



SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 19.02.2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

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: 18 February 2021

Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberda; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07683456 190	6 x 0.5 мл	cobas t 511 cobas t 711

Русский

Системная информация

Во время работы с анализаторами **cobas t** используйте коды калибратора 26010-26015.

Назначение

Калибровочный набор D-Dimer Gen.2 Calibrator Set используется для калибровки количественного определения D-Димера тестами Roche на указанных анализаторах **cobas t**.

Общая информация

Этот калибровочный набор содержит шесть жидких калибраторов, готовых для использования, основанных на матриксе человеческой сыворотки.

Концентрации компонентов калибратора были скорректированы с целью осуществления оптимальной калибровки анализа на указанных анализаторах **cobas t**.

Реагенты - рабочие растворы

[REF] 05050901, D-Dimer Gen.2 Calibrator: 6 флаконов, каждый содержит объем 0.5 мл.

Жидкий калибратор; матрикс из человеческой сыворотки, содержащий человеческие D-димерные фрагменты и консерванты.

Активные компоненты:

- 1 Матрикс из человеческой сыворотки крови (нулевой калибратор).
- 2-6 Человеческие фрагменты D-димеров в матриксе из человеческой сыворотки крови.

Нерактивные компоненты:

Консерванты

Концентрации D-димеров выраженные в мкг ФЭЕ^а/мл. Они учитывают количество фибриногена, используемое для приготовления исходного эталонного стандарта D-димеров.^{1,2}

Точные калибровочные значения, специфичные для лота, доступны в электронных штрих-кодах и информационных листах, предоставляемых через соединение **cobas link**.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы

Значения калибратора

Значения калибратора были определены и оценены в соответствии с внутренним протоколом.

Информация о прослеживаемости соответствующего теста приводится в соответствующей Инструкции по применению реагента.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

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

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все материалы, полученные из крови человека, изготовлены исключительно из крови доноров, тестируемых в индивидуальном порядке, у которых не были обнаружены поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методики проводимых исследований были одобрены Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) или уточнены в соответствии с Директивой ЕС 98/79/ЕС, Приложение II, Список А.

Однако, так как ни один метод тестирования не позволяет полностью исключить потенциальный риск инфицирования, с материалом следует обращаться так же осторожно, как и с взятым у пациента образцом. В

случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать директивам ответственных органов здравоохранения.^{3,4}

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

Приготовление рабочего раствора реагента

Калибратор во флаконах готов к применению. Перед применением осторожно перемешать. Избегайте образования пены.

Перенесите содержимое оригинального флакона калибратора в микропробирки, которые вставляются в держатель для пробирки перед тем, как поместить в анализатор.

Прилагающиеся этикетки со штрих-кодами предназначены исключительно для автоматического распознавания калибратора системами **cobas t**. Прикрепите этикетки со штрих-кодом к пробиркам с микропробирками, содержащими материал калибратора, и поместите пробирки в специальный штатив для анализатора.

Убедитесь, что микропробирки установлены в правильно промаркированные пробирки со штрих-кодом.

Убедитесь, что этикетки штрих-кодов на пробирках заменяются при смене лотов.

Не комбинируйте уровни калибратора из различных лотов калибраторов.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Хранить флаконы в вертикальном положении.

Невыскранные калибраторы стабильны до окончания указанного срока годности.

Стабильность после открытия:	
на борту анализатора cobas t	2 часа
при 2-8 °C	12 недель
при 15-25 °C	3 дней
при ≤ -70 °C	28 дней

Стабильность на борту анализатора была испытана сразу после вскрытия и в сочетании с условиями хранения в холодильнике или при комнатной температуре.

D-DI2 Cal Set может быть заморожен и разморожен один раз.

Замораживание должно выполняться быстро в оригинальных флаконах с закрытой крышкой. Размораживание должно выполняться при температуре 37 °C на водяной бане в течение не более 10 минут. После размораживания калибраторы могут использоваться в течение одного часа.

Состав набора

▪ См. раздел "Реагенты – рабочие растворы"

▪ Этикетки со штрих-кодами

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

▪ Общее лабораторное оборудование

Анализатор гемостаза автоматический **cobas t**. При необходимости в дополнительных материалах, смотрите Руководство пользователя.

Анализ

Используйте этот калибратор в соответствии с требованиями, оговоренными в соответствующих Инструкциях по применению реагентов.

Примечание: на анализаторах **cobas t** калибратор 1 является нулевым, а калибратор 6 – самым высоким калибратором D-димера.

Список литературы

- 1 Adema E, Gebert U. Pooled patient samples as reference material for D-Dimer. Thromb Res 1995;80(1):85-88.

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

cobas®

- 2 Amiral J, Plassart V, Minard F. Measurement and clinical relevance of D-dimer by ELISA. In: fibrinogen and its derivatives. Müller-Berghaus G, Scheefers-Berchel U, Selmayr E and Henschen A, eds. 285-290 experta Medica, Amsterdam 1986.
- 3 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 4 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

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.

Для получения более подробной информации обратитесь к Руководству пользователя соответствующего анализатора и Инструкциям ко всем необходимым компонентам.

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
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.

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штрассе 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com

Roche

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

cobas®

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

Подтверждение метрологической прослеживаемости калибровки, допустимый процент отклонения в пределах 5%.

Данные о pH:

Калибратор 1, 2, 3, 4, 5, 6: pH 6.8-7.2

Стабильность

Не вскрытые калибраторы стабильны при 2-8 °C до окончания указанного срока годности (стабилен максимально 12 месяцев, дату производства на упаковке)

Комплект поставки

Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

Состав:

1. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 1, флакон, 0,5 мл.
2. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 2, флакон, 0,5 мл.
3. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 3, флакон, 0,5 мл.
4. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 4, флакон, 0,5 мл.
5. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 5, флакон, 0,5 мл.
6. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 6, флакон, 0,5 мл.
7. Этикетки со штрих-кодами – 12 шт.
8. Инструкция по применению.

Упаковка

Первичная упаковка: флакон

Характеристики флакона с калибратором:

Материал изготовления: полипропилен (крышка), полиэтилен (флакон)

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): не более 3,51 мл.

Вес: не более 80 г.

Габаритные размеры флакона (длина x ширина): 39,5±0,35 мм x 13,5±0,25 мм.

Толщина стенки: не менее 0,7 мм.

Метод забора: аспирация

Тип размещения на приборе: помещается в штатив для калибраторов

Размеры крышек флаконов: (длина x ширина x высота):

Белая крышка (уровень 1): 17,4 ± 0,2 мм x 17,4 ± 0,2 мм x 12 ± 0,2 мм

Желтая крышка (уровень 2): 17,4 ± 0,2 мм x 17,4 ± 0,2 мм x 12 ± 0,2 мм

Зеленая крышка (уровень 3): 17,4 ± 0,2 мм x 17,4 ± 0,2 мм x 12 ± 0,2 мм

Синяя крышка (уровень 4): 17,4 ± 0,2 мм x 17,4 ± 0,2 мм x 12 ± 0,2 мм

Красная крышка (уровень 5): 17,4 ± 0,2 мм x 17,4 ± 0,2 мм x 12 ± 0,2 мм

Фиолетовая крышка (уровень 6): 17,4 ± 0,2 мм x 17,4 ± 0,2 мм x 12 ± 0,2 мм

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (высота x длина x ширина): 70 ± 10% x 124 ± 10% x 90 ± 10% мм.

Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Упаковка изделий обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии

соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, ISO 15223.

В соответствии с Директивами EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Номер по каталогу		Производитель
	Содержимое набора		Номер лота
	Внимание, см. инструкцию по применению		Срок годности
	Температурные ограничения		Дата производства
	Только для диагностики in vitro		Глобальный номер предмета торговли
	СЕ-маркировка		Калибратор
	Знак биологической опасности		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое набора
4. Внимание, см. инструкцию по применению, ссылка на инструкцию по применению
5. Логотип производителя
6. Температурные ограничения
7. Только для диагностики in vitro
8. СЕ-маркировка
9. Знак биологической опасности
10. Название и адрес производителя
11. Страна происхождения
12. QR-код
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата производства
16. Глобальный номер предмета торговли

Маркировка флакона калибратора

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Штрих-код
4. Объем
5. Калибратор
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Только для диагностики in vitro
9. Знак биологической опасности
10. Температурные ограничения
11. Логотип производителя
12. Обозначение уровня калибратора

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

cobas®

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

Маркировка этикетки с штрих-кодом

1. Наименование
2. Каталогный номер
3. Логотип производителя
4. Знак биологической опасности
5. Номер лота
6. Штрих код
7. Обозначение уровня калибратора

Макет маркировки на русском языке



Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

Состав:

1. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 1, флакон, 0,5 мл.
2. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 2, флакон, 0,5 мл.
3. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 3, флакон, 0,5 мл.
4. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 4, флакон, 0,5 мл.
5. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 5, флакон, 0,5 мл.
6. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 6, флакон, 0,5 мл.
7. Этикетки со штрих-кодами – 12 шт.
8. Инструкция по применению

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют

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 07683456190

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесен символ:



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению

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.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общими 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.

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

cobas®

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

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 изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

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.

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.

Производитель:

«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Уполномоченный представитель производителя:

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

*Примечание:

Анализатор гемостаза автоматический cobas t для диагностики in vitro с принадлежностями, варианты исполнения: cobas t 511 coagulation analyzer, cobas t 711 coagulation analyzer, производства Рош Диагностика

ГмбХ, Германия (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D68305 Mannheim, Germany)

Используется совместно с:

— Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems) производства Рош Диагностика ГмбХ, Германия (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D68305 Mannheim, Germany)

— Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems) производства Рош Диагностика ГмбХ, Германия (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D68305 Mannheim, Germany)

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, 19.02.2021

[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

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)**

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: 18 февраля 2021 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ», Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim); 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 (Claus Haberda), Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

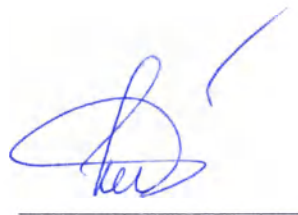
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы:

1. Адема Е., Геберт У. (Adema E, Gebert U). "Пулированные образцы пациента в качестве эталонного материала для D-димера". Журнал "Исследование тромбоза", 1995, 80(1):85-88.
2. Амирал Д., Плэссарт В., Минард Ф. (Amiral J, Plassart V, Minard F). "Измерение и клиническая значимость D-димера с помощью ELISA". В: "Фибриноген и его производные". Мюллер Бергаус Д., Шееферс-Берчел У., Селмавр Е и Хеншен А. (Muller Berghaus G, Scheefers-Berchel U, Selmavr E, Henschen A), ред. 285-290 эксперты "Медика" (Medica). Амстердам 1986.
3. Стандарты безопасности и гигиены труда: "Патогенные микроорганизмы крови". (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. Регистр.
4. Директива 2000/54/ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 г. по защите персонала от рисков, связанных с использованием биологических агентов на рабочем месте.

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

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва

Двадцать пятого февраля две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы свидетельствую
подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфалдиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- *12-145*

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Пронумеровано, пронумеровано [redacted] и скреплено печатью 11 (одиннадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова

Р

ФГБУ «Национальный институт
качества» Росздравнадзора

Славянская пл., д. 4, стр. 1,
Москва, 109074

30 MAR 2021

№ 10-16542/21

О предоставлении
материалов и сведений

Управление организации государственного контроля и регистрации медицинских изделий Росздравнадзора в соответствии с пунктом 21 (1) Правил государственной регистрации медицинских изделий, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 № 1416, в ответ на запрос № 81989 / 2 направляет материалы и сведения для вынесения комиссией экспертов решения о государственной регистрации медицинского изделия, представленные заявителем в рамках процедуры государственной регистрации медицинского изделия «Набор калибраторов для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)», производства "Рош Диагностикс ГмбХ", в электронном виде, вх. № 15122 от 04.03.2021 (на 331 л.).

Заместитель начальника Управления

М.М. Суханова

КОПИЯ
ВЕРНА



Василькова Т.В.



Опись документов

Настоящим удостоверяется, что заявитель общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» представил в Росздравнадзор нижеследующие дополнительные документы для государственной регистрации медицинского изделия «Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)» производства Roche Diagnostics GmbH («Рош Диагностика ГмбХ»), Германия вх.№ 81989 от 19.10.2020 г.

№ п/п	Наименование документа	Кол-во экз.	Кол-во листов
1.	Выписка из технической документации	1	128
2.	Инструкция по применению	1	4
3.	Сведения о нормативной документации	1	4
4.	Фотографические изображения	1	11
5.	Заявление о регистрации	1	5
6.	CD-диск	1	5
7.	Разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") о продуктах распада фибрина.		11
8.	Разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") о процедуре определения срока годности изделий,	1	9
9.	Разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") о декларации минимального срока хранения	1	11
10.	Информационное письмо от ООО «Центр контроля качества БИОЛАЙФ»	1	3
11.	Информационное письмо от Федерального государственного автономного учреждения здравоохранения Больница Пущинского научного центра Российской академии наук	1	15
12.	Акт устранения замечаний	1	4
13.	Статья: D-димер: Преданалитические, аналитические, постаналитические переменные и клиническое применение	1	15
14.	Статья: D-димер и продукты расщепления фибриногена/фибрина	1	29
15.	Доверенность	1	7
16.	Доверенность на Лучину И.А.	1	7

Документы сдал
Заявитель/представитель
Заявителя:

(Ф.И.О., должность, подпись)

(реквизиты доверенности)

ООО «Рош Диагностика Рус»

Roche Diagnostics Rus LLC

Документы принял
должностное лицо Росздравнадзора:

(Ф.И.О., должность, подпись)

Дата

Входящий N

Количество листов

Россия, 115114
Ул. Летниковская, дом 2, стр. 3
Бизнес-центр "Вивальди Плаза"

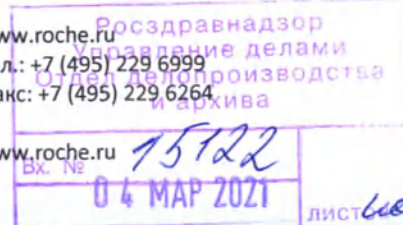
2, Letnikonskaya street, bld. 3
Business Center "Vivaldi Plaza"
115114, Moscow, Russia

Тел.: +7 (495) 229 6999
Факс: +7 (495) 229 6264

www.roche.ru
Тел.: +7 (495) 229 6999
Факс: +7 (495) 229 6264

www.roche.ru

Суханова Мел.





Исх. № 207/2021RC от 04.03.2021

В Федеральную службу по надзору
в сфере здравоохранения
109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Информационное письмо

Компания ООО «Рош Диагностика Рус» (юридический адрес: 107031, Москва, Трубная площадь, д. 2) выражает Вам свое почтение и в ответ на уведомление от 15.12.2020 № 10-74449/20 О предоставлении материалов и сведений просит принять в качестве дополнительных материалов и рассмотреть в ходе процедуры государственной регистрации медицинского изделия «Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)» производства Roche Diagnostics GmbH («Рош Диагностикас ГмбХ»), Германия вх.№ 81989 от 19.10.2020 г., нижеприведенные документы:

1. Выписка из технической документации
2. Инструкция по применению
3. Сведения о нормативной документации
4. Фотографические изображения
5. Заявление о регистрации
6. CD-диск
7. Разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностикас ГмбХ») о продуктах распада фибрина.
8. Разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностикас ГмбХ»), о процедуре определения срока годности изделий,
9. Разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностикас ГмбХ») о декларации минимального срока хранения
10. Информационное письмо от ООО «Центр контроля качества БИОЛАЙФ»
11. Информационное письмо от Федерального государственного автономного учреждения здравоохранения Больница Пущинского научного центра Российской академии наук
12. Акт устранения замечаний
13. Статья: D-димер: Преданалитические, аналитические, постаналитические переменные и клиническое применение
14. Статья: D-димер и продукты расщепления фибриногена/фибрина

Генеральный директор

ООО «Рош Диагностика Рус»

Россия, 115114, Москва
ул. Летниковская, дом 2, стр. 2
Бизнес-центр "Вивальди Плаза"

Roche Diagnostics Rus LLC

2, Letnikovskaya street, bld.2
Business Center "Vivaldi Plaza"
115114, Moscow, Russia

Тел.: +7 (495) 229 69 99
Факс: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

Тел.: +7 (495) 229 69 99
Факс: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru



Бреннер Тило

по доверенности
от 04.02.2021

Акт устранения замечаний по уведомлению от 15.12.2020 № 10-74449/20

Номер пункта запроса	Содержание замечания	Меры по устранению / Представляемые документы
1.2.5	Специфичность назначения медицинского изделия частично не соответствует его названию. В назначении медицинского изделия указано, что «калибровочный набор D- Dimer Gen. 2 Calibrator Set используется для калибровки количественного определения D-димера тестами Roche на указанных анализаторах cobas t». Однако, в названии изделия указано определение 2 продуктов распада: D- димера и X-олигомера, но при этом определение X-олигомера в назначении - не указано.	Предоставлены обновленные документы: Выписка из технической документации, Инструкция по применению, Сведения о нормативной документации, Фотографические изображения, Заявление о регистрации. Предоставлено разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Diagnostикс ГмбХ") о продуктах распада фибрина.
1.2.6	Указанный в заявлении вид 218000 распространяется на материал, используемый для установления референтных значений для анализа, предназначенный для качественного и/или количественного определения D-димера (D-dimer) в клиническом образце. На определение указанного в документации производителя X-олигомера действие данного вида - не распространяется.	Предоставлено обновленное Заявление о регистрации.
1.3.3	Согласно наименованию медицинского изделия, заявленного производителем и содержащимся в технической документации, изделия (набор калибраторов для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set/D-Dimer Gen.2 Calibrator Set cobas t systems), поданный на регистрацию набор калибраторов предназначен для калибровки количественного определения 2 продуктов распада: D-димера и X- олигомера, но при этом документация производителя не содержит в себе информацию функциональных свойствах и определении второго аналита, указанного в названии: X-олигомера	Предоставлены обновленные документы: Выписка из технической документации, Инструкция по применению, Сведения о нормативной документации, Фотографические изображения, Заявление о регистрации. Предоставлено разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Diagnostикс ГмбХ") о продуктах распада фибрина.

