по тропонину используются только вместе с полной клинической оценкой (включая характеристики боли в груди и ЭКГ).

Важно получить подробную историю болезни с точным описанием симптомов. Необходимо клиническое обследование, при котором следует уделить особое внимание наличию сердечной контузии, острой и хронической сердечной недостаточности, расслаивающейся аневризмы аорты, аортального порока сердца, гипертрофической кардиомиопатии, тахикардии или брадикардии, синдрома транзиторного баллонирования верхушки левого желудочка, острого некроза скелетных мышц с повреждением миокарда, эмболии легочной артерии, легочной гипертензии, острых неврологических заболеваний, инфильтратов, наркотического отравления, дыхательной недостаточности, сепсиса, ожогов.^{9,16}

Чтобы разделить пациентов на группы с изменением или без изменения сегмента ST, проводится электрокардиография (ЭКГ).

Лабораторные анализы для пациентов с острым коронарным синдромом должны включать маркеры повреждения миокарда, предпочтительно сердечный тропонин.⁹ Если концентрация тропонина или сердечных ферментов возрастает, то это свидетельствует о произошедшем необратимом повреждении миоцитов; поэтому у таких пациентов диагностируется повреждение миокарда.

Факторы, ассоциируемые с повышенными значениями^{16,45,59,60,61,62}

Опубликованные клинические исследования показывают повышение уровня сердечного тропонина Т у пациентов с повреждениями миокарда, например, при нестабильной стенокардии, сердечных контузиях и при пересадке сердца. Повышенные уровни также наблюдались у пациентов с некрозом скелетных мышц и полимиозитом.

Руководства ESC и AHA/ACC и Универсальное определение инфаркта миокарда рекомендуют взять серию проб на подъем или падение уровня тропонина, чтобы различать острое и хроническое повышение с Тп. Результаты следует интерпретировать совместно с клинической картиной, включая анамнез, признаки и симптомы, данные ЭКГ и концентрации биомаркеров.^{9,16,27}

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость

Воспроизводимость определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контролей согласно протоколу EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 серии в дублях для каждого в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее нг/л (пг/мл)	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. нг/л (пг/мл)	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/л (пг/мл)	Коеф. вариации %
Человеческая сыворотка 1	6.2	0.6	9.4	1.1	17.8
Человеческая сыворотка 2	12.7	0.4	3.2	0.8	6.2
Человеческая сыворотка 3	23.2	0.6	2.6	1.0	4.4
Человеческая сыворотка 4	312	3.1	1.0	4.3	1.4
Человеческая сыворотка 5	943	8.1	0.9	13.7	1.4
Человеческая сыворотка 6	2718	21.1	0.8	35.5	1.3
Человеческая сыворотка 7	8131	63.0	0.8	119	1.5
PreciControl TN1	25.6	0.5	2.1	0.9	3.6
PreciControl TN2	1819	27.2	1.5	39.4	2.2

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
		Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
Образец	Среднее нг/л (пг/мл)	Станд. откл. нг/л (пг/мл)	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/л (пг/мл)	Коеф. вариации %
Человеческая сыворотка 1	10.2	0.38	3.7	0.41	4.0
Человеческая сыворотка 2	17.7	0.44	2.5	0.47	2.7
Человеческая сыворотка 3	42.5	0.76	1.8	0.90	2.1
Человеческая сыворотка 4	623	10.1	1.6	13.0	2.1
Человеческая сыворотка 5	4298	53.2	1.2	67.5	1.6
Человеческая сыворотка 6	9127	138	1.5	201	2.2
PreciControl TN1	27.2	0.41	1.5	0.50	1.9
PreciControl TN2	2278	20.1	0.9	33.6	1.5

Сравнение методов

При сопоставлении теста Elecsys Troponin T hs STAT (анализатор Elecsys 2010; y) и метода Elecsys Troponin T STAT, [REF] 04660307190 (анализатор Elecsys 2010; x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/л или пг/мл):

Количество исследованных образцов: 155

Регрессия по Пассингу/Баблоку⁶³ Линейная регрессия

$$y = 1.05x + 28$$

$$y = 1.0x + 38$$

$$r = 0.867$$

$$r = 0.997$$

Уровень концентрации в образцах примерно от 13 до 7000 нг/л (пг/мл).

Аналитическая специфичность

Тест Elecsys Troponin T hs STAT не показал существенных перекрестных реакций со следующими веществами (тестирование проводилось при концентрациях TnT приблизительно 18 нг/л (пг/мл) и 38 нг/л (пг/мл); концентрация перекрестно-реактивных веществ 500 нг/мл):

тропонин Т скелетных мышц человека 0.003 %, сердечный тропонин I человека 0.2 %, тропонин I скелетных мышц человека 0.003 % и тропонин C человека < 0.001 %.

Диагностическая чувствительность и специфичность

Клинический центр в Германии, центр в Индии, центр в Швейцарии и два центра в США приняли участие в совместном перспективном исследовании пациентов с болью в груди в отделении неотложной помощи. Для вычисления чувствительности и специфичности были отобраны 507 пациентов по следующим критериям: Боль в груди > 20 минут, наличие ЭКГ в 12 отведениях, возраст > 20 лет, отсутствие беременности, отсутствие перенесенного инфаркта миокарда в течение 3 недель до обращения; не меньше двух анализов крови. Пациенты были проверены на инфаркт миокарда с применением: 1. критериев ВОЗ⁶⁵, в том числе изменения на ЭКГ, симптомы, характерные для острого коронарного синдрома, и повышение уровня сердечного тропонина, а также 2. Критериев объединенной группы ESC/ACCF/AHA/WHF.⁶⁴

Чувствительность и специфичность, рассчитанная применительно к острому инфаркту миокарда в соответствии с критериями ВОЗ

Оптимальная предельная концентрация для диагностики острого инфаркта миокарда по уровню тропонина Т была вычислена предварительно с применением анализа ROC-кривой при 0.1 мкг/л (нг/мл) или 100 нг/л (пг/мл) в исследовании с применением теста Elecsys Troponin T предыдущего поколения.⁵⁷ Чувствительность и

специфичность в пиковых значениях тропонина Т с применением теста Elecsys Troponin T hs определялась по этому ROC-оптимизированному дискриминационному уровню для диагностики острого инфаркта миокарда при 0.1 мкг/л (нг/мл) или 100 нг/л (пг/мл).

Чувстви- тельность %	N	95 % доверитель- ный интервал (%)	Специ- фичность %	N	95 % доверитель- ный интервал (%)
99	78/79	93-100	98	420/428	96-99

Дополнительно была рассчитана чувствительность и специфичность при 0.1 нг/мл (100 пг/мл) для теста Elecsys Troponin T hs при различных временных периодах, прошедших с момента обращения в учреждение здравоохранения:

Время с момента обращения (часы)	Чувстви- тельность %	N	95 % довери- тельный интервал (%)	Специфич- ность %	N	95 % довери- тельный интервал (%)
0	64	23/36	46-79	98	160/163	95-100
0-3	83	54/65	72-91	100	385/387	98-100
3-6	90	37/41	77-97	99	320/324	97-100
6-9	97	32/33	84-100	100	218/219	98-100
9-12	100	11/11	72-100	100	50/50	93-100
> 12	100	21/21	84-100	100	66/66	95-100

Чувствительность и специфичность, рассчитанная для острого инфаркта миокарда в соответствии с рекомендациями ESC/ACCF/AHA/WHF

Пациенты с ОИМ определялись по значениям сердечного тропонина выше 99^{го} перцентиля/10 % CV и наличию боли в груди или изменений на ЭКГ. Чувствительность и специфичность при пиковых уровнях тропонина Т: высокие значения чувствительности были получены в 99^{го} перцентиле и составили 14 нг/л (пг/мл).

Чувстви- тельность %	N	95 % доверитель- ный интервал (%)	Специ- фичность %	N	95 % доверитель- ный интервал (%)
100	112/112	97-100	75	297/395	71-79

Чувствительность и специфичность теста Elecsys Troponin T hs были рассчитаны для различных уровней тропонина Т.

Troponin T hs пг/мл	Чувстви- тельность %	LCI ^{b)} %	UCI ^{c)} %	Специ- фичность %	LCI %	UCI %
30	98	93.7	99.5	93	90.0	95.1
50	95	88.8	97.5	98	96.1	99.0
70	84	76.0	89.6	99	98.2	99.9
100	75	66.2	82.1	99	98.2	99.9

b) LCI = нижний доверительный интервал

c) UCI = верхний доверительный интервал

Дополнительно были рассчитаны чувствительность и специфичность по критериям 99^{го} перцентиля (тест Elecsys Troponin T hs)/10 % CV (тест Elecsys Troponin T, 4^е поколение.; 0.03 нг/мл) для различного периода времени после обращения в медицинское учреждение:

Время с момента обращения (часов)	Поколение теста Troponin T	Чувстви- тельность %	N	95 % дове- рительный интервал (%)	Специфич- ность %	N	95 % дове- рительный интервал (%)
0	4-ое поколение	71	40/56	58-83	99	142/143	96-100
	Troponin T hs	93	52/56	83-98	76	109/143	68-83

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

Время с момента обращения (часов)	Поколение теста	Чувствительность %	N	95 % доверительный интервал (%)	Специфичность %	N	95 % доверительный интервал (%)
0-3	4-ое поколение	81	75/93	71-88	99	356/359	98-100
	Troponin T hs	98	91/93	93-100	79	282/359	74-83
3-6	4-ое поколение	83	53/64	71-91	100	300/301	98-100
	Troponin T hs	100	64/64	94-100	77	232/301	72-82
6-9	4-ое поколение	86	42/49	73-94	99	201/203	97-100
	Troponin T hs	98	48/49	89-100	76	155/203	70-82
9-12	4-ое поколение	83	15/18	59-96	100	43/43	92-100
	Troponin T hs	94	17/18	73-100	72	31/43	56-85
> 12	4-ое поколение	83	25/30	65-94	98	56/57	91-100
	Troponin T hs	100	30/30	88-100	60	34/57	46-72