	В технической документации максимально 12 месяцев. Однако, на фотографических изображениях медицинского изделия, согласно маркировке, между датой производства и датой окончания срока годности составляет 10 месяцев. Данное разночтение нуждается в корректировке пояснении. Так же, формулировка «максимально 12 месяцев» является не достаточно информативной. Необходимо указать срок годности изделия, гарантированный производителем.	("Рош Диагностика ГмбХ") о процедуре определения срока годности изделий, о декларации минимального срока хранения продукции В соответствии с ГОСТ Р ИСО 23640-2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro» представлены сведения о максимальном сроке годности – определенного в режиме реального времени. Понятие гарантированного срока годности не применимо для изделий in vitro
1.3.4	Согласно наименованию медицинского изделия, заявленного производителем и содержащимся в технической документации, изделия (набор калибраторов для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбодиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set/D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems), поданный на регистрацию набор калибраторов предназначен для калибровки количественного определения 2 продуктов распада: D-димера и X-олигомера, но при этом документация производителя не содержит в себе информацию функциональных свойств и определении второго аналита, указанного в названии: X-олигомера.	Предоставлены обновленные документы: Выписка из технической документации, Инструкция по применению, Сведения о нормативной документации, Фотографические изображения, Заявление о регистрации. Предоставлено разъяснительное письмо от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") о продуктах распада фибрина.
	В документации указан срок годности изделия - максимально 12 месяцев. Однако, на фотографических изображениях медицинского изделия, согласно маркировке, между датой производства и датой окончания срока годности составляет 10 месяцев. Данное разночтение нуждается в корректировке пояснении. Так же, формулировка «максимально 12 месяцев» является не достаточно информативной. Необходимо указать срок годности изделия, гарантированный производителем.	Предоставлены разъяснительные письма от «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") о процедуре определения срока годности изделий, о декларации минимального срока хранения продукции В соответствии с ГОСТ Р ИСО 23640-2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro» представлены сведения о максимальном сроке годности – определенного в режиме реального времени. Понятие гарантированного срока годности не применимо для изделий in vitro
1.3.6	Технические испытания оценить в полной мере не представляется возможным до устранения замечаний, указанных в п.п. 1.2.5, 1.2.6, 1.3.3, 1.3.4 Запроса.	Предоставлено информационное письмо от ООО «Центр контроля качества БИОЛАЙФ»
	Согласно предоставленным данным, проводились технические испытания предоставленных образцов медицинского изделия для подтверждения заявленного срока годности набора согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 23640-2015.	Предоставлено информационное письмо от ООО «Центр контроля качества БИОЛАЙФ»

	месяцев. Однако, на фотографических изображениях набора, предоставленного на испытания, срок годности составляет 10 месяцев. Протоколы испытаний, согласно которым срок годности предоставленного на испытания набора превышает тот, что указан на маркировке производителем - не предоставлены. Необходимо предоставить протоколы испытаний, с указанием методов испытаний, которым подвергали набор и их результатов.	
1.3.8	Оценить в полной мере не представляется возможным до устранения замечаний, указанных в п.п. L2.5, 1.2.6, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.6 Запроса.	Предоставлено информационное письмо от Федерального государственного автономного учреждения здравоохранения Больница Пущинского научного центра Российской академии наук Предоставлены статьи: - D-димер: Преданалитические, аналитические, постаналитические переменные и клиническое применение - D-димер и продукты расщепления фибриногена/фибрина

Всего пронумеровано,
прошнуровано и
скреплено печатью
4 листа (ов)



по доверенности
от 04.02.2021

Общество с ограниченной ответственностью

«Центр контроля качества БИОЛАЙФ»

115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43

Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г

Исх. № 024 /21 от 12.01 2021 г.

В Федеральную службу по надзору
в сфере здравоохранения
109074, Москва, Славянская пл., д. 4,
стр.1

Информационное письмо

Настоящим информируем, что

В период с «2» декабря 2019 г. по «27» декабря 2019 г.; с «15» января 2020 г. по «10» февраля 2020 г. по «28» февраля 2020 г.; сотрудниками ООО «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» проведена оценка результатов технических испытаний в форме проведения испытаний МИ:

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)

Набор калибраторов для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems)

(акт оценки результатов технических испытаний № 135-12ТИ от 28.02.2020 г).

Указанные испытания проводились на основании заявления производителя в связи с планируемой регистрацией медицинского изделия.

Рассмотрев уведомления РЗН от 11.12.2020 № 10-73601/20, 15.12.2020 № 10-74449/20, 15.12.2020 № 10-74450/20 о предоставлении необходимых материалов и сведений для проведения экспертизы медицинского изделия, проанализировав представленные производителем МИ:

- пояснительное письмо о «Декларации минимального срока хранения (МСХ) продукции для лабораторного мониторинга процессов коагуляции производства компании «Рош»»;
- пояснительное письмо о продукте распада X-олигомер;
- обновленные Выписки из технической документации и Инструкции по применению медицинских изделий;

сообщаем следующее.

1) В соответствии с пп. 7 п. 5 Требованиями к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия, утвержденными приказом Минздрава России от 19.01.2017 № 11н (далее - Требования) техническая документация медицинского

изделия для диагностики in vitro, помимо информации, указанной в п. 4 Требований, должна содержать данные по стабильности медицинского изделия, подтверждающие заявленные срок годности, стабильность при применении и стабильность при транспортировке.

Согласно пп. 6 п. 7 Требований эксплуатационная документация медицинского изделия для диагностики in vitro помимо информации, указанной в пункте 6 Требований, должна содержать информацию о характеристиках стабильности медицинского изделия (например, условия хранения, срок годности после вскрытия первичной упаковки).

Производителем медицинского изделия подтвержден максимальный срок годности в соответствии с ГОСТ Р ИСО 23640-2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro». Методика проведения исследования срока годности в ходе тех. испытаний на территории РФ, основывалась на анализе и оценке полноты и достоверности, представленных данных в технической и эксплуатационной документации, соответствии методике исследования стабильности в режиме реального времени в условиях производства согласно ГОСТ Р ИСО 23640-2015. По результатам проведенных испытаний, заявленные данные по сроку годности подтверждены. Проанализировав письмо производителя о «Декларации минимального срока хранения (МСХ) продукции для лабораторного мониторинга процессов коагуляции производства компании «Рош»», техническую и эксплуатационную документацию было установлено:

- производитель гарантирует, что изделию не будет присвоен срок годности выше максимального, который установлен в документации производителя;
- пользователь легко может установить срок годности конкретного лота, исходя из дат производства и даты окончания срока годности на маркировке;
- процедура присвоения даты производства подробно описана в документации производителя, и не противоречит текущему нормативно-правовому регулированию, а также подтвержденным данным по проверке стабильности в режиме реального времени в условиях производства.

2) Выводы о соответствии ГОСТ Р 51088-2013 по результатам испытаний в Акте, Программе и протоколе технических испытаний читать в редакции - соответствует требованиям ГОСТ Р 51088-2013 (кроме п.6.2.2)

3) Наименование изделий читать в следующей редакции:

- **«Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)»;**
- **«Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)»;**
- **«Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems)».**

4) Назначение для изделия «Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)» читать в следующей редакции:

- Анализ in vitro предназначен для количественного иммунологического определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомеры) в цитратной плазме крови человека на анализаторах cobas t.

Нормальный результат D-димера (< 0.5 мкг ФЭЕ^{а)}/мл) помогает исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) при их невысокой клинической вероятности.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы.

Специфичность назначения:

Анализ *in vitro* предназначен для количественного иммунологического определения D-димера (D-dimer) в цитратной плазме крови человека на анализаторах cobas t.

Нормальный результат D-димера (< 0.5 мкг ФЭЕа)/мл) помогает исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) при их невысокой клинической вероятности.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы.

Данные изменения не влекут за собой каких-либо изменений свойств и характеристик, влияющих на качество, эффективность и безопасность вышеуказанного медицинского изделия. Функциональность, процесс эксплуатации и характеристики вышеуказанного медицинского изделия остается неизменным.

В результате комиссией принято решение, что представленные данные не противоречат результатам ранее проведенных испытаний.

Результаты и выводы технических испытаний остаются неизменными.

Начальник испытательной лаборатории
Разливаева О.В. _____



ООО "Центр контроля качества
БИОЛАЙФ"

Всего прошито, пронумеровано и скреплено печатью
_____ листа(ов)

Начальник ИЛ _____ Саливаева О В





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 19.02.2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



КОНФИДЕНЦИАЛЬНО. ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГИСТРАЦИИ



ВЫПИСКА ИЗ ТЕХНИЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ
(TECHNICAL DOCUMENTATION)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 18 February 2021

Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3362 - Geschäftsführung: Claus Haberdas; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schönecker

Содержание

Содержание	2
Глава 1. Описание	4
1.1 Общая информация	4
1.2 Производитель и нотифицированный орган	6
1.3 Назначение	6
1.4 Теоретическое обоснование. Принцип действия	6
1.5 Состав (информация о компонентах). Рабочие растворы	6
1.6 Комплект поставки	7
Глава 2. Меры предосторожности и предупреждения	8
Глава 3. Использование по назначению	8
3.1 Необходимые материалы (не входят в комплект поставки)	8
3.2 Приготовление рабочего раствора реагента	8
3.3 Анализ	9
3.4 Значения калибратора. Технические характеристики	9
Глава 4. Условия и сроки хранения	15
Глава 5. Данные по стабильности	15
5.1 Стабильность в неоткрытом виде при 2-8° С	15
5.2 Стабильность в условиях имитации транспортирования. Стабильность реагента после вскрытия и на борту анализатора	17
Глава 6. Физико-химические свойства	38
Глава 7. Упаковка	41
Глава 8. Отчет об управлении рисками	42
Глава 9. Перечень применяемых стандартов	42
Глава 10. Маркировка	43
10.1 Маркировка картонной упаковки	44
10.2 Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set D-Dimer Gen.2	45
10.3 Маркировка этикетки с штрих-кодом	46
10.4 Макет маркировки на русском языке	47
10.9 Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем	47
Глава 11. Условия транспортировки	48
Глава 12. Стерилизация	48
Глава 13. Требования к охране окружающей среды	48
Глава 14. Утилизация	48
Глава 15. Гарантийные обязательства	49
Глава 16. Претензии по качеству (рекламация)	49
Глава 17. Процесс производства	50
Глава 18. Литература	51
Приложение 1. Сведения о безопасности материалов биологического происхождения	52
Приложение 2. Паспорт безопасности	53
Приложение 3. Отчет об управлении рисками	54
Приложение 4. Сведения о мастер-калибраторе	55



Заявление о правах на интеллектуальную собственность

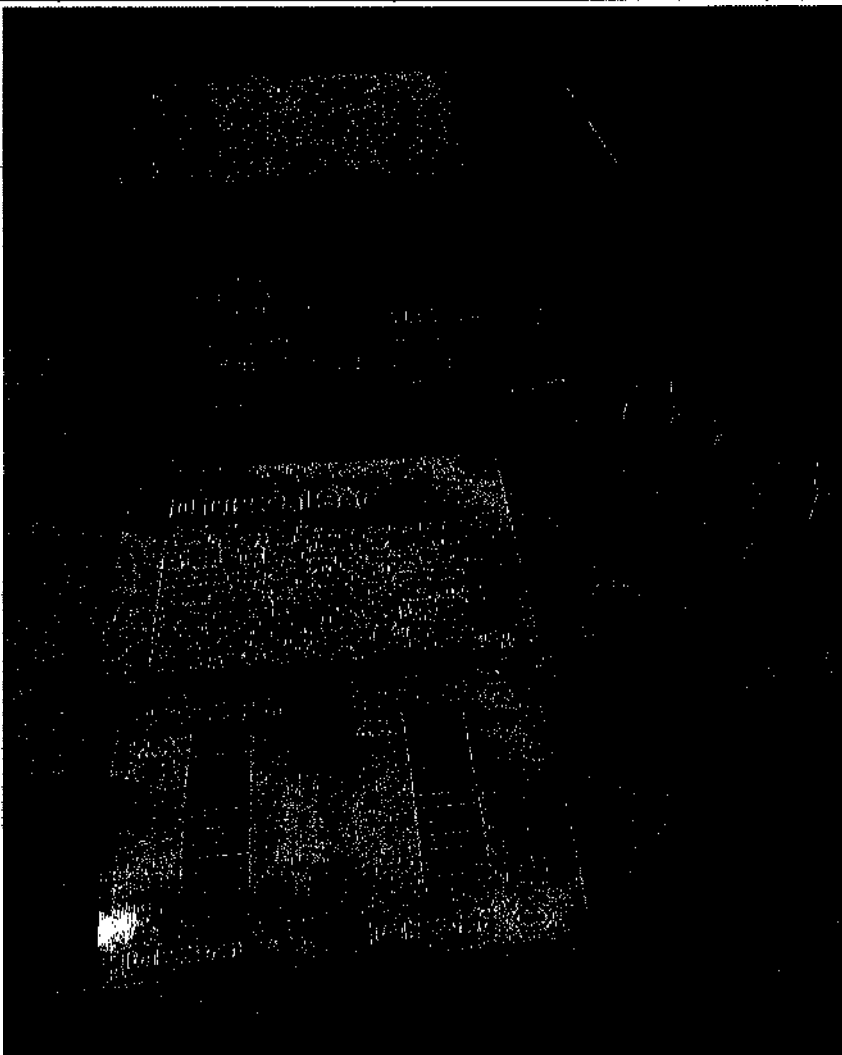
«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") обладает правами на интеллектуальную собственность в отношении настоящего изделия и данного файла. Выписка из технической документации содержит сводную информацию регламентирующую конструкцию изделия, технические требования, а также данные для его разработки, производства, применения, эксплуатации, технического обслуживания, утилизации и уничтожения. Данный документ может содержать ссылки на информацию, защищенную авторскими правами или патентами, и не предоставляет никакой лицензии в соответствии с патентными правами компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") или других правообладателей.

Компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") намерена сохранять конфиденциальность содержания настоящего файла. Разглашение информации, содержащейся в настоящем документе, каким бы то ни было способом без письменного разрешения компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") категорически запрещается.

Публикация, внесение поправок, воспроизведение, распространение, передача в аренду, адаптация, перевод настоящего файла каким бы то ни было образом без письменного разрешения компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") категорически запрещается.

Глава 1. Описание

1.1 Общая информация

Изображение изделия	
Наименование изделия	Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) (далее по тексту набор, калибровочный набор, набор калибраторов, калибратор, D-DI2 Cal Set, D-Dimer Gen.2 Calibrator Set)

Комплектация	Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) Состав: 1. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 1, флакон, 0,5 мл. 2. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 2, флакон, 0,5 мл. 3. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 3, флакон, 0,5 мл. 4. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 4, флакон, 0,5 мл. 5. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 5, флакон, 0,5 мл. 6. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 6, флакон, 0,5 мл. 7. Этикетки со штрих-кодами – 12 шт. 8. Инструкция по применению.										
Метод оценки соответствия	согласно приложению III Директивы 98/79 /ЕС										
Срок годности	Хранить при 2-8 °С. Хранить флаконы в вертикальном положении. Стабильность: Невскрытые калибраторы стабильны при 2-8 °С до окончания указанного срока годности (стабилен максимально 12 месяцев, дату производства на упаковке). <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Стабильность после открытия:</td></tr> <tr> <td>на борту анализатора cobas t</td><td>2 часа</td></tr> <tr> <td>при 2-8 °С</td><td>12 недель</td></tr> <tr> <td>при 15-25 °С</td><td>3 дня</td></tr> <tr> <td>при ≤ -70 °С</td><td>28 дней</td></tr> </table>	Стабильность после открытия:		на борту анализатора cobas t	2 часа	при 2-8 °С	12 недель	при 15-25 °С	3 дня	при ≤ -70 °С	28 дней
Стабильность после открытия:											
на борту анализатора cobas t	2 часа										
при 2-8 °С	12 недель										
при 15-25 °С	3 дня										
при ≤ -70 °С	28 дней										
Срок эксплуатации	Набор калибраторов стабилен до указанного на этикетке срока годности.										

***Примечание:**

Анализатор гемостаза автоматический cobas t для диагностики in vitro с принадлежностями, варианты исполнения: cobas t 511 coagulation analyzer, cobas t 711 coagulation analyzer, производитель Рош Диагностикас ГмбХ, Германия (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D68305 Mannheim, Germany) (далее по тексту прибор, cobas t).

Используется совместно с:

- Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)
- Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems).



1.2 Производитель и нотифицированный орган

Производитель	«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ")
Адрес	Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
Уполномоченный представитель в 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
Уполномоченный Орган Сертификации	TUV SUD Product Service GmbH, «ТЮФ ЗЮД Продукт Сервис ГмбХ» Ридлерштрассе 65, 80339, Мюнхен, Германия

Сертификат соответствия стандарту ISO 13485 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования»

Информация о выданных сертификатах представлена ниже:

Сертификат качества ISO 13485:2016, «ТЮФ ЗЮД Продукт Сервис ГмбХ» (TUV SUD Product Service GmbH)

Регистрационный номер Сертификата: Q5 18 03 10283 394

Действителен до: 29.06.2021

АДРЕСА МЕСТ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

«Roche Diagnostics GmbH Centralized and Point of Care Solutions» ("Рош Диагностикас ГмбХ Централайзд энд Поинт оф Кеа Солошнс"), Германия, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Процесс производства, дистрибьюции продукции и конечный контроль качества полностью соответствует требованиям, устанавливаемым Директивой 98/79/ЕС для медицинского оборудования in vitro диагностики.