Список литературы

- Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Mol Cell Cardiol* 1989;21(12):1349-1353.
- Liebetrau C, Mollmann H, Nef H, et al. Release kinetics of biomarkers in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Clin Chem* 2012;58(6):1049-1054.
- Katus HA, Scheffold T, Remppis A, et al. Proteins of the troponin complex. *Laboratory Medicine* 1992;23(5):311-317.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *NEJM* 2009;361(9):858-867.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin result on presentation. *Clin Chem* 2010;56(4):642-650.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56(2):254-261.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndrome (ACS) in patient presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
- NICE (2014) Myocardial infarction (acute): Early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI+3 assays). NICE diagnostics guidance DG15. Available at www.nice.org.uk/dg15 [NICE guideline]
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Card* 2014;63:2569-2578.
- Body R, Burrows G, Carley S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: A prospective evaluation. *Clin Chem* 2015;61(7):983-989.
- Rubini Gimenez M, Reichlin T, Zellweger C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3896-3901.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172(16):1211-1218.
- Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015;187(8):E243-252.
- Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016 Jul;68(1):76-87.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-2567.
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-2052.
- Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010;160:224-229.
- Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35(6):365-375.
- Bijman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with Non-ST-elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2014;62(14):1231-1238.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):43-48.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623-1629.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann BU, et al. for PRISM study investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-1762.
- Lindahl B, Diderholm E, Lagerquist B, et al. Effects on mortality of long-term treatment with low-dose heparin in relation to troponin T level and ECG findings - a FRISC 2 substudy. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl.):521.
- Newby LK, Ohman EM, Christensen RH, et al. Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndromes and Troponin T-Positive Status: The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-2896.
- Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of Ticagrelor compared with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a Substudy from the prospective randomized Platelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2014;129(3):293-303.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25):e344-426.
- Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(2):136-145.
- Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from two large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125(2):280-288.
- Nambi V, Liu X, Chambless LE, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker approach to predict heart failure risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Chem* 2013;59(12):1802-1810.

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

- 31 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327.
- 32 Cramer G, Bakker J, Gommans F, et al. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1240-1245.
- 33 McGill D, Talaulikar G, Potter JM, et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010;411(13-14):936-939.
- 34 K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45 (4 Suppl 3):S1-153.
- 35 Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, et al. Sensitive troponins- which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction for mortality. *PLoS One*. 2012;7(10):e47610.
- 36 Wolley M, Steward R, Curry E, et al. Variation in and prognostic importance of troponin T measured using a high-sensitivity assay in clinically stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2013;6(4):402-409.
- 37 Honneger Bloch S, Semple D, Sidhu K, et al. Prognostic value and long-term variation of high sensitivity troponin T in clinically stable haemodialysis patients. *N Z Med J*. 2014;127(1402):97-109.
- 38 Twerenbold R, Wildi K, Jeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131(23):2041-2050.
- 39 Landeberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 2014;42(4):790-800.
- 40 Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-BNP to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):295-303.
- 41 Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(7):610-620.
- 42 Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
- 43 Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
- 44 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. On the behalf of the GISSI-AF Investigators. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 45 Lewandowski K. Special topics: cardiac markers in myocarditis. Cardiac transplant rejection and conditions other than acute coronary syndrome. *Clin Lab Med* 2014;34:129-135.
- 46 Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste M, et al. Troponin I, troponin T, CK-MB-activity and CK-MB mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta* 1998;272:171-181.
- 47 Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute noninvasive pulmonary embolism. A meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44(4):327-334.
- 48 Newby LK, Rodriguez I, Finkle J, et al. Troponin measurements during drug development-considerations for monitoring and management of potential cardiotoxicity. An educational collaboration among the Cardiac Safety Research Consortium, the Duke Clinical Research Institute, and the US Food and Drug Administration. *Am Heart J* 2011;162(1):64-73.
- 49 Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study *Int J Cardiol* 2013;170(2):202-207.
- 50 Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol* 2013;14(1):229.
- 51 Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, et al. Cardiac troponin T is not detected in western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001;47(4):782-783.
- 52 Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cTnT assay by Boehringer Mannheim; *Clin Chem* 1998;44(9):1919-1924.
- 53 Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Invest* 1999;59(Suppl 230):128-131.
- 54 Saenger AK, Beyrau R, Braun S, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412(9-10):748-754.
- 55 World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-609.
- 56 Müller-Bardorf M, Hallermayer K, Schröder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical validation. *Clin Chem* 1997;43(3):458-466.
- 57 Klein G, Kampmann M, Baum H, et al. Clinical performance of the new cardiac markers troponin T and CK-MB on the Elecsys 2010. A multicenter evaluation. *Wien Klin Wochenschr*. 1998;110(Suppl3):40-51.
- 58 Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):139-146.
- 59 Ferjani M, Droc G, Dreux S, et al. Circulating cardiac troponin T in myocardial contusion. *Chest* 1997;111(2):427-433.
- 60 Erbel C, Taskin R, Doesch A, et al. High-sensitive troponin T measurements early after heart transplantation predict short- and long-term survival. *Transpl Int* 2013;26(3):267-272.
- 61 Li SF, Zapata J, Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005;23(7):860-863.
- 62 Zhang L, Wang GC, Ma L, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review *Clin Cardiol* 2012;35(11):686-691.
- 63 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.
- 64 The Task Force for the diagnosis and treatment of Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28:1568-1660

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению 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
В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. <https://usdiagnostics.roche.com> для определения используемых символов):

CONTENT Состав набора

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

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.
© 2017, Roche Diagnostics



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



Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

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

Наборы реагентов следует хранить при 2-8 °C. Срок хранения не вскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке. Не замораживать! В не вскрытом виде при 2-8 °C до истечения указанного срока годности, после вскрытия при 2-8 °C стабильны 12 недель, на борту анализатора стабильны 8 недель

Комплект поставки

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:

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
11. Код партии
12. Срок годности

Макет маркировки на русском языке:

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 диагностики 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 n-испытаний

Наборы реагентов и калибраторов высокой чувствительности для определения тропонина Т для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000

1. Набор реагентов высокой чувствительности для определения тропонина Т экспресс-методом (Elecsys Troponin T hs STAT Elecsys and cobas e analyzers)

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 05092728 190

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

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» ("Рох Диагностикс 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°

Стерилизация

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Наборы реагентов и калибраторов высокой чувствительности для определения тропонина Т для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000: 1. Набор реагентов высокой чувствительности для определения тропонина Т экспресс-методом (Elecsys Troponin T hs STAT Elecsys and cobas e analyzers) 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» ("Рох Диагностикс 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 специализированных контейнерах, 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» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что «Наборы реагентов и калибраторов высокой чувствительности для определения тропонина Т для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000: 1. Набор реагентов высокой чувствительности для определения тропонина Т экспресс-методом (Elecsys Troponin T hs STAT Elecsys and cobas e analyzers)» 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

Elecsys Troponin T hs STAT

cobas®

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

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

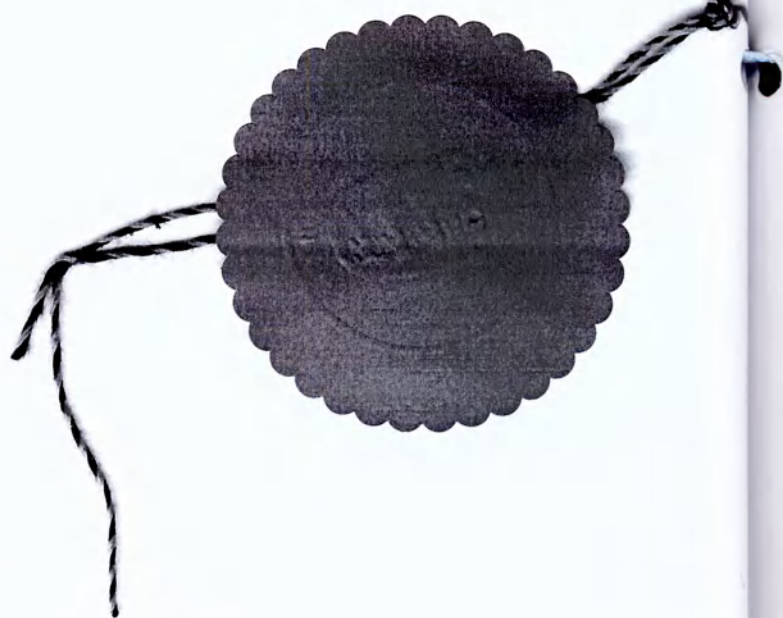
Претензии по качеству (рекламация)

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: 20 января 2020 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

Elecsys Troponin T hs STAT

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

1. Набор реагентов высокой чувствительности для определения Тропонина Т экспресс-методом (Elecsys Troponin T hs STAT Elecsys and cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 16 января 2020 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2020

«Рош Диагностикас 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: Клаус Хаберда; Андреас Шмитц