1.3 Назначение

Калибровочный набор D-Dimer Gen.2 Calibrator Set используется для калибровки количественного определения D-Димера тестами Roche на указанных анализаторах cobas t.

1.4 Теоретическое обоснование. Принцип действия

Этот калибровочный набор содержит шесть жидких калибраторов, готовых для использования, основанных на матриксе человеческой сыворотки.

Концентрации компонентов калибратора были скорректированы с целью осуществления оптимальной калибровки анализа на указанных анализаторах cobas t.

1.5 Состав (информация о компонентах). Рабочие растворы

D-Dimer Gen.2 Calibrator: 6 флаконов, каждый содержит объем 0.5 мл.

Жидкий калибратор; матрикс из человеческой сыворотки, содержащий человеческие D-димерные фрагменты и консерванты.

Активные компоненты:

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»
Страница 6 из 55

1 Матрикс из человеческой сыворотки крови (нулевой калибратор).

2-6 Человеческие фрагменты D-димеров в матриксе из человеческой сыворотки крови (калибраторы 2-6).

Неактивные компоненты:

Консерванты

Концентрации D-димеров выраженные в мкг ФЭЕ^{а)}/мл. Они учитывают количество фибриногена, используемое для приготовления исходного эталонного стандарта D-димеров.[1,2] Точные калибровочные значения, специфичные для лота, доступны в электронных штрих-кодах и информационных листах, предоставляемых через соединение cobas link.

^{а)} Фибриноген-эквивалентные единицы

Сывороточный матрикс, pH 6.8-7.2 / жидкость

Реактивные компоненты	Человеческие D-димерные фрагменты:	
	Уровень 1	0
	Уровень 2	0.4-0.8 мкг ФЭЕ/мл
	Уровень 3	1.0-1.5 мкг ФЭЕ/мл
	Уровень 4	1.9-2.7 мкг ФЭЕ/мл
	Уровень 5	3.9-5.9 мкг ФЭЕ/мл
	Уровень 6	8.1-9.0 мкг ФЭЕ/мл
Буфер	-	-
Стабилизаторы	Азид натрия Противомикробные препараты	<0.1 % <0.2 %
Компоненты биологического происхождения (+ указание источника)	Человеческая сыворотка с человеческими D-димерными фрагментами	0.0-9.0 мкг ФЭЕ/мл

*Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все материалы, полученные из крови человека, изготовлены исключительно из крови доноров, тестированных в индивидуальном порядке, у которых не были обнаружены поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С и к ВИЧ. Методы тестирования, используемые анализами, были одобрены Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) или уточнены в соответствии с Директивой ЕС 98/79/ЕС, Приложение II, Список А.

Более подробно см. Приложение 1. Сведения о безопасности материалов биологического происхождения.

1.6 Комплект поставки

Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

Состав:

1. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 1, флакон, 0,5 мл.
2. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 2, флакон, 0,5 мл.
3. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 3, флакон, 0,5 мл.
4. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 4, флакон, 0,5 мл.
5. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 5, флакон, 0,5 мл.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 7 из 55

6. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 6, флакон, 0,5 мл.
7. Этикетки со штрих-кодами – 12 шт.
8. Инструкция по применению.

Глава 2. Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

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

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все материалы, полученные из крови человека, изготовлены исключительно из крови доноров, тестированных в индивидуальном порядке, у которых не были обнаружены поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методики проводимых исследований были одобрены Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) или уточнены в соответствии с Директивой ЕС 98/79/ЕС, Приложение II, Список А.

Однако, так как ни один метод тестирования не позволяет полностью исключить потенциальный риск инфицирования, с материалом следует обращаться так же осторожно, как и с взятым у пациента образцом. В случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать директивам ответственных органов здравоохранения.[3,4]

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

Глава 3. Использование по назначению

3.1 Необходимые материалы (не входят в комплект поставки)

- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор гемостаза автоматический cobas t.

При необходимости в дополнительных материалах, смотрите Руководство пользователя.

3.2 Приготовление рабочего раствора реагента

Калибратор во флаконах готов к применению. Перед применением осторожно перемешать. Избегайте образования пены.

Перенесите содержимое оригинального флакона калибратора в микропробирки, которые вставляются в держатель для пробирки перед тем, как поместить в анализатор.

Прилагающиеся этикетки со штрих-кодами предназначены исключительно для автоматического распознавания калибратора системами cobas t. Прикрепите этикетки со штрих-кодом к пробиркам с микропробирками, содержащими материал калибратора, и поместите пробирки в специальный штатив для анализатора.

Убедитесь, что микропробирки установлены в правильно промаркированные пробирки со штрих-кодом.

Убедитесь, что этикетки штрих-кодов на пробирках заменяются при смене партий.

Не комбинируйте уровни калибратора из различных партий калибраторов.

3.3 Анализ

Используйте этот калибратор в соответствии с требованиями, оговоренными в соответствующих Инструкциях по применению реагентов.

Примечание: на анализаторах cobas t калибратор 1 является нулевым, а калибратор 6 – самым высоким калибратором D-димера.

3.4 Значения калибратора. Технические характеристики

Значения калибратора были определены и оценены в соответствии с внутренним протоколом. Информация о прослеживаемости измерений данного теста приводится в соответствующей методической инструкции системного реагента.

Подтверждение метрологической прослеживаемости калибровки, допустимый процент отклонения в пределах 5%.

Прослеживаемость и неопределенность

1. Общие положения

Метрологическая прослеживаемость значений, присваиваемых калибраторам и контрольным материалам, является важным требованием, обусловленным необходимостью стандартизации. Калибровка должна прослеживаться, по возможности, до имеющихся референсных процедур измерения и/или имеющихся референсных материалов более высокого порядка. Процедуры, выполнение которых обязательно, перечислены в двух стандартах:

- EN ISO 17511: Диагностические медицинские приборы in vitro - Измерение величин в биологических образцах - Метрологическая прослеживаемость значений, присвоенных калибраторам и контрольным материалам и
- EN ISO 18153: Диагностические медицинские изделия in vitro - Измерение величин в пробах биологического происхождения - Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, назначенных калибраторам и контрольным материалам (ISO/DIS 18 153: 2000).

2. Резюме

Roche D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set, Кат. № 07683456190, прослеживается до метода Asserachrom D-Dimer. В качестве основы для всех присвоений значений установлена Референсная панель пулов человеческой плазмы (прил. 1).

3. Метод

Для определения приписываемых значений для Референсной панели пулов человеческой плазмы используется референсный метод. Эта референсная панель используется для присвоения значений коммерческих калибраторов (прил. 2).

3.1 Функциональные требования для калибраторов:

- Восстановление референсного материала

- Первичная стандартизация мастер-калибратора
- Присвоение значений коммерческого калибратора

	Номер партии	
D-DI2 Cal Set	331492	Уровень 1: 0,00 мкг/мл Уровень 2: 0,631 мкг/мл Уровень 3: 1,20 мкг/мл Уровень 4: 2,20 мкг/мл Уровень 5: 4,33 мкг/мл Уровень 6: 8,39 мкг/мл

4. Общая погрешность:

Неопределенность рассчитывается по коэффициенту вариаций (CV) репрезентативного калибратора не менее чем в 5 сериях.

U = общая погрешность
 mc = мастер-калибратор
 rc = рутинный калибратор
 CV = коэффициент вариаций
 CV x 2 = единичная погрешность
 C = концентрация анализируемого вещества

$$U = (U_{mc}^2 \times C + U_{rc}^2 \times C)^{1/2}$$

Общая погрешность, см. приложение 4.



ВЕРСИЯ	ОПИСАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ
1	Новое создание

АНАЛИЗ	Tima-quant D-Dimer Gen2
МЕТОД	турбидиметрия с латексным усилением (D-DI2) (Кат. № 07429410190) на cobas t 511/711 Калибратор: D-Dimer Gen. 2 Calibrator для системы cobas t (кат. № 07683456190)
КОНТРОЛИ	D-Dimer Gen.2 Control I/II для системы cobas t (Кат. № 07571933190)

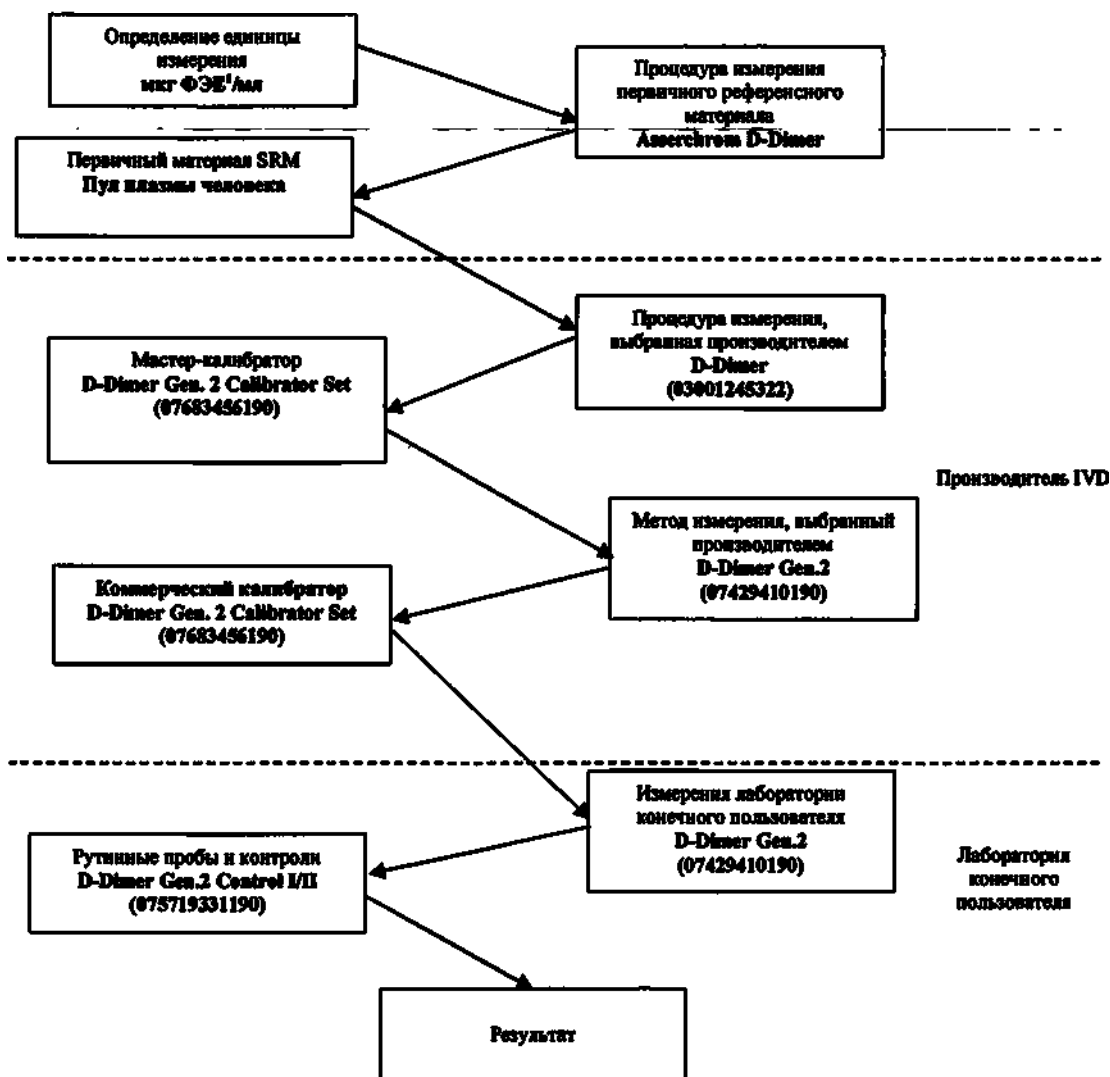
	МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ	ОБОСНОВАНИЕ	КОММУТАБЕЛЬНОСТЬ	СТАБИЛЬНОСТЬ
РЕФЕРЕНСНЫЙ МЕТОД	Asserachrom D-Dimer	Прослеживается до международного референсного препарата для фибриногена - для D-Dimer референсный препарат отсутствует.	-	Стабилен в течение 18 месяцев при 2-8°C,
РЕФЕРЕНСНЫЙ МАТЕРИАЛ	Стандартизацию референсного материала выполняли в три этапа: 1. Стандартизация пулов человеческой плазмы на 8 уровнях в диапазоне 0,3-8 мкг ФЭЕ/мл в сравнении с Asserachrom D-Dimer. 2. Стандартизация калибратора D-Dimer (Gen.1) на cobas c 501 в сравнении с пулами плазмы из этапа 1. 3. Стандартизация калибратора D-Dimer (Gen.1) для cobas t в сравнении с калибратором D-Dimer из этапа 2.	Клинически релевантный диапазон измерений и материал проб.	Пулы плазмы крови человека – идентичны клинической пробе. Калибратор D-Dimer подготовлен путем добавления матрицы сыворотки со смесью продуктов расщепления фибринового сгустка с высокой и низкой молекулярной массой (выполняется поставщиком реагента). Смесью расщепленных продуктов отбирается для получения аналогичного раствора при сравнении со средней пробой пациента.	Хранение калибратора D-Dimer (Gen.1) и пулов плазмы крови: -80°C (используется для измерений только однократно)
МАСТЕР-КАЛИБРАТОР	Жидкая сыворотка крови человека, содержащая фрагменты человеческого D-Dimer, например материал из	Стабильный нативный человеческий материал в высокой концентрации отсутствует.	Минимальное изменение в клинической пробе (См. выше «Референсный материал»); исследования показали базовую коммутабельность (линейность).	Поставщиком продемонстрирована стабильность при : -80°C



	этапа 3 - референсный материал. Хранение: -80°C.			
КАЛИБРАТОР	Жидкая сыворотка крови человека, содержащая фрагменты человеческого D-Dimer Хранение: 2-8°C.	Стабильный нативный человеческий материал в высокой концентрации отсутствует.	Разные производственные партии, в остальном идентичные Мастер-калибратору.	Отслеживается стабильность при 2-8°C, демонстрируется тестом на стабильность в реальном времени
КОНТРОЛИ	Контроль 1, Контроль 2: лиофилизированная цитратная человеческая плазма. Хранение: 2-8°C	Стабильный нативный человеческий материал в высокой концентрации отсутствует.	Разные производственные партии, в остальном идентичные Мастер-калибратору.	Отслеживается стабильность при 2-8 °C, демонстрируется тестом на стабильность в реальном времени
СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД	6 циклов: 3 разных анализатора, 3 разных партии реагентов, по две партии реагентов на анализатор. За цикл: раздельная калибровка, подготовка двух отдельных проб; n = 3 за одну подготовку пробы дает 6 измерений за цикл.			



D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set (№ 07683456190)
D-Dimer Gen.2 Control I/II (№ 07571933190)
 (По стандарту ISO 17511)





ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ и НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set – cobas t 511/t 711

Кат. № 07 683 456 190

Roche Diagnostics GmbH

Рутинный метод систем cobas t 511/711 System	Референсный метод	Референтный материал	Процедура выбранного измерения	Приписанное значение	Неопределенность ¹	Ед. измерения
D-Di2 Tina-quant D-Dimer Gen.2	Asserachrom D-Dimer	Пул человеческой плазмы	Рош реагент, иммутурбодиметрический анализ с латексным усилением (оптическое обнаружение)	Cal 1 0.000 Cal 2 0.720 Cal 3 1.33 Cal 4 2.27 Cal 5 4.40 Cal 6 8.80	0.000 0.183 0.179 0.392 1.05 2.43	мкг ФЭЕ ² /мл

¹ Неопределенность (расширенная неопределенность, $k=2$) была вычислена в соответствии с «Руководством по указанию неопределенности в измерениях» (GUM: 1993). Для определения единичных стандартных неопределенностей предполагается нормальное распределение результатов измерений, степень достоверности расширенной неопределенности составляет около 95% с коэффициентов покрытия $k=2$ (аналог 2-ой стандартной неопределенности).

² ФЭЕ = Фибриноген-эквивалентные единицы

Глава 4. Условия и сроки хранения.

Хранить при 2-8 °С.

Хранить флаконы в вертикальном положении.

Невыскранные калибраторы стабильны до окончания указанного срока годности (стабилен максимально 12 месяцев, дату производства на упаковке).

Стабильность после открытия:	
на борту анализатора cobas t	2 часа
при 2-8 °С	12 недель
при 15-25 °С	3 дня
при ≤ -70 °С	28 дней

Стабильность на борту анализатора была испытана сразу после открытия и в сочетании с условиями хранения в холодильнике или при комнатной температуре.

D-DI2 Cal Set может быть заморожен и разморожен один раз.

Замораживание должно выполняться быстро в оригинальных флаконах с закрытой крышкой. Размораживание должно выполняться при температуре 37 °С на водяной бане в течение не более 10 минут.

После размораживания калибраторы могут использоваться в течение одного часа.

Глава 5. Данные по стабильности

5.1 Стабильность в неоткрытом виде при 2-8° С

Цель

Целью испытаний стабильности в реальном времени является оценка возможности длительного хранения при температуре 2-8 °С.

Методика проведения испытаний/ Критерий приемлимости

Испытание стабильности в реальном времени (хранение при температуре 2-8 °С) проводится в соответствии с действующим стандартом технологических процессов. Функциональность серии лота испытывается сразу после производства, в середине между сроком годности и окончанием срока хранения.