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер

Список литературы

1. Кейтус Х.А., Ремппис А., Лусер С. (Katus HA, Remppis A, Looser S) и др. "Ферментативный иммуноанализ сердечного тропонина Т для выявления острого инфаркта миокарда у пациентов". Журнал "Молекулярная и клеточная кардиология" 1989;21(12):1349-1353.
2. Либетрау К., Моллмэнн Х., Неф Х. (Liebetrau C, Mollmann H, Nef H) и др. "Кинетика высвобождения биомаркеров у пациентов, проходящих транс-коронарную абляцию септальной гипертрофии". Журнал "Клиническая химия" 2012;58(6):1049-1054.
3. Катус Х.А., Шеффолд Т., Ремппис А. (Katus HA, Scheffold T, Remppis A) и др. "Белки комплекса тропонина". Журнал "Лабораторная медицина" 1992;23(5):311-317.
4. Рейчлин Т., Хоххолзер В., Бассетти С. (Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S) и др. "Ранняя диагностика инфаркта миокарда чувствительными анализами сердечного тропонина". "Журнал Новой Англии о медицине" 2009;361(9):858-867.
5. Жианнитсис Е., Бекер М., Курз К. (Giannitsis E, Becker M, Kurz K) и др. "Высокочувствительный сердечный тропонин Т для раннего прогнозирования развития инфаркта миокарда, без подъема сегмента ST, у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром и отрицательным результатом тропонина в презентации". Журнал "Клиническая химия" 2010;56(4):642-650.
6. Жианнитсис Е., Курз К., Холлермейер К. (Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K) и др. "Аналитическая валидация анализа высокочувствительного сердечного тропонина Т". Журнал "Клиническая химия" 2010;56(2):254-261.
7. Хэмм К.В., Бэссэнд Д.П., Агевэлл С. (Hamm CW, Bassand JP, Agewall S) и др. "Руководящие принципы ESC для лечения острых коронарных синдромов у пациентов, не имеющих стойкого подъема сегмента ST. Целевая группа по лечению острых коронарных синдромов (ОКС) у пациентов, представляемых без постоянного повышения сегмента ST Европейского общества кардиологии (ESC)". "Европейский журнал по болезням сердца" 2011;32:2999-3054.
8. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) (2014) "Инфаркт миокарда (острый): Раннее исключение с использованием тестов на тропонин (анализы Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I и AccuTnI+3) tNICE Руководство по диагностике DG15". Доступно по адресу www.nice.org.uk/dg15 [Руководство NICE].
9. Роффи М., Патроно К., Коллет Д.П. (Roffi M, Patrono C, Collet JP) и др. "Руководящие принципы ESC для лечения острых коронарных синдромов у пациентов, не имеющих стойкого подъема сегмента ST. "Европейский журнал по болезням сердца" 2016;37(3):267-315.
10. Бэндстейн Н., Льюнг Р., Джохэнссон М. (Bandstein N, Ljung R, Johansson M) и др. "Неопределяемый высокий уровень сердечного тропонина Т в отделении неотложной помощи и риск инфаркта миокарда". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2014;63:2569-2578.
11. Боди Р., Бурроус Д., Карлей С. (Body R, Burrows G, Carley S) и др. "Концентрации высокочувствительного сердечного тропонина Т ниже предела обнаружения для исключения острого инфаркта миокарда: Проспективная оценка". Журнал "Клиническая химия" 2015;61(7):983-989.
12. Рубини Гименез М., Рейчлин Т., Зелвегер К. (Rubini Gimenez M, Reichlin T, Zellweger C). "Быстрое исключение острого инфаркта миокарда с использованием неопределяемых уровней высокочувствительного сердечного тропонина". "Международный журнал кардиологии" 2013;168(4):3896-3901.
13. Рейчлин Т., Шиндлер К., Дрехлер Б. (Reichlin T, Schindler C, Drexler B) и др. "Одночасовое правило исключения и подтверждения острого инфаркта миокарда с использованием

высокочувствительного сердечного тропонина Т". Журнал "Архивы внутренней медицины" 2012;172(16):1211-1218.