Срок годности определен испытаниями на трех сериях калибратора D-DI2 Cal Set: 131458-02, 171293-01, 611902-01.

Методика испытания на стабильность – функциональное тестирование.

Критерий приемлимости для исследования стабильности:

Образец	Спецификация
D-DI2 Cal Set – Level 2	90-110 % от контрольного значения
D-DI2 Cal Set – Level 3	90-110 % от контрольного значения
D-DI2 Cal Set – Level 4	90-110 % от контрольного значения
D-DI2 Cal Set – Level 5	90-110 % от контрольного значения
D-DI2 Cal Set – Level 6	90-110 % от контрольного значения

Результаты:

Основа исследования:

Функциональное исследование:

Восстановление D-Dimer Gen.2 в D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 2-6, калибровка при помощи D-Dimer Gen.2 Calibrator.

Процедура:

В соответствии с методикой проведения испытаний.

Материал/Номер по каталогу 07683456 190	Отчет о стабильности лот № 131458-02			
Для параметра D-Dimer Gen.2	Цель: Восстановление на анализаторах cobas t			
	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711
	0 недель (Контроль качества при выпуске)	После 5 месяцев	После 9 месяцев	После 13 месяцев
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 2 (критерий 90 – 110 %)	103 %	97 %	98 %	94 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 3 (критерий 90 – 110 %)	100 %	99 %	100 %	97 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 4 (критерий 90 – 110 %)	101 %	100 %	98 %	97 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 5 (критерий 90 – 110 %)	100 %	100 %	99 %	100 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 6 (критерий 90 – 110 %)	100 %	100 %	100 %	100 %

Материал/Номер по каталогу 07683456 190	Отчет о стабильности лот № 171293-01			
Для параметра D-Dimer Gen.2	Цель: Восстановление на анализаторах cobas t			
	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711
	0 недель (Контроль качества при выпуске)	После 5 месяцев	После 9 месяцев	После 17 месяцев
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 2 (критерий 90 – 110 %)	99 %	98 %	102 %	103%
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 3 (критерий 90 – 110 %)	99 %	100 %	101 %	103%
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 4 (критерий 90 – 110 %)	99 %	100 %	101 %	103%
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 5 (критерий 90 – 110 %)	100 %	99 %	101 %	102%
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 6 (критерий 90 – 110 %)	100 %	100 %	99 %	101%

*н.п. – не применимо

Материал/Номер по каталогу 07683456 190	Отчет о стабильности лот № 611902-01			
Для параметра D-Dimer Gen.2	Цель: Восстановление на анализаторах cobas t			

	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711	Анализатор cobas t 711
	0 недель (Контроль качества при выпуске)	После 11 месяцев	После 13 месяцев	После 16 месяцев
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 2 (критерий 90 – 110 %)	101 %	98 %	98 %	99 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 3 (критерий 90 – 110 %)	102 %	99 %	99 %	100 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 4 (критерий 90 – 110 %)	101 %	101 %	100 %	100 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 5 (критерий 90 – 110 %)	100 %	101 %	101 %	100 %
D-Dimer Gen.2 Calibrator Level 6 (критерий 90 – 110 %)	100 %	100 %	100 %	99 %

Примечание:

Tina-quant D-Dimer Gen.2 (D-DI2) Номер по каталогу 0 7429410-190

Заключение

Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) стабилен максимально 12 месяцев при температуре хранения 2-8°C.

5.2 Стабильность в условиях имитации транспортирования. Стабильность реагента после вскрытия и на борту анализатора.

Цель	Подтвердить заявленные данные по стабильности после вскрытия на борту (2 часа), при 2-8 °C (12 недель), при 15-25 °C (3 дня), при ≤ -70 °C (28 дней) и в условиях транспортировки (5 дней при температуре 35°C)
Протокол	Транспортная стабильность/стабильность на борту определяются совместным испытанием. Испытание стабильности на борту и при транспортировании проводится в соответствии с действующей стандартной операционной процедурой. Функции лота проверяются в нескольких временных точках: первая точка тестирования – после нахождения реагента под стрессом в течение 5 дней при температуре 35°C (начальный момент времени хранения на борту), вторая точка тестирования – по истечению 50% срока хранения при температуре 2-8 °C, при температуре 15-25 °C или заморозки-разморозки, третья точка тестирования – по истечению срока хранения при температуре 2-8 °C, при температуре 15-25 °C или заморозки-разморозки, четвертая точка тестирования – по истечении некоторого времени после истечения срока хранения при температуре 2-8 °C, при температуре 15-25 °C или заморозки-разморозки, пятая точка тестирования – по истечению 50% срока хранения после вскрытия на борту анализатора, шестая точка тестирования – по истечению срока хранения после вскрытия на борту анализатора, седьмая точка тестирования – по истечении некоторого времени после истечения срока хранения после вскрытия на борту анализатора. Стабильность при имитации транспортировки:



	Подтверждение дается с помощью испытания изделия после воздействия стрессовых условий (стресс тест; 5 дней при температуре 35°C).
Критерии приемки	Стабильность после открытия: на борту анализатора cobas t 2 часа при 2-8 °C 12 недель при 15-25 °C 3 дня при ≤ -70 °C 28 дней
Результаты	См. ниже
Заключение	Представленная информация находится в пределах критериев приемлемости. Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) стабилен после вскрытия на борту анализатора 2 часа, при 2-8 °C 12 недель, при 15-25 °C 3 дня, при ≤ -70 °C 28 дней.

Материалы и методы

Анализаторы	RD Инструмент	cobas t 711	cobas t 711
	Версия ПО	0.18.1.8295	0.18.1.8295
	Конфигурация системы	H.2.b	H.2.b
	Серийный номер	540	542
	Расположение	PZ Bldg. 752 R. 142	PZ Bldg. 752 R. 142

Реагенты	Метод	D-Dimer Gen.2	Срок годности
	Мат.номер	07429410 190	
	Номер лота	MP (615236)	04/2016
	Производитель	Roche	

Калибратор	Метод	D-Dimer Gen.2 Calibrator	Целевое значение (мкг ФЭЕ/мл)	Срок годности
	Наименование калибратора	Calibrator 1		
	Кат.номер	07683456 190		
	Номер лота	MP (611902)	0.000	04/2016
		P2 (605072)	0.000	11/2015
		P3 (609294)	0.000	02/2016
		P4 (618794)	0.000	09/2016
	Производитель	Roche		
	Наименование калибратора	Calibrator 2		
	Кат.номер	07683456 190		
	Номер лота	MP (611902)	0.720	04/2016
		P2 (605072)	0.724	11/2015
		P3 (609294)	0.722	02/2016
		P4 (618794)	0.699	09/2016
	Производитель	Roche		
	Наименование калибратора	Calibrator 3		

Контроль	Кат.номер	07683456 190		
	Номер лота	MP (611902)	1.33	04/2016
		P2 (605072)	1.33	11/2015
		P3 (609294)	1.34	02/2016
		P4 (618794)	1.31	09/2016
	Производитель	Roche		
	Наименование калибратора	Calibrator 4		
	Кат.номер	07683456 190		
	Номер лота	MP (611902)	2.27	04/2016
		P2 (605072)	2.28	11/2015
		P3 (609294)	2.28	02/2016
		P4 (618794)	2.27	09/2016
	Производитель	Roche		
	Наименование калибратора	Calibrator 5		
	Кат.номер	07683456 190		
	Номер лота	MP (611902)	4.40	04/2016
		P2 (605072)	4.42	11/2015
		P3 (609294)	4.42	02/2016
		P4 (618794)	4.36	09/2016
	Производитель	Roche		
Наименование калибратора	Calibrator 6			
Кат.номер	07683456 190			
Номер лота	MP (611902)	8.80	04/2016	
	P2 (605072)	8.79	11/2015	
	P3 (609294)	8.83	02/2016	
	P4 (618794)	8.74	09/2016	
Производитель	Roche			
Наименование контрольного материала	D-Dimer Gen.2 Control I	Целевое значение (мкг ФЭЕ/мл)	Срок годности	
Мат.номер	07571933 190			
Номер лота	MP (611903)	0.864 (0.735 - 0.994)	04/2016	
Производитель	Roche			
Наименование контрольного материала	D-Dimer Gen.2 Control II			
Мат.номер	07571933 190			
Номер лота	MP (611903)	3.73 (3.36 - 4.10)	04/2016	
Производитель	Roche			

Качественные характеристики	Цель/ требование	Актуальные данные			Выполнение требований		
Стабильность	Контрольные материалы должны быть восстановлены в пределах указанного диапазона целевых значений	Восстановление в пределах диапазона целевых значений			да		
Транспортный стресс	Относительное изменение по сравнению с новым калибратором $\leq \pm 10\%$ Cal F1: значения $\leq$ предела холостой пробы (LoB)	Восстановление [%] калибратора после транспортного стресса (120 часов при температуре 35°C) по сравнению с новым калибратором					
	≥ 120 часов при температуре 35°C	MP	P2	P3	MP	P2	P3
	Калибратор 1	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	да	да	да
	Калибратор 2	98.7%	102.8%	96.7%	да	да	да
	Калибратор 3	99.2%	100.8%	98.4%	да	да	да
	Калибратор 4	98.2%	100.9%	99.6%	да	да	да
	Калибратор 5	99.1%	100.9%	100.7%	да	да	да
	Калибратор 6	98.6%	100.6%	100.6%	да	да	да
Стабильность на борту анализатора	Относительное изменение по сравнению с калибратором после транспортного стресса $\leq \pm 10\%$ Cal F1: значения $\leq$ предела холостой пробы (LoB)	Восстановление [%] калибратора на борту анализатора (3 часа) по сравнению с калибратором после транспортного стресса					
	≥ 2 часов на борту анализатора	MP	P2	P3	MP	P2	P3
	Калибратор 1	< предела	< предела	< предела	да	да	да

		холостой пробы (LoB)	холостой пробы (LoB)	холостой пробы (LoB)			
	Калибратор 2	101.8%	101.9%	105.9%	да	да	да
	Калибратор 3	103.2%	101.6%	104.8%	да	да	да
	Калибратор 4	102.8%	102.7%	102.7%	да	да	да
	Калибратор 5	101.8%	104.3%	102.7%	да	да	да
	Калибратор 6	101.3%	101.7%	102.5%	да	да	да
Стабильность при температуре 15-25°C	Относительное изменение по сравнению с калибратором после транспортного стресса $\leq \pm 10\%$ Cal F1: значения $\leq$ предела холостой пробы (LoB)	Восстановление [%] калибратора при температуре 15-25°C (4 дня при температуре 15-25°C и 3 часа на борту анализатора) по сравнению с калибратором после транспортного стресса					
	3 дня при температуре 15- 25°C после первого открытия	MP	P2	P3	MP	P2	P3
	Калибратор 1	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	да	да	да
	Калибратор 2	101.8%	101.9%	105.9%	да	да	да
	Калибратор 3	103.2%	101.6%	104.8%	да	да	да
	Калибратор 4	102.8%	102.7%	102.7%	да	да	да
	Калибратор 5	101.8%	104.3%	102.7%	да	да	да
	Калибратор 6	101.3%	101.7%	102.5%	да	да	да
	Относительное изменение по сравнению с калибратором после транспортного стресса $\leq \pm 10\%$ Cal F1: значения $\leq$ предела холостой пробы (LoB)	Восстановление [%] калибратора при температуре 2-8°C (13 недель при температуре 2-8°C и 3 часа на борту анализатора) по сравнению с калибратором после транспортного стресса					
	≥ 12 недель при температуре 2- 8°C после первого открытия	MP	P2	P3	MP	P2	P3

	Калибратор 1	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	да	да	да
	Калибратор 2	102.6%	101.9%	107.3%	да	да	да
	Калибратор 3	99.2%	99.2%	101.6%	да	да	да
	Калибратор 4	101.4%	100.0%	101.4%	да	да	да
	Калибратор 5	100.0%	100.2%	98.7%	да	да	да
	Калибратор 6	101.4%	101.3%	101.5%	да	да	да
Стабильность при замораживании/размораживании при температуре -70°C	Относительное изменение по сравнению с калибратором после транспортного стресса $\leq \pm 10\%$ Cal F1: значения $\leq$ предела холостой пробы (LoB)	Восстановление [%] калибратора после 2 циклов замораживания/размораживания (5 недель при температуре -70°C и 2 часа на борту анализатора) по сравнению с калибратором после транспортного стресса					
	≥ 4 недели при температуре -70°C после первого открытия Калибратор может быть заморожен один раз. Размораживание должно выполняться при температуре 37 °C в течение 10 минут. Калибровка должна быть выполнена в течение одного часа.	MP	P3	P4	MP	P3	P4
	Калибратор 1	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	< предела холостой пробы (LoB)	да	да	да
	Калибратор 2	104.0%	106.4%	102.6%	да	да	да
	Калибратор 3	102.6%	103.2%	103.3%	да	да	да
	Калибратор 4	103.2%	100.9%	102.8%	да	да	да
	Калибратор 5	102.9%	102.7%	102.0%	да	да	да
	Калибратор 6	102.7%	102.8%	101.7%	да	да	да

Результаты

Стабильность калибратора

1. Исследование стабильности D-Dimer Gen.2 Calibrator

	Температура	Время
Стабильность при транспортировке	35°C	5 дней
Стабильность на борту анализатора	на борту анализатора (отсек штатива для проб)	3 часа
Стабильность при температуре 15-25°C	15-25°C + 3 часа на борту анализатора	4 дня
Стабильность при температуре 2-8°C	2-8°C + 3 часа на борту анализатора	13 недель
Стабильность при замораживании/размораживании при температуре ≤ -70°C	≤ -70°C (2 цикла) + 2 часа на борту анализатора	5 недель

2. Инструкция по применению

Описание в инструкции стабильности на борту анализатора: 2 часа на борту анализаторов cobas t 711 и t 511
Описание в инструкции стабильности при температуре 15-25°C: 3 дня при температуре 15-25°C после первого открытия с последующим 2-х часовым размещением на борту анализаторов cobas t 711 и t 511
Описание в инструкции стабильности при температуре 2-8°C: 12 недель при температуре 2-8°C после первого открытия с последующим 2-х часовым размещением на борту анализаторов cobas t 711 и t 511
Описание в инструкции стабильности при замораживании/размораживании: 4 недели при температуре ≤ -70°C после первого открытия. Калибратор должен быть использован в течение 1 часа после размораживания. Может быть заморожен один раз.

Стабильность при транспортировке

Калибратор МР					
	Новый калибратор		Транспортный стресс (5 дней при температуре 35°C)		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к новому калибратору
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)
Калибратор 2	0.652 0.616 0.629	0.629	0.621 0.619 0.628	0.621	98.7%
Калибратор 3	1.27	1.26	1.25	1.25	99.2%

	1.26		1.25		
	1.26		1.25		
Калибратор 4	2.23	2.21	2.18	2.17	98.2%
	2.21		2.17		
	2.18		2.16		
Калибратор 5	4.47	4.47	4.43	4.43	99.1%
	4.47		4.43		
	4.46		4.42		
Калибратор 6	8.77	8.77	8.65	8.65	98.6%
	8.76		8.68		
	8.85		8.63		

Калибратор P2					
	Новый калибратор		Транспортный стресс (5 дней при температуре 35°C)		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к новому калибратору
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)
Калибратор 2	0.604 0.618 0.622	0.618	0.608 0.635 0.647	0.635	102.8%
Калибратор 3	1.26 1.26 1.25	1.26	1.24 1.27 1.28	1.27	100.8%
Калибратор 4	2.21 2.21 2.22	2.21	2.23 2.24 2.23	2.23	100.9%
Калибратор 5	4.44 4.42 4.43	4.43	4.47 4.50 4.47	4.47	100.9%
Калибратор 6	8.75 8.72 8.78	8.75	8.80 8.78 8.84	8.80	100.6%

Калибратор P3					
	Новый калибратор		Транспортный стресс (5 дней при температуре 35°C)		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к новому калибратору
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)

Калибратор 2	0.627 0.634 0.624	0.627	0.604 0.606 0.630	0.606	96.7%
Калибратор 3	1.28 1.29 1.27	1.28	1.27 1.26 1.25	1.26	98.4%
Калибратор 4	2.23 2.24 2.21	2.23	2.22 2.22 2.21	2.22	99.6%
Калибратор 5	4.48 4.44 4.47	4.47	4.50 4.52 4.50	4.50	100.7%
Калибратор 6	8.76 8.88 8.77	8.77	8.82 8.81 8.82	8.82	100.6%



Стабильность на борту анализатора

Калибратор МР											
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)											
	+ 0 часов на борту анализатора		+ 1 час на борту анализатора			+ 2 часа на борту анализатора			+ 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)
Калибратор 2	0.621 0.619 0.628	0.621	0.589 0.633 0.650	0.633	101.9%	0.547 0.625 0.623	0.623	100.3%	0.635 0.627 0.632	0.632	101.8%
Калибратор 3	1.25 1.25 1.25	1.25	1.26 1.28 1.27	1.27	101.6%	1.29 1.29 1.26	1.29	103.2%	1.29 1.26 1.29	1.29	103.2%
Калибратор 4	2.18 2.17 2.16	2.17	2.22 2.20 2.20	2.20	101.4%	2.19 2.21 2.23	2.21	101.8%	2.23 2.24 2.22	2.23	102.8%
Калибратор 5	4.43 4.43 4.42	4.43	4.45 4.48 4.46	4.46	100.7%	4.49 4.49 4.50	4.49	101.4%	4.51 4.52 4.51	4.51	101.8%
Калибратор 6	8.65 8.68 8.63	8.65	8.73 8.70 8.76	8.73	100.9%	8.78 8.70 8.75	8.75	101.2%	8.74 8.80 8.76	8.76	101.3%