14. Рейчлин Т., Тверенболд О., Вилди К. (Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K) и др. "Перспективная валидация 1-часового алгоритма правила исключения и подтверждения острого инфаркта миокарда с использованием высокочувствительного анализа сердечного тропонина Т". "Журнал Канадской медицинской ассоциации" 2015;187(8):E243-252.
15. Мюллер К., Гианнитсис Е., Христ М. (Mueller C, Giannitsis E, Christ M) и др. "Многоцентровая оценка 0-часового/1-часового алгоритма в диагностике инфаркта миокарда с высокой чувствительностью сердечного тропонина Т". Журнал "Анналы экстренной медицины" 2016 Июл.;68(1):76-87.
16. Тигесен К., Алперт Д.С., Яффе А.С. (Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS) и др. "Третье определение инфаркта миокарда". "Европейский журнал по болезням сердца" 2012;33(20):2551-2567.
17. Эвайлс Р.Д., Аскари А.Т., Линдэл Б. (Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B) и др. "Уровни тропонина Т у пациентов с острыми коронарными синдромами, с почечной дисфункцией или без нее". "Журнал Новой Англии о медицине" 2002;346:2047-2052.
18. Линдэл Б., Венге П., Джейм С. (Lindahl B, Venge P, James S). "Новый высокочувствительный анализ сердечного тропонина Т улучшает оценку риска при острых коронарных синдромах". "Американский журнал по болезням сердца" 2010;160:224-229.
19. Хеэф П., Рейчлин Т., Тверенболд Р. (Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R) и др. "Удовлетворение риска у пациентов с острой болью в грудной клетке, с помощью трех высокочувствительных анализов сердечных тропонинов". "Европейский журнал по болезням сердца" 2014;35(6):365-375.
20. Бжурман К., Ларссон М., Джохансон П. (Björman C, Larsson M, Johanson P) и др. "Небольшие изменения в уровнях тропонина Т являются распространенными у пациентов с инфарктом миокарда без повышения сегмента ST и связаны с более высокой смертностью". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2014;62(14):1231-1238.
21. Линдэл Б., Венге П., Вэллентин Л. (Lindahl B, Venge P, Wallentin L). "Тропонин Т идентифицирует пациентов с нестабильным заболеванием коронарной артерии, которые получают пользу от долгосрочной антитромботической защиты". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 1997;29(1):43-48.
22. Хэмм К.В., Хишен К., Голдмэнн Б. (Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B) и др. "Польза абиксимаба у пациентов с рефракторной нестабильной стенокардией по сравнению с уровнем тропонина Т в сыворотке". "Журнал Новой Англии о медицине" 1999;340(21):1623-1629.
23. Хишен К., Хэмм К.В., Голдмэнн Б.У. (Heeschen C, Hamm CW, Goldmann BU) и др. для исследователей исследования PRISM. "Концентрации тропонина для стратификации пациентов с острыми коронарными синдромами по отношению к терапевтической эффективности тирофибана". Журнал "Лансет" (Lancet) 1999;354:1757-1762.
24. Линдэл Б., Диберхолм Е., Лейгерквист Б. (Lindahl B, Diderholm E, Lagerquist B) и др. "Влияние на смертность долгосрочного лечения низкомолекулярным гепарином в сочетании с уровнем тропонина Т и результатами ЭКГ - дополнительное исследование FRISC2". "Европейский журнал по болезням сердца" 2000;21(Прил.):521.
25. Ньюбай Л.К., Охман Е.М., Кристенсон Р.Х. (Newby LK, Ohman EM, Christenson RH) и др. "Преимущество ингибирования гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с острыми коронарными синдромами и тропонин Т-положительным статусом: Дополнительное исследование PARAGON-B Troponin T". Журнал "Кровообращение" 2001;103:2891-2896.
26. Вэллентин Л., Линдхолм Д., Сигбэн А. (Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A) и др. "Биомаркеры применительно к эффектам Тикагрелора по сравнению с Клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом без повышения уровня сегмента ST,

получающих лечение с или без внутривенной реваскуляризации: Дополнительное исследование в Проспективном рандомизированном исследовании ингибирования тромбоцитов и результатов пациентов (PLATO)". Журнал "Кровообращение" 2014;129(3):293-303.

27. Амстердам Е.А., Венгер Н.К., Бриндис Р.Д. (Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG) и др. "2014 Руководство АНА АСС для лечения больных с острыми коронарными синдромами, без подъема уровня ST: доклад Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology)/Американской ассоциации сердца (American Heart Association) Целевой группы по практическим руководящим принципам". Журнал "Кровообращение" 2014;130(25):e344-426.
28. Рейчлин Т., Ирфан А., Тверенболд Р. (Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R) и др. "Применимость абсолютных и относительных изменений концентрации сердечного тропонина в ранней диагностике острого инфаркта миокарда". Журнал "Кровообращение" 2011;124(2):136-145.
29. Мэссон С., Анэнд И., Фейверо К. (Masson S, Anand L, Favero C) и др. "Серийное измерение сердечного тропонина Т с использованием высокочувствительного анализа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: данные двух крупных рандомизированных клинических исследований". Журнал "Кровообращение" 2012;125(2):280-288.
30. Нэмби В., Лиу К., Чэмблесс Л.Е. (Nambi V, Liu X, Chambless LE) и др. "Тропонин Т и N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа: биомаркерный подход к прогнозированию риска сердечной недостаточности: Риск атеросклероза в Исследовании сообществ". Журнал "Клиническая химия" 2013;59(12):1802-1810.
31. Янси К.В., Джессуп М., Бозкурт Б. (Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B) и др. "2013 Руководство АССФ/АНА по борьбе с сердечной недостаточностью: доклад Фонда Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца Целевой группы по практическим руководящим принципам". Журнал "Кровообращение" 2013;128(16):e240-327.
32. Креймер Д., Бэккер Д., Гоммэнс Ф. (Cramer G, Bakker J, Gommans F) и др. "Отношение высокочувствительного сердечного тропонина Т при гипертрофической кардиомиопатии к массе миокарда левого желудочка и кардиоваскулярный риск". "Американский журнал кардиологии" 2014;113(7):1240-1245.
33. МакГилл Д., Тейлуликар Д., Поттер Д.М. (McGill D, Talaulikar G, Potter JM) и др. "Со временем высокочувствительный TnT заменяет NT-proBNP как наиболее мощный предиктор смертности у пациентов с диализозависимой хронической почечной недостаточностью". Журнал "Протоколы клинической химии" 2010;411(13-14):936-939.
34. "Руководящие принципы клинической практики K/DOQI для сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диализом". "Американский журнал заболеваний почек" 2005;45(4 Прил.3):S1-153.
35. Артунс Ф., Мюллер К., Брейдхардт Т. (Artunc F, Mueller C, Breidhardt T) и др. "Чувствительные тропонины - что лучше подходит для пациентов с гемодиализом? Сопутствующие факторы и прогноз смертности". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLOS One). 2012;7(10):e47610.
36. Воллей М., Стeward Р., Кьюри Е. (Wolley M, Steward R, Curry E) и др. "Вариации и прогностическое значение тропонина Т, измеренного с использованием высокочувствительного анализа, у клинически стабильных пациентов с гемодиализом". "Журнал по клиническому лечению почек" 2013;6(4):402-409.
37. Хоннегер Блок С., Семпл Д., Сидху К. (Honneger Bloch S, Semple D, Sidhu K) и др. "Прогностическое значение и долгосрочная вариация высокочувствительного тропонина Т у клинически стабильных пациентов с гемодиализом". "Медицинский журнал Новой Зеландии" 2014;127(1402):97-109.

38. Тверенболд Р., Вилди К., Джегер К. (Twerenbold R, Wildi K, Jeger C) и др. "Оптимальные уровни дискриминационного уровня более чувствительных анализов сердечного тропонина для ранней диагностики инфаркта миокарда у пациентов с дисфункцией почек". Журнал "Кровообращение" 2015;131(23):2041-2050.
39. Лэндеберг Д., Яффе А.С., Гилон Д. (Landeberg G, Jaffe AS, Gilon D) и др. "Повышение тропонина при сильном сепсисе и септическом шоке: роль дисфункции левого желудочка и дилатации правого желудочка". Журнал "Реаниматология" 2014;42(4):790-800.
40. Хиллис Д.С., Велш П., Чэлмерс Д. (Hillis GS, Welsh P, Chalmers J) и др. "Относительная и комбинированная способность высокочувствительного сердечного тропонина Т и N-концевого про-BNP прогнозировать сердечно-сосудистые события и смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа". Журнал "Диабетический уход" 2014;37(1):295-303.
41. Эверетт Б.М., Брукс М.М., Влейчос Х.Е. (Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE) и др. "Тропонин и сердечные события при стабильной ишемической болезни сердца и диабете". "Журнал Новой Англии о медицине" 2015;373(7):610-620.
42. Латини Р., Мэссон С., Анэнд И.С. (Latini R, Masson S, Anand IS) и др. "Прогностическая значимость очень низких концентраций тропонина Т в плазме у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью". Журнал "Кровообращение" 2007;116:1242-1249.
43. Омлэнд Т., де Лемос Д.А., Сейбетин М.С. (Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS) и др. "Чувствительный анализ сердечного тропонина Т при стабильном заболевании коронарных артерий". "Журнал Новой Англии о медицине" 2009;361:2538-2547.
44. Лейтини Р., Мэссон С., Пирелли С. (Latini R, Masson S, Pirelli S) и др. от имени Исследователей GISSI-AF. "Циркулирующие биомаркеры сердечно-сосудистой системы при рецидивирующей мерцательной аритмии: данные исследования гибриляции предсердий GISSI". "Журнал внутренней медицины" 2011;269(2):160-171.
45. Левандровски К. (Lewandowski K). "Специальные темы: сердечные маркеры при миокардите. Отторжение сердечного трансплантата и другие условия, кроме острого коронарного синдрома". Журнал "Клиническая лабораторная медицина" 2014;34:129-135.
46. Свейнебург Д.К., Клеэс Д.М., ДеДжонгст М.Д. (Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste M) и др. "Тропонин I, тропонин Т, СК-МВ-активность и СК-МВ массы в качестве маркеров для обнаружения контузии миокарда у пациентов, которые испытали тупую травму" Журнал "Протоколы клинической химии" 1998;272:171-181.
47. Бейджэж А., Сейлиб М., Рэтор П. (Bajaj A, Saleeb M Rathor P) и др. "Прогностическое значение тропонинов при острой неинвазивной легочной эмболии. Мета-анализ". Журнал "Сердце и Легкое" 2105;44(4):327-334.
48. Ньюбай Л.К., Родригез И., Финкл Д. (Newby LK, Rodriguez I, Finkle J) и др. "Измерения тропонина при разработке препарата - рассмотрение мониторинга и управления потенциальной кардиотоксичностью. Образовательное сотрудничество между Исследовательским консорциумом по кардиологической безопасности (Cardiac Safety Research Consortium), Клиническим исследовательским институтом Дьюка (Duke Clinical Research Institute) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration)". "Американский журнал по болезням сердца" 2011;162(1):64-73.
49. Босселмэнн Х., Эгстреп М., Россинг К. (Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K) и др. "Прогностическая значимость сердечно-сосудистых биомаркеров и дисфункции почек в амбулаторных условиях с систолической сердечной недостаточностью: исследование долгосрочного наблюдения". "Международный журнал кардиологии" 2013;170(2):202-207.
50. Дубин Р.Ф., Ли И., Хи Д. (Dubin RF, Li Y, He J) и др. "Предикторы высокочувствительного сердечного тропонина Т у больных с хроническими заболеваниями почек: перекрестное исследование в когорте хронической почечной недостаточности (CRIC)". Журнал "БиоМед Централ. Нефрология" (BMC Nephrol) 2013;14(1)229.