Калибратор Р2											
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)											
	+ 0 часов на борту анализатора		+ 1 час на борту анализатора			+ 2 часа на борту анализатора			+ 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу
Калиб ратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)
Калиб ратор 2	0.608 0.635 0.647	0.635	0.639 0.631 0.649	0.639	100.6%	0.635 0.643 0.611	0.635	100.0%	0.639 0.647 0.663	0.647	101.9%
Калиб ратор 3	1.24 1.27 1.28	1.27	1.32 1.29 1.29	1.29	101.6%	1.30 1.32 1.27	1.30	102.4%	1.29 1.30 1.29	1.29	101.6%
Калиб ратор 4	2.23 2.24 2.23	2.23	2.27 2.27 2.28	2.27	101.8%	2.29 2.31 2.32	2.31	103.6%	2.29 2.31 2.29	2.29	102.7%
Калиб ратор 5	4.47 4.50 4.47	4.47	4.58 4.61 4.59	4.59	102.7%	4.63 4.66 4.64	4.64	103.8%	4.67 4.62 4.66	4.66	104.3%
Калиб ратор 6	8.80 8.78 8.84	8.80	8.94 8.90 8.85	8.90	101.1%	8.96 8.94 8.98	8.96	101.8%	8.95 8.95 9.03	8.95	101.7%



Калибратор РЗ											
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)											
+ 0 часов на борту анализатора		+ 1 час на борту анализатора			+ 2 часа на борту анализатора			+ 3 часа на борту анализатора			
(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восстановление по отношению к транспортному стрессу	
Калиб ратор 1	0 0 0	0	0	< предела холостой пробы (LoB)	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)	0 0 0	0	< предела холостой пробы (LoB)	
Калиб ратор 2	0.604 0.606 0.630	0.606	0.629 0.639 0.644	105.4%	0.645 0.632 0.619	0.632	104.3%	0.642 0.637 0.655	0.642	105.9%	
Калиб ратор 3	1.27 1.26 1.25	1.26	1.28 1.32 1.28	101.6%	1.31 1.31 1.30	1.31	104.0%	1.31 1.33 1.32	1.32	104.8%	
Калиб ратор 4	2.22 2.22 2.21	2.22	2.24 2.24 2.26	100.9%	2.26 2.26 2.27	2.26	101.8%	2.29 2.28 2.28	2.28	102.7%	
Калиб ратор 5	4.50 4.52 4.50	4.50	4.51 4.56 4.53	100.7%	4.56 4.59 4.59	4.59	102.0%	4.59 4.62 4.64	4.62	102.7%	
Калиб ратор 6	8.82 8.81 8.82	8.82	8.97 8.90 8.99	101.7%	9.00 9.04 9.00	9.00	102.0%	9.03 9.04 9.07	9.04	102.5%	



Стабильность при температуре 15-25°C

	Калибратор МР																			
	После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																			
	+ 0 дней при температуре 15-25°C		+ 1.5 дня при температуре 15-25°C			+ 3 дня при температуре 15-25°C			+ 4 дня при температуре 15-25°C			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 1 час на борту анализатора			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 2 часа на борту анализатора			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)
Калибратор 2	0.621 0.619 0.628	0.621	0.617 0.593 0.636	0.617	99.4%	0.620 0.608 0.619	0.619	99.7%	0.604 0.631 0.625	0.625	100.6%	0.589 0.633 0.650	0.633	101.9%	0.547 0.625 0.623	0.623	100.3%	0.635 0.627 0.632	0.632	101.8%
Калибратор 3	1.25 1.25 1.25	1.25	1.25 1.25 1.24	1.25	100.0%	1.22 1.26 1.24	1.24	99.2%	1.26 1.27 1.23	1.26	100.8%	1.26 1.28 1.27	1.27	101.6%	1.29 1.29 1.26	1.29	103.2%	1.29 1.26 1.29	1.29	103.2%
Калибратор 4	2.18 2.17 2.16	2.17	2.21 2.20 2.21	2.21	101.8%	2.17 2.17 2.16	2.17	100.0%	2.20 2.18 2.20	2.20	101.4%	2.22 2.20 2.20	2.20	101.4%	2.19 2.21 2.23	2.21	101.8%	2.23 2.24 2.22	2.23	102.8%
Калибратор 5	4.43 4.43 4.42	4.43	4.38 4.39 4.40	4.39	99.1%	4.43 4.46 4.43	4.43	100.0%	4.41 4.46 4.41	4.41	99.5%	4.45 4.48 4.46	4.46	100.7%	4.49 4.49 4.50	4.49	101.4%	4.51 4.52 4.51	4.51	101.8%
Калибратор 6	8.65 8.68 8.63	8.65	8.76 8.74 8.75	8.75	101.2%	8.77 8.59 8.70	8.70	100.6%	8.72 8.65 8.71	8.71	100.7%	8.73 8.70 8.76	8.73	100.9%	8.78 8.70 8.75	8.75	101.2%	8.74 8.80 8.76	8.76	101.3%



	Калибратор P2																			
	После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																			
	+ 0 дней при температуре 15-25°C		+ 1.5 дня при температуре 15-25°C			+ 3 дня при температуре 15-25°C			+ 4 дня при температуре 15-25°C			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 1 час на борту анализатора			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 2 часа на борту анализатора			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)
Калибратор 2	0.608 0.635 0.647	0.635	0.621 0.605 0.643	0.621	97.8%	0.646 0.639 0.614	0.639	100.6%	0.640 0.595 0.620	0.620	97.6%	0.639 0.631 0.649	0.639	100.6%	0.635 0.643 0.611	0.635	100.0%	0.639 0.647 0.663	0.647	101.9%
Калибратор 3	1.24 1.27 1.28	1.27	1.25 1.27 1.28	1.27	100.0%	1.26 1.30 1.25	1.26	99.2%	1.28 1.28 1.27	1.28	100.8%	1.32 1.29 1.29	1.29	101.6%	1.30 1.32 1.27	1.30	102.4%	1.29 1.30 1.29	1.29	101.6%
Калибратор 4	2.23 2.24 2.23	2.23	2.25 2.22 2.25	2.25	100.9%	2.25 2.23 2.25	2.25	100.9%	2.26 2.25 2.27	2.26	101.3%	2.27 2.27 2.28	2.27	101.8%	2.29 2.31 2.32	2.31	103.6%	2.29 2.31 2.29	2.29	102.7%
Калибратор 5	4.47 4.50 4.47	4.47	4.54 4.55 4.54	4.54	101.6%	4.48 4.54 4.50	4.50	100.7%	4.56 4.58 4.56	4.56	102.0%	4.58 4.61 4.59	4.59	102.7%	4.63 4.66 4.64	4.64	103.8%	4.67 4.62 4.66	4.66	104.3%
Калибратор 6	8.80 8.78 8.84	8.80	8.89 8.85 8.87	8.87	100.8%	8.89 8.84 8.90	8.89	101.0%	8.92 8.89 8.90	8.90	101.1%	8.94 8.90 8.85	8.90	101.1%	8.96 8.94 8.98	8.96	101.8%	8.95 8.95 9.03	8.95	101.7%



	Калибратор РЗ																			
	После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																			
	+ 0 дней при температуре 15-25°C		+ 1.5 дня при температуре 15-25°C			+ 3 дня при температуре 15-25°C			+ 4 дня при температуре 15-25°C			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 1 час на борту анализатора			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 2 часа на борту анализатора			+ 4 дня при температуре 15-25°C + 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)
Калибратор 2	0.604 0.606 0.630	0.606	0.615 0.638 0.605	0.615	101.5%	0.630 0.633 0.635	0.633	104.5%	0.616 0.624 0.630	0.624	103.0%	0.629 0.639 0.644	0.639	105.4%	0.645 0.632 0.619	0.632	104.3%	0.642 0.637 0.655	0.642	105.9%
Калибратор 3	1.27 1.26 1.25	1.26	1.27 1.28 1.27	1.27	100.8%	1.27 1.29 1.25	1.27	100.8%	1.29 1.28 1.28	1.28	101.6%	1.28 1.32 1.28	1.28	101.6%	1.31 1.31 1.30	1.31	104.0%	1.31 1.33 1.32	1.32	104.8%
Калибратор 4	2.22 2.22 2.21	2.22	2.27 2.26 2.27	2.27	102.3%	2.20 2.21 2.21	2.21	99.5%	2.25 2.24 2.24	2.24	100.9%	2.24 2.24 2.26	2.24	100.9%	2.26 2.26 2.27	2.26	101.8%	2.29 2.28 2.28	2.28	102.7%
Калибратор 5	4.50 4.52 4.50	4.50	4.59 4.60 4.58	4.59	102.0%	4.52 4.57 4.53	4.53	100.7%	4.52 4.57 4.51	4.52	100.4%	4.51 4.56 4.53	4.53	100.7%	4.56 4.59 4.59	4.59	102.0%	4.59 4.62 4.64	4.62	102.7%
Калибратор 6	8.82 8.81 8.82	8.82	8.90 8.87 8.91	8.90	100.9%	8.89 8.89 8.88	8.89	100.8%	8.99 8.91 8.91	8.91	101.0%	8.97 8.90 8.99	8.97	101.7%	9.00 9.04 9.00	9.00	102.0%	9.03 9.04 9.07	9.04	102.5%



Стабильность при температуре 2-8°C

	Калибратор МР																			
	После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																			
	+ 0 недель при температуре 2-8°C		+ 6 недель при температуре 2-8°C			+ 12 недель при температуре 2-8°C			+ 13 недель при температуре 2-8°C			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 1 час на борту анализатора			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 2 часа на борту анализатора			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу
Кал ибр ато р 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)
Кал ибр ато р 2	0.621 0.619 0.628	0.621	0.624 0.621 0.632	0.624	100.5%	0.616 0.610 0.626	0.616	99.2%	0.615 0.614 0.602	0.614	98.9%	0.628 0.614 0.593	0.614	98.9%	0.629 0.615 0.643	0.629	101.3%	0.637 0.620 0.650	0.637	102.6%
Кал ибр ато р 3	1.25 1.25 1.25	1.25	1.25 1.23 1.21	1.23	98.4%	1.22 1.23 1.24	1.23	98.4%	1.24 1.22 1.24	1.24	99.2%	1.25 1.24 1.25	1.25	100.0%	1.25 1.26 1.27	1.26	100.8%	1.24 1.25 1.24	1.24	99.2%
Кал ибр ато р 4	2.18 2.17 2.16	2.17	2.14 2.15 2.14	2.14	98.6%	2.15 2.15 2.14	2.15	99.1%	2.14 2.15 2.16	2.15	99.1%	2.16 2.16 2.16	2.16	99.5%	2.20 2.18 2.18	2.18	100.5%	2.20 2.19 2.22	2.20	101.4%
Кал ибр ато р 5	4.43 4.43 4.42	4.43	4.37 4.36 4.37	4.37	98.6%	4.31 4.33 4.30	4.31	97.3%	4.33 4.31 4.33	4.33	97.7%	4.36 4.35 4.35	4.35	98.2%	4.41 4.41 4.37	4.41	99.5%	4.42 4.44 4.43	4.43	100.0%
Кал ибр ато р 6	8.65 8.68 8.63	8.65	8.75 8.72 8.77	8.75	101.2%	8.70 8.64 8.70	8.70	100.6%	8.69 8.71 8.68	8.69	100.5%	8.69 8.75 8.73	8.73	100.9%	8.73 8.77 8.77	8.77	101.4%	8.77 8.77 8.85	8.77	101.4%



Калибратор P2																				
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																				
Кал ибр ато р 1	+ 0 недель при температуре 2-8°C		+ 6 недель при температуре 2-8°C			+ 12 недель при температуре 2-8°C			+ 13 недель при температуре 2-8°C			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 1 час на борту анализатора			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 2 часа на борту анализатора			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу
Кал ибр ато р 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)
Кал ибр ато р 2	0.608 0.635 0.647	0.635	0.650 0.609 0.643	0.643	101.3%	0.615 0.610 0.624	0.615	96.9%	0.636 0.626 0.618	0.626	98.6%	0.618 0.601 0.608	0.608	95.7%	0.645 0.621 0.632	0.632	99.5%	0.647 0.630 0.649	0.647	101.9%
Кал ибр ато р 3	1.24 1.27 1.28	1.27	1.26 1.25 1.24	1.25	98.4%	1.25 1.26 1.24	1.25	98.4%	1.25 1.24 1.24	1.24	97.6%	1.25 1.23 1.24	1.24	97.6%	1.26 1.26 1.26	1.26	99.2%	1.26 1.27 1.25	1.26	99.2%
Кал ибр ато р 4	2.23 2.24 2.23	2.23	2.18 2.19 2.19	2.19	98.2%	2.18 2.16 2.20	2.18	97.8%	2.18 2.18 2.17	2.18	97.8%	2.18 2.19 2.19	2.19	98.2%	2.23 2.20 2.21	2.21	99.1%	2.23 2.20 2.25	2.23	100.0%
Кал ибр ато р 5	4.47 4.50 4.47	4.47	4.42 4.42 4.42	4.42	98.9%	4.37 4.39 4.37	4.37	97.8%	4.40 4.39 4.41	4.40	98.4%	4.42 4.43 4.41	4.42	98.9%	4.42 4.46 4.45	4.45	99.6%	4.48 4.47 4.50	4.48	100.2%
Кал ибр ато р 6	8.80 8.78 8.84	8.80	8.76 8.76 8.81	8.76	99.5%	8.86 8.80 8.78	8.80	100.0%	8.78 8.79 8.78	8.78	99.8%	8.82 8.83 8.79	8.82	100.2%	8.83 8.86 8.86	8.86	100.7%	8.91 8.91 8.88	8.91	101.3%



Калибратор РЗ																				
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																				
Кал ибр ато р 1	+ 0 недель при температуре 2-8°C		+ 6 недель при температуре 2-8°C			+ 12 недель при температуре 2-8°C			+ 13 недель при температуре 2-8°C			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 1 час на борту анализатора			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 2 часа на борту анализатора			+ 13 недель при температуре 2-8°C + 3 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу
Кал ибр ато р 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<преде ла холост. пробы (LoB)
Кал ибр ато р 2	0.604 0.606 0.630	0.606	0.642 0.616 0.625	0.625	103.1%	0.633 0.640 0.623	0.633	104.5%	0.633 0.637 0.648	0.637	105.1%	0.626 0.600 0.656	0.626	103.3%	0.644 0.641 0.632	0.641	105.8%	0.655 0.634 0.650	0.650	107.3%
Кал ибр ато р 3	1.27 1.26 1.25	1.26	1.26 1.29 1.23	1.26	100.0%	1.24 1.26 1.23	1.24	98.4%	1.23 1.24 1.22	1.23	97.6%	1.24 1.24 1.24	1.24	98.4%	1.26 1.25 1.26	1.26	100.0%	1.29 1.28 1.26	1.28	101.6%
Кал ибр ато р 4	2.22 2.22 2.21	2.22	2.24 2.21 2.23	2.23	100.5%	2.17 2.16 2.19	2.17	97.7%	2.18 2.19 2.19	2.19	98.6%	2.24 2.21 2.22	2.22	100.0%	2.24 2.22 2.24	2.24	100.9%	2.25 2.25 2.24	2.25	101.4%
Кал ибр ато р 5	4.50 4.52 4.50	4.50	4.45 4.47 4.45	4.45	98.9%	4.41 4.43 4.40	4.41	98.0%	4.38 4.36 4.37	4.37	97.1%	4.40 4.41 4.41	4.41	98.0%	4.39 4.45 4.42	4.42	98.2%	4.44 4.49 4.44	4.44	98.7%
Кал ибр ато р 6	8.82 8.81 8.82	8.82	8.86 8.84 8.82	8.84	100.2%	8.82 8.77 8.84	8.82	100.0%	8.81 8.81 8.77	8.81	99.9%	8.90 8.80 8.89	8.89	100.8%	8.84 8.84 8.93	8.84	100.2%	8.94 8.95 8.97	8.95	101.5%



Стабильность при замораживании/размораживании при температуре $\leq -70^{\circ}\text{C}$

Калибратор МР																				
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																				
+ 0 недель при температуре ≤ -70°C		+ 2 недели при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 4 недели при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 0.5 часа на борту анализатора			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 1 час на борту анализатора			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 2 часа на борту анализатора			
(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)
Калибратор 2	0.621 0.619 0.628	0.621	0.609 0.633 0.619	0.619	99.7%	0.658 0.638 0.656	0.656	105.6%	0.671 0.626 0.657	0.657	105.8%	0.635 0.661 0.624	0.635	102.3%	0.655 0.638 0.643	0.643	103.5%	0.647 0.646 0.644	0.646	104.0%
Калибратор 3	1.25 1.25 1.25	1.25	1.24 1.24 1.23	1.24	99.2%	1.26 1.28 1.27	1.27	101.6%	1.24 1.26 1.25	1.25	100.0%	1.26 1.27 1.23	1.26	100.8%	1.28 1.27 1.25	1.27	101.6%	1.27 1.29 1.28	1.28	102.6%
Калибратор 4	2.18 2.17 2.16	2.17	2.17 2.19 2.19	2.19	100.9%	2.20 2.21 2.22	2.21	101.8%	2.22 2.20 2.20	2.20	101.4%	2.21 2.21 2.22	2.21	101.8%	2.21 2.23 2.23	2.23	102.8%	2.25 2.22 2.24	2.24	103.2%
Калибратор 5	4.43 4.43 4.42	4.43	4.54 4.51 4.54	4.54	102.5%	4.47 4.52 4.47	4.47	100.9%	4.47 4.46 4.48	4.47	100.9%	4.47 4.49 4.46	4.47	100.9%	4.52 4.52 4.50	4.52	102.0%	4.52 4.56 4.56	4.56	102.9%
Калибратор 6	8.65 8.68 8.63	8.65	8.77 8.84 8.73	8.77	101.4%	8.80 9.00 8.81	8.81	101.8%	8.82 8.76 8.77	8.77	101.4%	8.75 8.84 8.80	8.80	101.7%	8.86 8.89 8.89	8.89	102.8%	8.87 8.88 8.89	8.88	102.7%



Калибратор РЗ																			
После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																			
+ 0 недель при температуре ≤ -70°C		+ 2 недели при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 4 недели при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 5 недель при темп. ≤ - 70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 5 недель при темп. ≤ - 70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 0.5 часа на борту анализатора			+ 5 недель при темп. ≤ - 70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 1 час на борту анализатора			+ 5 недель при темп. ≤ - 70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 2 часа на борту анализатора		
(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/ мл)	Меди ана (мкг ФЭЕ/ мл)	Восст. по отноше нию к трансп. стрессу
Кал ибр ато р 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0 0 0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0 0 0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0 0 0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0 0 0	<преде ла холост. пробы (LoB)	0 0 0	0 0 0	<преде ла холост. пробы (LoB)
Кал ибр ато р 2	0.604 0.606 0.630	0.606	0.643 0.647 0.618	0.643 106.1%	0.606 0.631 0.633	0.631	104.1%	0.637 0.625 0.645	0.637	105.1%	0.659 0.637 0.640	0.640	105.6%	0.666 0.664 0.658	0.664	109.6%	0.653 0.645 0.632	0.645	106.4%
Кал ибр ато р 3	1.27 1.26 1.25	1.26	1.23 1.21 1.23	1.23 97.6%	1.26 1.25 1.25	1.25	99.2%	1.26 1.27 1.24	1.26	100.0%	1.27 1.29 1.25	1.27	100.8%	1.27 1.29 1.27	1.27	100.8%	1.29 1.32 1.30	1.30	103.2%
Кал ибр ато р 4	2.22 2.22 2.21	2.22	2.18 2.18 2.20	2.18 98.2%	2.19 2.22 2.21	2.21	99.5%	2.20 2.17 2.20	2.20	99.1%	2.23 2.21 2.22	2.22	100.0%	2.20 2.21 2.22	2.21	99.5%	2.24 2.26 2.23	2.24	100.9%
Кал ибр ато р 5	4.50 4.52 4.50	4.50	4.50 4.47 4.50	4.50 100.0%	4.46 4.43 4.50	4.46	99.1%	4.52 4.53 4.52	4.52	100.4%	4.55 4.54 4.54	4.54	100.9%	4.58 4.56 4.58	4.58	101.8%	4.64 4.61 4.62	4.62	102.7%
Кал ибр ато р 6	8.82 8.81 8.82	8.82	8.83 8.85 8.79	8.83 100.1%	8.80 8.93 8.75	8.80	99.8%	8.89 8.95 8.91	8.91	101.0%	8.98 8.98 8.93	8.98	101.8%	8.99 9.04 8.97	8.99	101.9%	9.09 9.04 9.07	9.07	102.8%



	Калибратор Р4																			
	После 5 дней при температуре 35°C (Транспортный стресс)																			
	+ 0 недель при температуре ≤ -70°C		+ 2 недели при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 4 недели при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.)			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 0.5 часа на борту анализатора			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 1 час на борту анализатора			+ 5 недель при темп. ≤ -70°C (2 цикла замораж./размораж.) + 2 часа на борту анализатора		
	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу	(мкг ФЭЕ/мл)	Медиана (мкг ФЭЕ/мл)	Восст. по отношению к трансп. стрессу
Калибратор 1	0 0 0	0	0 0.058 0.060	0.058	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)	0 0 0	0	<предела холост. пробы (LoB)
Калибратор 2	0.626 0.614 0.633	0.626	0.613 0.629 0.655	0.629	100.5%	0.633 0.641 0.643	0.641	102.4%	0.615 0.628 0.596	0.615	98.2%	0.633 0.648 0.652	0.648	103.5%	0.630 0.635 0.644	0.635	101.4%	0.616 0.642 0.647	0.642	102.6%
Калибратор 3	1.24 1.22 1.23	1.23	1.22 1.22 1.23	1.22	99.2%	1.29 1.28 1.28	1.28	104.1%	1.23 1.27 1.23	1.23	100.0%	1.24 1.25 1.24	1.24	100.8%	1.24 1.25 1.24	1.24	100.8%	1.27 1.26 1.27	1.27	103.3%
Калибратор 4	2.17 2.16 2.16	2.16	2.18 2.14 2.18	2.18	100.9%	2.31 2.29 2.30	2.30	106.5%	2.17 2.17 2.19	2.17	100.5%	2.20 2.19 2.19	2.19	101.4%	2.21 2.18 2.20	2.20	101.9%	2.25 2.20 2.22	2.22	102.8%
Калибратор 5	4.42 4.42 4.43	4.42	4.36 4.37 4.40	4.37	98.9%	4.62 4.55 4.57	4.57	103.4%	4.41 4.42 4.41	4.41	99.8%	4.45 4.44 4.45	4.45	100.7%	4.45 4.44 4.46	4.45	100.7%	4.52 4.48 4.51	4.51	102.0%
Калибратор 6	8.67 8.73 8.70	8.70	8.71 8.76 8.72	8.72	100.2%	8.91 8.99 8.92	8.92	102.5%	8.71 8.74 8.73	8.73	100.3%	8.79 8.74 8.74	8.74	100.5%	8.80 8.76 8.82	8.80	101.1%	8.85 8.88 8.82	8.85	101.7%

Глава 6. Физико-химические свойства

Физико-химические свойства Cal 1	
Внешний вид	жидкость
Цвет	данные отсутствуют
Запах	данные отсутствуют
Порог восприятия запаха	данные отсутствуют
pH	6,8-7,2
Точка плавления/пределы	данные отсутствуют
Точка кипения/диапазон	данные отсутствуют
Температура вспышки	не вспыхивает
Скорость испарения	данные отсутствуют
Самовоспламенение	данные отсутствуют
Верхний предел взрываемости / Верхний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Нижний предел взрываемости / Нижний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Давление пара	данные отсутствуют
Относительная плотность пара	данные отсутствуют
Относительная плотность	данные отсутствуют
Показатели растворимости	
Растворимость в воде	полностью смешивающийся
Растворимость в других растворителях	данные отсутствуют
Коэффициент распределения (н-октанол/вода)	данные отсутствуют
Температура самовозгорания	данные отсутствуют
Температура разложения	данные отсутствуют
Вязкость	
Вязкость, динамическая	данные отсутствуют
Вязкость, кинематическая	данные отсутствуют
Окислительные свойства	Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Физико-химические свойства Cal 2	
Внешний вид	жидкость
Цвет	данные отсутствуют
Запах	данные отсутствуют
Порог восприятия запаха	данные отсутствуют
pH	6,8-7,2
Точка плавления/пределы	данные отсутствуют
Точка кипения/диапазон	данные отсутствуют
Температура вспышки	не вспыхивает
Скорость испарения	данные отсутствуют
Самовоспламенение	данные отсутствуют
Верхний предел взрываемости / Верхний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Нижний предел взрываемости / Нижний предел воспламеняемости	данные отсутствуют

Давление пара	данные отсутствуют
Относительная плотность пара	данные отсутствуют
Относительная плотность	данные отсутствуют
Показатели растворимости	
Растворимость в воде	полностью смешивающийся
Растворимость в других растворителях	данные отсутствуют
Коэффициент распределения (н-октанол/вода)	данные отсутствуют
Температура самовозгорания	данные отсутствуют
Температура разложения	данные отсутствуют
Вязкость	
Вязкость, динамическая	данные отсутствуют
Вязкость, кинематическая	данные отсутствуют
Окислительные свойства	Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Физико-химические свойства Cal 3	
Внешний вид	жидкость
Цвет	данные отсутствуют
Запах	данные отсутствуют
Порог восприятия запаха	данные отсутствуют
pH	6,8-7,2
Точка плавления/пределы	данные отсутствуют
Точка кипения/диапазон	данные отсутствуют
Температура вспышки	не вспыхивает
Скорость испарения	данные отсутствуют
Самовоспламенение	данные отсутствуют
Верхний предел взрываемости / Верхний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Нижний предел взрываемости / Нижний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Давление пара	данные отсутствуют
Относительная плотность пара	данные отсутствуют
Относительная плотность	данные отсутствуют
Показатели растворимости	
Растворимость в воде	полностью смешивающийся
Растворимость в других растворителях	данные отсутствуют
Коэффициент распределения (н-октанол/вода)	данные отсутствуют
Температура самовозгорания	данные отсутствуют
Температура разложения	данные отсутствуют
Вязкость	
Вязкость, динамическая	данные отсутствуют
Вязкость, кинематическая	данные отсутствуют
Окислительные свойства	Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Физико-химические свойства Cal 4

Внешний вид	жидкость
Цвет	данные отсутствуют
Запах	данные отсутствуют
Порог восприятия запаха	данные отсутствуют
pH	6,8-7,2
Точка плавления/пределы	данные отсутствуют
Точка кипения/диапазон	данные отсутствуют
Температура вспышки	не вспыхивает
Скорость испарения	данные отсутствуют
Самовоспламенение	данные отсутствуют
Верхний предел взрываемости / Верхний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Нижний предел взрываемости / Нижний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Давление пара	данные отсутствуют
Относительная плотность пара	данные отсутствуют
Относительная плотность	данные отсутствуют
Показатели растворимости	
Растворимость в воде	полностью смешивающийся
Растворимость в других растворителях	данные отсутствуют
Коэффициент распределения (н-октанол/вода)	данные отсутствуют
Температура самовозгорания	данные отсутствуют
Температура разложения	данные отсутствуют
Вязкость	
Вязкость, динамическая	данные отсутствуют
Вязкость, кинематическая	данные отсутствуют
Окислительные свойства	Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Физико-химические свойства Cal 5	
Внешний вид	жидкость
Цвет	данные отсутствуют
Запах	данные отсутствуют
Порог восприятия запаха	данные отсутствуют
pH	6,8-7,2
Точка плавления/пределы	данные отсутствуют
Точка кипения/диапазон	данные отсутствуют
Температура вспышки	не вспыхивает
Скорость испарения	данные отсутствуют
Самовоспламенение	данные отсутствуют
Верхний предел взрываемости / Верхний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Нижний предел взрываемости / Нижний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Давление пара	данные отсутствуют
Относительная плотность пара	данные отсутствуют
Относительная плотность	данные отсутствуют

Показатели растворимости	
Растворимость в воде	полностью смешивающийся
Растворимость в других растворителях	данные отсутствуют
Коэффициент распределения (н-октанол/вода)	данные отсутствуют
Температура самовозгорания	данные отсутствуют
Температура разложения	данные отсутствуют
Вязкость	
Вязкость, динамическая	данные отсутствуют
Вязкость, кинематическая	данные отсутствуют
Окислительные свойства	Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Физико-химические свойства Cal 6	
Внешний вид	жидкость
Цвет	данные отсутствуют
Запах	данные отсутствуют
Порог восприятия запаха	данные отсутствуют
pH	6,8-7,2
Точка плавления/пределы	данные отсутствуют
Точка кипения/диапазон	данные отсутствуют
Температура вспышки	не вспыхивает
Скорость испарения	данные отсутствуют
Самовоспламенение	данные отсутствуют
Верхний предел взрываемости / Верхний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Нижний предел взрываемости / Нижний предел воспламеняемости	данные отсутствуют
Давление пара	данные отсутствуют
Относительная плотность пара	данные отсутствуют
Относительная плотность	данные отсутствуют
Показатели растворимости	
Растворимость в воде	полностью смешивающийся
Растворимость в других растворителях	данные отсутствуют
Коэффициент распределения (н-октанол/вода)	данные отсутствуют
Температура самовозгорания	данные отсутствуют
Температура разложения	данные отсутствуют
Вязкость	
Вязкость, динамическая	данные отсутствуют
Вязкость, кинематическая	данные отсутствуют
Окислительные свойства	Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Более подробно см. Приложение 2. Паспорт безопасности.

Глава 7. Упаковка

Первичная упаковка: флакон

Характеристики флакона с калибратором:

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»
Страница 41 из 55



Материал изготовления: полипропилен (крышка), полиэтилен (флакон)

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): не более 3,51 мл.

Вес: не более 80 г.

Габаритные размеры флакона (длина x ширина): $39,5 \pm 0,35$ мм x $13,5 \pm 0,25$ мм.

Толщина стенки: не менее 0,7 мм.

Метод забора: аспирация

Тип размещения на приборе: помещается в штатив для калибраторов

Размеры крышек флаконов:

Крышка	Длина, мм	Ширина, мм	Высота, мм
Белая крышка (уровень 1)	$17,4 \pm 0,2$ мм	$17,4 \pm 0,2$ мм	$12 \pm 0,2$ мм
Желтая крышка (уровень 2)	$17,4 \pm 0,2$ мм	$17,4 \pm 0,2$ мм	$12 \pm 0,2$ мм
Зеленая крышка (уровень 3)	$17,4 \pm 0,2$ мм	$17,4 \pm 0,2$ мм	$12 \pm 0,2$ мм
Синяя крышка (уровень 4)	$17,4 \pm 0,2$ мм	$17,4 \pm 0,2$ мм	$12 \pm 0,2$ мм
Красная крышка (уровень 5)	$17,4 \pm 0,2$ мм	$17,4 \pm 0,2$ мм	$12 \pm 0,2$ мм
Фиолетовая крышка (уровень 6)	$17,4 \pm 0,2$ мм	$17,4 \pm 0,2$ мм	$12 \pm 0,2$ мм

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (высота x длина x ширина): $70 \pm 10\%$ x $124 \pm 10\%$ x $90 \pm 10\%$ мм.

Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Упаковка изделий обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Отчет о проведении испытаний на герметичность

D-DI2 Cal Set закрыт и протестирован в соответствии со следующими условиями.

- 1) Момент затяжки ($0,30$ Н/м) колпачка подтверждается каждый день перед началом производства.
- 2) Утечка/адгезия жидкости к флакону проверяется в качестве контрольного теста в процессе. Из каждой партии выбирается восемь флаконов.
- 3) Визуальная проверка на утечку проводится на отобранных образцах при выпускном испытании. Образцы отбираются в соответствии с требованиями Американского национального института стандартов / Американского общества качества (ANSI / ASQ) Z1.4 с допустимым пределом качества (AQL) 1,5%.

Глава 8. Отчет об управлении рисками

Производителем проведен анализ рисков в соответствии со стандартом ISO 14971 системы управления рисками. Оценены все прогнозируемые риски, приняты меры по их управлению, проведен анализ остаточных рисков. Проверка оценки остаточного риска и выводы, сделанные в результате оценки всех элементов риска, показывают допустимость всех остаточных рисков.

Более подробно см. Приложение 3. Отчет об управлении рисками.

Глава 9. Перечень применяемых стандартов

Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 42 из 55

cobas t systems) соответствуют требованиям, устанавливаемым Директивой 98/79/ЕС для медицинского оборудования in vitro диагностики.