51. Дэвис Д.К., Лейбуггер Р., Ван Ейк Д.Е. (Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE) и др. "Сердечный тропонин Т не обнаруживается в Вестрен-блоттинге больной почечной ткани". Журнал "Клиническая химия" 2001;47(4):782-783.
52. Риччути В., Восс Е.М., Ней А. (Ricchiuti V, Voss EM, Ney A) и др. "Изоформы сердечного тропонина Т в скелетной мышце при почечной болезни не вызовут ложноположительные результаты в анализе сTnT второго поколения Boehringer Mannheim". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(9):1919-1924.
53. Хэллмермейер К., Кленнер Д., Вогел Р. (Hallermayer K, Klenner D, Vogel R). "Использование рекомбинантного человеческого сердечного тропонина Т для стандартизации методов тропонина Т третьего поколения". "Скандинавский журнал клинических исследований" 1999;59(Прил.230):128-131.
54. Саенгер А.К., Бейро Р., Браун С. (Saenger AK, Beyrau R, Braun S) и др. "Многоцентровая аналитическая оценка высокочувствительного анализа тропонина Т". Журнал "Протоколы клинической химии" 2011;412(9-10):748-754.
55. Всемирная организация здравоохранения. Доклад Объединенного международного общества и Федерации кардиологии / Целевой группы Всемирной организации здравоохранения по стандартизации клинической номенклатуры. "Номенклатура и критерии диагностики ишемической болезни сердца". Журнал "Кровообращение" 1979;59:607-609.
56. Мюллер-Бардорфф М., Хэллмермейер К., Шредер А. (Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A) и др. "Улучшенный тропонин Т ELISA специфичен для изоформы сердечного тропонина Т: разработка анализа и аналитическая валидация". Журнал "Клиническая химия" 1997;43(3):458-466.
57. Клейн Д., Кэмпмэнн М., Баум Х. (Klein G, Kampmann M, Baum H) и др. "Клиническая эффективность новых сердечных маркеров тропонин Т и СК-МВ на Elecsys 2010. Многоцентровая оценка". Журнал "Венский клинический еженедельник" 1998;110(Прил.3):40-51.
58. Мендис С., Тигесен К., Кууласма К. (Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K) и др. "Определение Всемирной организации здравоохранения инфаркта миокарда: пересмотр 2008-09". "Международный журнал эпидемиологии" 2011;40(1):139-146.
59. Фержани М., Дрок Д., Дреукс С. (Ferjani M, Droc G, Dreux S) и др. "Циркулирующие сердечные тропонины Т при миокардиальной контузии". Журнал "Грудная клетка" 1997;111(2):427-433.
60. Эрбел К., Таскин Р., Доеш А. (Erbel C, Taskin R, Doesch A) и др. "Измерения высокочувствительного тропонина Т на ранних стадиях после пересадки сердца предсказывают кратковременное и долгосрочное выживание". Журнал "Международная трансплантология" 2013;26(3):267-272.
61. Ли С.Ф., Запата Д., Тиллем Е. (Li SF, Zapata J, Tillem E). "Распространенность ложноположительного сердечного тропонина I у пациентов отделения интенсивной терапии с рабдомиолизом". "Американский журнал экстренной медицины" 2005;23(7):860-863.
62. Жанг Л., Ванг Д.К., Ма Л. (Zhang L, Wang GC, Ma L) и др. "Поражение сердца во взрослом полимиозите или дерматомиозите: систематический обзор". Журнал "Клиническая кардиология" 2012;35(11):686-691.
63. Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общая регрессионная процедура для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для сравнительных исследований методов, применяемых в клинической химии. Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

64. Целевая группа по диагностике и лечению острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST Европейского общества кардиологии. "Руководства по диагностике и лечению острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST". "Европейский журнал по болезням сердца" 2007;28:1568-1660.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна


Грачева Вероника Александровна

Российская Федерация

Город Москва

Тридцать первого января две тысячи двадцатого года

Я, Микадзе Манана Рамазовна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

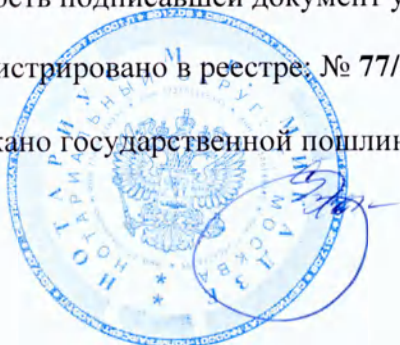
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/823-н/77-2020- 2-805

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

М.Р.Микадзе



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 21 (двадцать один) лист.
Нотариус