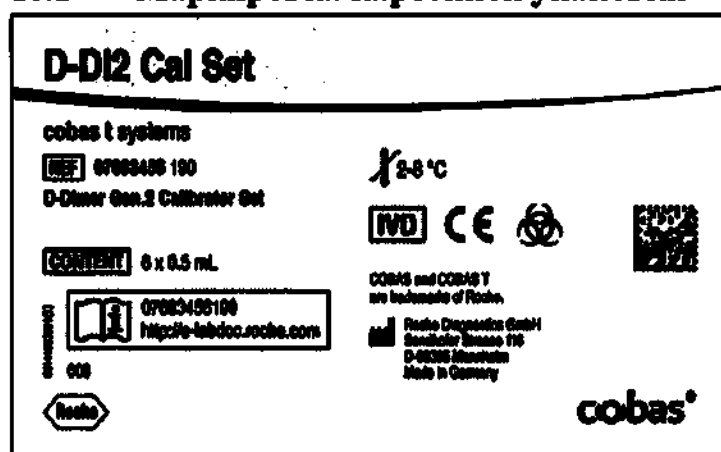
EN ISO 18113-1	Изделия медицинские для диагностики In vitro. Информация, представленная заводом-изготовителем (маркировки) - Часть 1: термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2	Изделия медицинские для диагностики In vitro. Информация, представленная заводом-изготовителем (маркировки) - Часть 2: Диагностические реагенты In vitro для профессионального использования
EN ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования
EN 13612	Оценка эффективности медицинских изделий для диагностики in vitro
EN 23640	Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro.
EN 13975	Методики выборочного исследования для приемочных испытаний медицинских изделий для диагностики in vitro
EN ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
EN ISO 17511	Медицинские изделия для in vitro диагностики – Количественные измерения в биологических образцах – Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам
EN 62366	Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
EN ISO 15223-1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации

Глава 10. Маркировка

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Номер по каталогу		Производитель
	Содержимое набора		Номер лота
	Внимание, см. инструкцию по применению		Срок годности
	Температурные ограничения		Дата производства
	Только для диагностики <i>in vitro</i>		Глобальный номер предмета торговли
	CE-маркировка		Калибратор
	Знак биологической опасности		

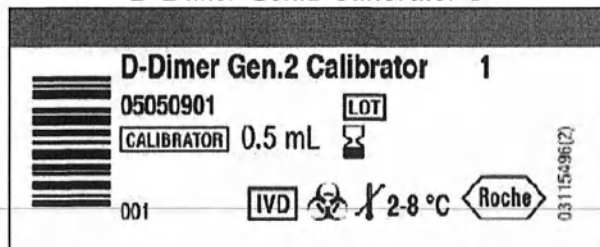
10.1 Маркировка картонной упаковки



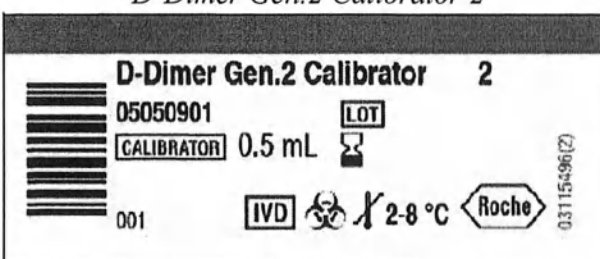
1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое набора
4. Внимание, см. инструкцию по применению, ссылка на инструкцию по применению
5. Логотип производителя
6. Температурные ограничения
7. Только для диагностики *in vitro*
8. CE-маркировка
9. Знак биологической опасности
10. Название и адрес производителя
11. Страна происхождения
12. QR-код
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата производства
16. Глобальный номер предмета торговли

10.2 Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set D-Dimer Gen.2

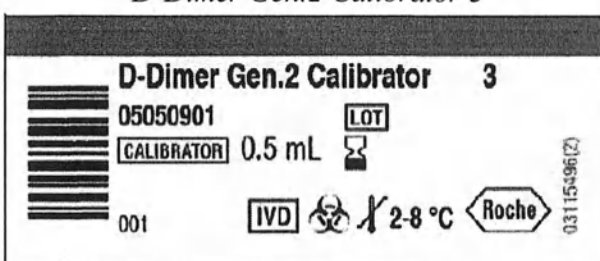
Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set
D-Dimer Gen.2 Calibrator 1



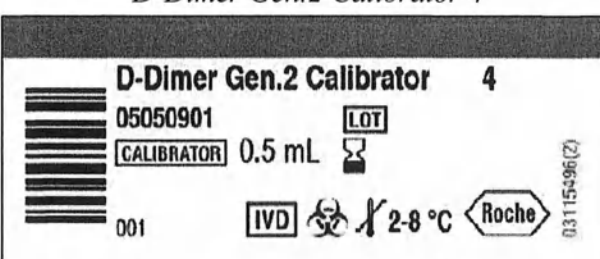
Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set
D-Dimer Gen.2 Calibrator 2



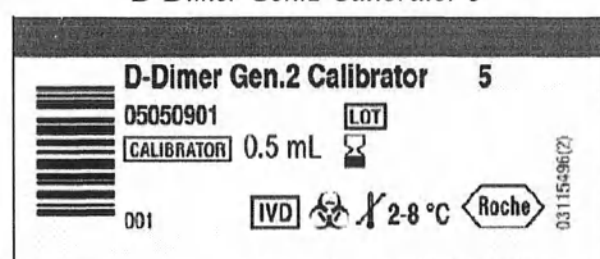
Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set
D-Dimer Gen.2 Calibrator 3



Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set
D-Dimer Gen.2 Calibrator 4

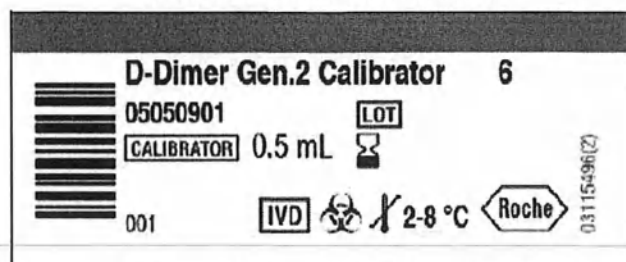


Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set
D-Dimer Gen.2 Calibrator 5

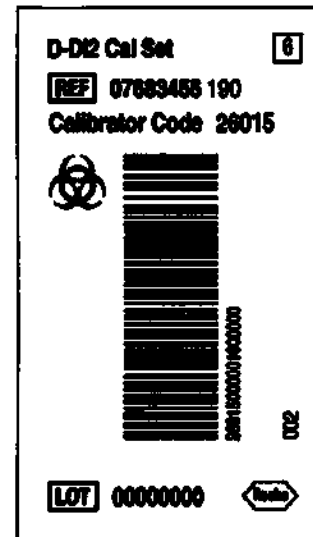
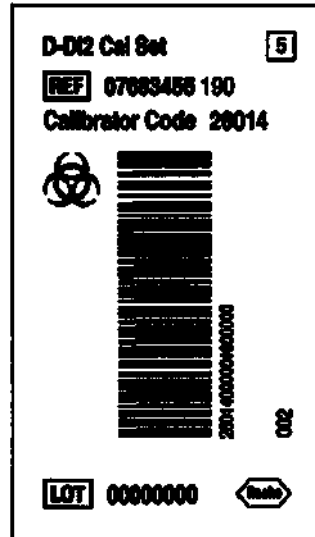
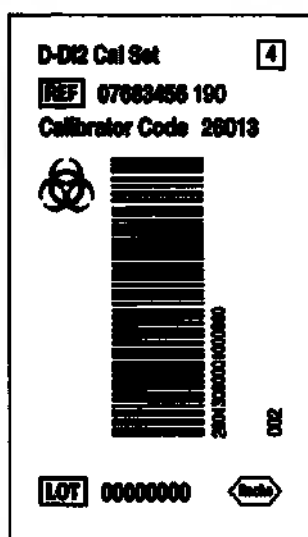
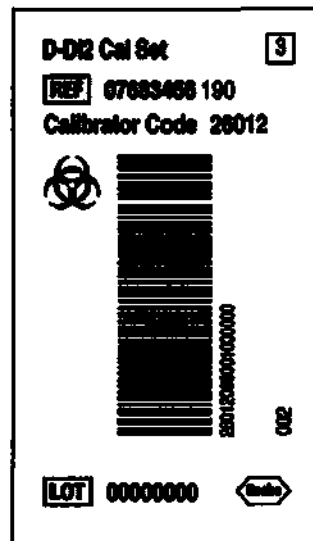
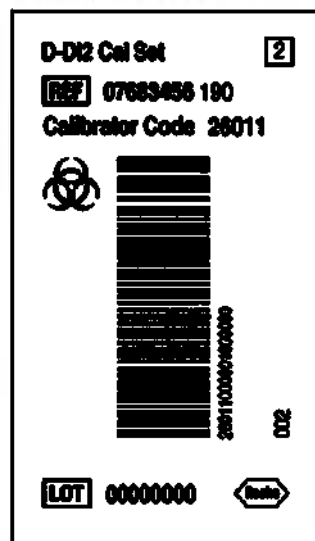
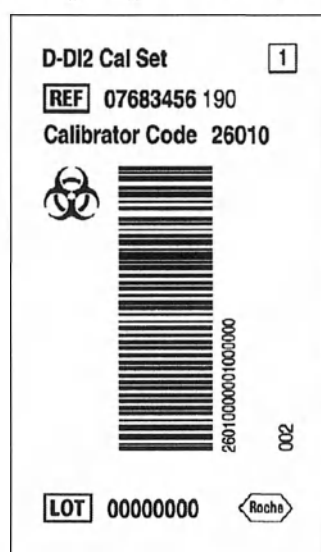


1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Штрих-код
4. Объем
5. Калибратор
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Только для диагностики *in vitro*
9. Знак биологической опасности
10. Температурные ограничения
11. Логотип производителя
12. Обозначение уровня калибратора

Маркировка флакона калибратора D-DI2 Cal Set
D-Dimer Gen.2 Calibrator 6



10.3 Маркировка этикетки с штрих-кодом



1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Логотип производителя
4. Знак биологической опасности
5. Номер лота

6. Штрих код
7. Обозначение уровня калибратора

10.4 Макет маркировки на русском языке



Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

Состав:

1. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 1, флакон, 0,5 мл.
2. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 2, флакон, 0,5 мл.
3. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 3, флакон, 0,5 мл.
4. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 4, флакон, 0,5 мл.
5. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 5, флакон, 0,5 мл.
6. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 6, флакон, 0,5 мл.
7. Этикетки со штрих-кодами – 12 шт.
8. Инструкция по применению

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют

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 07683456190

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесен символ:



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению

10.9 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.

Глава 11. 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 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°C.

Глава 12. Стерилизация

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

Глава 13. Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Глава 14. Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, контрольных материалов 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 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 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.

Глава 15. Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

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.

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.: +7 (495) 229-69-99, факс: +7 (495) 229-62-64.

Глава 16. 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.

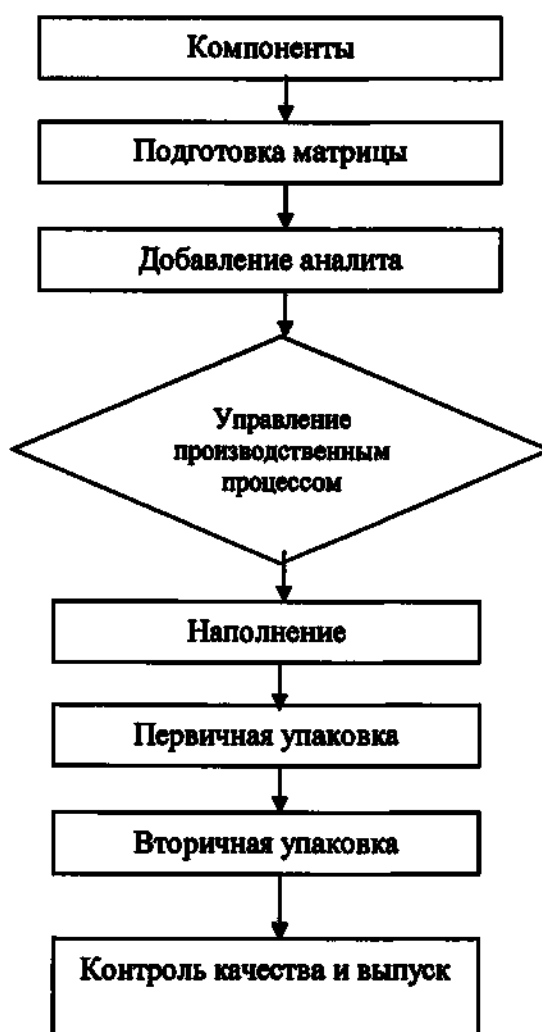
По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Глава 17. Процесс производства

Процесс производства и конечный контроль качества полностью соответствует требованиям, устанавливаемым Директивой 98/79/ЕС для медицинского оборудования *in vitro* диагностики. Основное сырье поставляется квалифицированными поставщиками. На заводе осуществляется жесткий входной контроль качества получаемого сырья. Ниже представлена блок-схема процесса производства.

Блок-схема процесса производства





Глава 18. Литература

1. Adema E, Gebert U. Pooled patient samples as reference material for D-Dimer. *Thromb Res* 1995;80(1):85-88.
2. Amiral J, Plassart V, Minard F. Measurement and clinical relevance of D-dimer by ELISA. In: *fibrinogen and its derivatives*. Müller-Berghaus G, Scheefers-Berchel U, Selmayr E and Henschen A, eds. 285-290 *experta Medica*, Amsterdam 1986.
3. Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). *Fed. Register*.
4. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Для получения более подробной информации обратитесь к Руководству пользователя соответствующего анализатора и Инструкциям ко всем необходимым компонентам.

Приложение 1. Сведения о безопасности материалов биологического происхождения

Design and Manufacturing

Active Ingredients, Biological Safety

D-DI2 (**REF** 07429410190)

D-DI2 Cal Set (**REF** 07683456190)

D-DI2 Con (**REF** 07571933190)

1) *Active Ingredients*

List of active ingredients (see certificates attached):

- D-DI2**
 - Latex particles coated with monoclonal anti-human D-Dimer antibodies (mouse)
- D-DI2 Cal Set**
 - Human Serum with human D-Dimer fragments
- D-DI2 Con**
 - Human Serum with human D-Dimer fragments

2) *Biological Safety*

General statement regarding biological risk of IVDs

An In vitro diagnostic (IVD) medical device is intended by the manufacturer to be used in vitro for the examination of specimens, including blood and tissue donations, derived from the human body.

The major risk in the use of IVDs is associated with patient samples which may contain infectious agents.

CONFIDENTIAL AND PROPRIETARY

Doc.No.: 07429410190-07683456190-07571933190_DM-Actingr_DM-Biolog_12-Jun-2017

In order to minimize this risk, proper handling is recommended in all instructions for use under the section *Precautions and warnings*.

For manufacturing of D-DI2, D-DI2 CI Set and D-DI2 Con no material of recombinant origin is used.

Elimination or prevention of risk for IVD users related to biological material

Materials of Human origin

All materials of human origin used for the manufacturing of IVDs (mostly manufacture of calibrators and controls) have to be tested negative/non-reactive as described in the respective IFU. Testing is done inhouse or by the supplier (see certificates attached)

Nevertheless, all blood-derived materials should be handled as potentially infectious.

Materials of animal origin

Certificates by the suppliers are provided (see certificates attached).

Biological Material used

Please refer to the composition.

CONFIDENTIAL AND PROPRIETARY

Doc.No.: 07429410190-07683456190-07571933190_DM-Actlgr_DM-Biolog_12-Jun-2017

Certificate of Analysis

We hereby certify that the following active ingredient, which is used for D-Dimer R2 bulk reagent, met our specification.

Active ingredient: DD10075J21010 Anti-D-Dimer antibody

Lot no. 20140301

July 08, 2014

Parameter	Results
1. Appearance:	yes
Method: sensory evaluation	
Judgment: White latex suspension	
2. Accuracy:	
Method: Assaying the QC samples	
Judgment:	
1) within +/-30% of values assayed by the previous lot	QC-1 +0.01 μ gFEU/mL
	QC-2 101 %
	QC-3 102 %
	QC-4 103 %
	QC-5 102 %
2) within +/-10% of the target values > 1.7 μ gFEU/mL	QC-1 +0.13 μ gFEU/mL
+/-0.17 μ gFEU/mL of the target values $\leq$ 1.7 μ gFEU/mL	QC-2 105 %
	QC-3 102 %
	QC-4 100 %
	QC-5 103 %

This lot met our specification.

 **LSI Medience Corporation**

THE KAITOKI Bldg., 13-4, Uchikanda 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8517, Japan

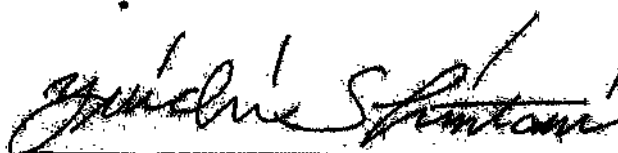
THE KAITOKI COMPANY

ASSOCIATED CHEMICAL INDUSTRIES GROUP

Production date: July 07, 2014

Expiry date: August 08, 2021

LSI Medience Corporation



Yuichi Shintani, General Manager

Quality Control Department

Certificate of Analysis

We hereby certify that the following raw material, which is used for D-Dimer Gen.2 bulk reagent, met our specification.

Raw material of animal origin : Gamma Globulin from Mouse Serum

Lot no. 20150801

September 16, 2015

Item	Method	Requirement	Results
Appearance	Visual Contact	Solid (powder)	Pass
Purity	HPLC	80% or more	89% Pass

This lot met our specification.

Expiry date: August 03, 2025

LSI Medience Corporation


Shigekazu Sogabe, General Manager
Production and Logistics Center

Certificate of Analysis

Active ingredient : DD10075P01210 human D-Dimer fragment

Lot no. 20140801

November 27, 2014

Parameter	Results
1. Appearance:	yes
Method: sensory evaluation	
Judgment: transparent and colorless solution	
2. Accuracy:	no low molecular D-Dimer
Method: SDS Page	
Judgment: no low molecular D-Dimer	
3. Safety:	negative
Method: Checking the safety certificate issued by manufacturer	
Judgment: HCV,HB and HIV	

This lot meets our specification.

Production date: November 27, 2014

Expiry date: September 30, 2034

LSI Medience Corporation


Shigekazu Sogabe, General Manager
Production and Logistics Center

Certificate of Analysis

We hereby certify that the following raw material, which is used for D-Dimer Gen.2 bulk reagent, met our specification.

Raw material of animal origin: Albumin from Bovine Serum

Lot no. 20150101

January 20, 2015

Item	Method	Requirement	Results
Appearance	Visual Contact	Solid (powder)	Pass
Purity	Electrophoresis	98% or more	100% Pass

This lot met our specification.

Expiry date: June 20, 2020

LSI Medience Corporation


Shigekazu Sogabe, General Manager
Production and Logistics Center



Приложение 2. Паспорт безопасности

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ И СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ ИЛИ ПОСТАВЩИКЕ

Коммерческое название
продукта : D-DI2 Cal Set

Mat.-No./ Genisys-No. : 07683456190

Реквизиты производителя или поставщика

Компания : ООО "Рош Диагностика Рус"

Адрес : ул. Летниковская, дом 2, строение 2

115114 г. Москва

Телефон : +7 495 229-69-99

Факс : +7 495 229-62-64

Ответственный : +7 495 229-69-99*5947

Департамент

Электронный адрес : moscow.sds@roche.com

Телефон экстренной связи:

In case of emergencies: : 112 МЧС

Рекомендуемые виды применения химического продукта и ограничения на его применение

Ограничения в
использовании : Только для профессиональных пользователей.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ (ОПАСНОСТЕЙ)

Классификация СГС

Продукт представляет собой комплект, состоящий из отдельных элементов. Классификация элементов может быть получена из главы 3. Глава Элементы маркировки содержит информацию о результирующих маркировках для данного комплекта.

Маркировка - СГС

Безопасное вещество или смесь.

Другие опасности, которые не требуют классификации продукта как опасного
Не известны.

3. СОСТАВ (ИНФОРМАЦИЯ О КОМПОНЕНТАХ)

Cal F1

Химически чистое : Смесь
вещество/препарат

Химическая природа : Обращаться как с потенциально инфекционным.

Классификация СГС

Безопасное вещество или смесь.

Название вещества : D-Dimer Gen.2 Cal F1 w/o / with value 05050901

Опасные компоненты

Без опасных компонентов

Cal F2

Химически чистое : Смесь
вещество/препарат

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

Химическая природа : Обращаться как с потенциально инфекционным.

Классификация СГС

Безопасное вещество или смесь.

Название вещества : D-Dimer Gen.2 Cal F2 w/o / with value 05050901

Опасные компоненты

Без опасных компонентов

Cal F3

Химически чистое : Смесь
вещество/препарат

Химическая природа : Обращаться как с потенциально инфекционным.

Классификация СГС

Безопасное вещество или смесь.

Название вещества : D-Dimer Gen.2 Cal F3 w/o / with value 05050901

Опасные компоненты

Без опасных компонентов

Cal F4

Химически чистое : Смесь
вещество/препарат

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия	Дата Ревизии:	Дата последнего выпуска:
1.3	14.02.2018	13.06.2017
		Дата первого выпуска:
		06.06.2014

Химическая природа : Обращаться как с потенциально инфекционным.

Классификация СГС

Безопасное вещество или смесь.

Название вещества : D-Dimer Gen.2 Cal F4 w/o / with value 05050901

Опасные компоненты

Без опасных компонентов

Cal F5

Химически чистое : Смесь
вещество/препарат

Химическая природа : Обращаться как с потенциально инфекционным.

Классификация СГС

Безопасное вещество или смесь.

Название вещества : D-Dimer Gen.2 Cal F5 w/o / with value 05050901

Опасные компоненты

Без опасных компонентов

Cal F6

Химически чистое : Смесь
вещество/препарат

Химическая природа : Обращаться как с потенциально инфекционным.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия	Дата Ревизии:	Дата последнего выпуска:
1.3	14.02.2018	13.06.2017
		Дата первого выпуска:
		06.06.2014

Классификация СГС

Безопасное вещество или смесь.

Название вещества : D-Dimer Gen.2 Cal F6 w/o / with value 05050901

Опасные компоненты

Без опасных компонентов

4. МЕРЫ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

Общие рекомендации : Не оставлять пострадавшего без присмотра.

При вдыхании : Перенести на свежий воздух.

Если пациент находится в бессознательном состоянии, уложите его в горизонтальное положение и обратитесь за медицинской помощью.

Если симптомы не исчезнут, вызвать врача.

При попадании на кожу : При попадании на кожу промыть обильно водой.

При попадании в глаза : Немедленно промыть глаз(а) большим количеством воды.

Снять контактные линзы.

Защитить неповрежденный глаз.

Если раздражение глаз сохраняется, обратитесь к

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

D-DI2 Cal Set

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

специалисту.

При попадании в желудок : Очистить просвет дыхательных путей.

Не давать молоко или алкогольные напитки.

Ни в коем случае не пытаться дать что-либо через рот человеку без сознания.

Если симптомы не исчезнут, вызвать врача.

Прополоскать рот водой.

Наиболее важные
симптомы и воздействия,
как острые, так и
отсроченные. : Не известны.

Врачу на заметку : Меры первой помощи должны быть установлены с консультацией врача, ответственного за промышленную медицину.

5. МЕРЫ И СРЕДСТВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОЖАРОВЗРЫВОБЕЗОПАСНОСТИ

Рекомендуемые средства
пожаротушения : Применять меры по тушению, соответствующие местным условиям и окружающей обстановке.

Особые виды опасности : Информация отсутствует.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

при тушении пожаров

Дополнительная
информация

: Стандартная процедура при химических пожарах.

Применять меры по тушению, соответствующие местным условиям и окружающей обстановке.

Специальное защитное
оборудование для
пожарных

: Надеть автономный дыхательный аппарат для тушения пожара, если необходимо.

6. МЕРЫ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ И ЛИКВИДАЦИИ АВАРИЙНЫХ И ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Меры предосторожности
для персонала, защитное
снаряжение и действия в
чрезвычайной ситуации

: Обратиться к защитным мерам, перечисленным в разделах 7 и 8.

Предупредительные меры
по охране окружающей
среды

: Местные власти должны быть уведомлены в случае невозможности удержания утечек в крупных размерах.

Методы и материалы для
локализации и очистки

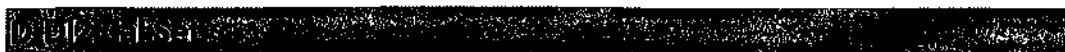
: Вытереть поглощающим материалом (например тканью, флисом).

Хранить в подходящих закрытых контейнерах для утилизации.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

7. ПРАВИЛА ХРАНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ И ОБРАЩЕНИЯ С НЕЙ ПРИ ПОГРУЗОЧНО-РАЗГРУЗОЧНЫХ РАБОТАХ

Рекомендации по защите : Стандартные противопожарные меры.
от возгорания и взрыва

Информация о безопасном обращении : О мерах индивидуальной защиты см. раздел 8.

В зоне применения запрещается курить, принимать пищу и пить.

Условия безопасного хранения : Электропроводка/рабочие материалы должны соответствовать стандартам по технологической безопасности.

Материалы, которых следует избегать : Никаких особых материалов.

Дополнительная информация о стабильности-при хранении : Не разлагается при хранении и применении согласно указаниям.

8. СРЕДСТВА КОНТРОЛЯ ЗА ОПАСНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ И СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

Cal F1

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Компоненты с параметрами контроля на рабочем месте

Не содержит веществ, требующих контроля предельно допустимых концентраций.

Cal F2

Компоненты с параметрами контроля на рабочем месте

Не содержит веществ, требующих контроля предельно допустимых концентраций.

Cal F3

Компоненты с параметрами контроля на рабочем месте

Не содержит веществ, требующих контроля предельно допустимых концентраций.

Cal F4

Компоненты с параметрами контроля на рабочем месте

Не содержит веществ, требующих контроля предельно допустимых концентраций.

Cal F5

Компоненты с параметрами контроля на рабочем месте

Не содержит веществ, требующих контроля предельно допустимых концентраций.

Cal F6

Компоненты с параметрами контроля на рабочем месте

Не содержит веществ, требующих контроля предельно допустимых концентраций.

Инженерно-технические мероприятия : данные отсутствуют

Средства индивидуальной защиты

Защита дыхательных путей : Обычно не требуется персональное защитное оборудование.

Защита рук

Материал : Защитные перчатки

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Примечания

: Выбранные защитные перчатки должны соответствовать техническим характеристикам Директивы ЕС 89/686/ЕЕС и основанного на ней стандарта EN 374. Данная рекомендация действительна только для продукта, указанного в предлагаемой нами спецификации по технике безопасности, и только для определенной нами области применения. Соблюдайте инструкции касательно проницаемости и времени разрыва материала (время износа), предлагаемые поставщиком перчаток. Также обращайтесь внимание на конкретные местные условия, в которых используется данный продукт, как опасность порезов, абразивный износ, время контактирования. Пригодность к использованию в конкретных рабочих условиях необходимо обсудить с производителями защитных перчаток.

Защита глаз

: Защитные очки

Защита кожи и тела

: Защитный костюм

Гигиенические меры

: Используйте в соответствии с правилами промышленной гигиены и безопасности.

9. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Cal F1

Внешний вид

: жидкость

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Цвет : данные отсутствуют

Запах : данные отсутствуют

Порог восприятия запаха : данные отсутствуют

pH : 6,8 - 7,2

Точка плавления/пределы : данные отсутствуют

Точка кипения/диапазон : данные отсутствуют

Температура вспышки : не вспыхивает

Скорость испарения : данные отсутствуют

Самовоспламенение : данные отсутствуют

Верхний предел
взрываемости / Верхний

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

предел воспламеняемости

Нижний предел
взрываемости / Нижний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Давление пара : данные отсутствуют

Относительная плотность
пара : данные отсутствуют

Относительная плотность : данные отсутствуют

Показатели растворимости
Растворимость в воде : полностью смешивающийся

Растворимость в других
растворителях : данные отсутствуют

Коэффициент
распределения (н-
октанол/вода) : данные отсутствуют

Температура : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

самовозгорания

Температура разложения : данные отсутствуют

Вязкость

Вязкость, динамическая : данные отсутствуют

Вязкость,
кинематическая : данные отсутствуют

Окислительные свойства : Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Cal F2

Внешний вид : жидкость

Цвет : данные отсутствуют

Запах : данные отсутствуют

Порог восприятия запаха : данные отсутствуют

pH : 6,8 - 7,2

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Точка плавления/пределы : данные отсутствуют

Точка кипения/диапазон : данные отсутствуют

Температура вспышки : не вспыхивает

Скорость испарения : данные отсутствуют

Самовоспламенение : данные отсутствуют

Верхний предел
взрываемости / Верхний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Нижний предел
взрываемости / Нижний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Давление пара : данные отсутствуют

Относительная плотность
пара : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

Относительная плотность : данные отсутствуют

Показатели растворимости

Растворимость в воде : полностью смешивающийся

Растворимость в других растворителях : данные отсутствуют

Коэффициент распределения (н-октанол/вода) : данные отсутствуют

Температура самовозгорания : данные отсутствуют

Температура разложения : данные отсутствуют

Вязкость

Вязкость, динамическая : данные отсутствуют

Вязкость, кинематическая : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Окислительные свойства : Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Cal F3

Внешний вид : жидкость

Цвет : данные отсутствуют

Запах : данные отсутствуют

Порог восприятия запаха : данные отсутствуют

pH : 6,8 - 7,2

Точка плавления/пределы : данные отсутствуют

Точка кипения/диапазон : данные отсутствуют

Температура вспышки : не вспыхивает

Скорость испарения : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Самовоспламенение : данные отсутствуют

Верхний предел
взрываемости / Верхний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Нижний предел
взрываемости / Нижний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Давление пара : данные отсутствуют

Относительная плотность
пара : данные отсутствуют

Относительная плотность : данные отсутствуют

Показатели растворимости
Растворимость в воде : полностью смешивающийся

Растворимость в других
растворителях : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Коэффициент
распределения (н-
октанол/вода) : данные отсутствуют

Температура
самовозгорания : данные отсутствуют

Температура разложения : данные отсутствуют

Вязкость
Вязкость, динамическая : данные отсутствуют

Вязкость,
кинематическая : данные отсутствуют

Окислительные свойства : Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Cal F4

Внешний вид : жидкость

Цвет : данные отсутствуют

Запах : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

040120a|301

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Порог восприятия запаха : данные отсутствуют

pH : 6,8 - 7,2

Точка плавления/пределы : данные отсутствуют

Точка кипения/диапазон : данные отсутствуют

Температура вспышки : не вспыхивает

Скорость испарения : данные отсутствуют

Самовоспламенение : данные отсутствуют

Верхний предел
взрываемости / Верхний
предел воспламеняемости

Нижний предел
взрываемости / Нижний
предел воспламеняемости

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Давление пара : данные отсутствуют

Относительная плотность пара : данные отсутствуют

Относительная плотность : данные отсутствуют

Показатели растворимости
Растворимость в воде : полностью смешивающийся

Растворимость в других растворителях : данные отсутствуют

Коэффициент распределения (н-октанол/вода) : данные отсутствуют

Температура самовозгорания : данные отсутствуют

Температура разложения : данные отсутствуют

Вязкость

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Вязкость, динамическая : данные отсутствуют

Вязкость, кинематическая : данные отсутствуют

Окислительные свойства : Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Cal F8

Внешний вид : жидкость

Цвет : данные отсутствуют

Запах : данные отсутствуют

Порог восприятия запаха : данные отсутствуют

pH : 6,8 - 7,2

Точка плавления/пределы : данные отсутствуют

Точка кипения/диапазон : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Температура вспышки : не вспыхивает

Скорость испарения : данные отсутствуют

Самовоспламенение : данные отсутствуют

Верхний предел
взрываемости / Верхний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Нижний предел
взрываемости / Нижний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Давление пара : данные отсутствуют

Относительная плотность
пара : данные отсутствуют

Относительная плотность : данные отсутствуют

Показатели растворимости

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

СЕРИИ/СН/СВ

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Растворимость в воде : полностью смешивающийся

Растворимость в других растворителях : данные отсутствуют

Коэффициент распределения (n-октанол/вода) : данные отсутствуют

Температура самовозгорания : данные отсутствуют

Температура разложения : данные отсутствуют

Вязкость
Вязкость, динамическая : данные отсутствуют

Вязкость, кинематическая : данные отсутствуют

Окислительные свойства : Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

Cal F6

Внешний вид : жидкость

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Цвет : данные отсутствуют

Запах : данные отсутствуют

Порог восприятия запаха : данные отсутствуют

pH : 6,8 - 7,2

Точка плавления/пределы : данные отсутствуют

Точка кипения/диапазон : данные отсутствуют

Температура вспышки : не вспыхивает

Скорость испарения : данные отсутствуют

Самовоспламенение : данные отсутствуют

Верхний предел
взрываемости / Верхний

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

предел воспламеняемости

Нижний предел
взрываемости / Нижний
предел воспламеняемости : данные отсутствуют

Давление пара : данные отсутствуют

Относительная плотность
пара : данные отсутствуют

Относительная плотность : данные отсутствуют

Показатели растворимости
Растворимость в воде : полностью смешивающийся

Растворимость в других
растворителях : данные отсутствуют

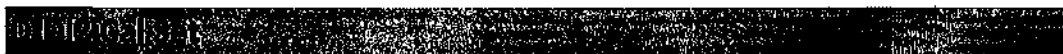
Коэффициент
распределения (н-
октанол/вода) : данные отсутствуют

Температура : данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

самовозгорания

Температура разложения : данные отсутствуют

Вязкость

Вязкость, динамическая : данные отсутствуют

Вязкость,
кинематическая : данные отсутствуют

Окислительные свойства : Вещество или смесь не относится к классу окислителей.

10. СТАБИЛЬНОСТЬ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Реакционная способность : При нормальном использовании, ни о каких опасных реакциях не известно.

Химическая устойчивость : Стабилен при нормальных условиях.

Возможность опасных
реакций : Стабилен при соблюдении рекомендуемых условий хранения.

Никаких особых видов опасности.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

11. ИНФОРМАЦИЯ О ТОКСИЧНОСТИ

Cal F1

Острая токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Разъедание/раздражение кожи

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Серьезное повреждение/раздражение глаз

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторная или кожная сенсibilизация

Кожный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Мутагенность зародышевой клетки

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Канцерогенность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Репродуктивная токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при однократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при многократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Токсичность при аспирации

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Cal F2

Острая токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

Cal F3

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Разъедание/раздражение кожи

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Серьезное повреждение/раздражение глаз

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторная или кожная сенсибилизация

Кожный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Мутагенность зародышевой клетки

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Канцерогенность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Репродуктивная токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при однократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при многократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Токсичность при аспирации

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Cal F3

Острая токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Разъедание/раздражение кожи

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Серьезное повреждение/раздражение глаз

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

БЕЗОПАСНОСТЬ

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Респираторная или кожная сенсибилизация

Кожный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Мутагенность зародышевой клетки

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Канцерогенность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Репродуктивная токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при однократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при многократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Токсичность при аспирации

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Cal F4

Острая токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Разъедание/раздражение кожи

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Серьезное повреждение/раздражение глаз

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторная или кожная сенсибилизация

Кожный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

Roche

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Мутагенность зародышевой клетки

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Канцерогенность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Репродуктивная токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при однократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при многократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Токсичность при аспирации

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Cal F5

Острая токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Разъедание/раздражение кожи

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Серьезное повреждение/раздражение глаз

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторная или кожная сенсибилизация

Кожный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Мутагенность зародышевой клетки

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Канцерогенность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Репродуктивная токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

012 H1Set

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при однократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при многократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Токсичность при аспирации

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Cal F6

Острая токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Разъедание/раздражение кожи

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Серьезное повреждение/раздражение глаз

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторная или кожная сенсибилизация

Кожный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Респираторный аллерген

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Мутагенность зародышевой клетки

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Канцерогенность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Репродуктивная токсичность

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при однократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени (при многократном воздействии)

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)

011205136

Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Токсичность при аспирации

Не классифицировано на основании имеющейся информации.

12. ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

Cal F1

Экотоксичность

данные отсутствуют

Стойкость и разлагаемость

данные отсутствуют

Потенциал биоаккумуляции

данные отсутствуют

Подвижность в почве

данные отсутствуют

Другие неблагоприятные воздействия

данные отсутствуют

Cal F2

Экотоксичность

данные отсутствуют

Стойкость и разлагаемость

данные отсутствуют

Потенциал биоаккумуляции

данные отсутствуют

Подвижность в почве

данные отсутствуют

Другие неблагоприятные воздействия

данные отсутствуют

Cal F3

Экотоксичность

данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Стойкость и разлагаемость

данные отсутствуют

Потенциал биоаккумуляции

данные отсутствуют

Подвижность в почве

данные отсутствуют

Другие неблагоприятные воздействия

данные отсутствуют

Cal F4

Экотоксичность

данные отсутствуют

Стойкость и разлагаемость

данные отсутствуют

Потенциал биоаккумуляции

данные отсутствуют

Подвижность в почве

данные отсутствуют

Другие неблагоприятные воздействия

данные отсутствуют

Cal F5

Экотоксичность

данные отсутствуют

Стойкость и разлагаемость

данные отсутствуют

Потенциал биоаккумуляции

данные отсутствуют

Подвижность в почве

данные отсутствуют

Другие неблагоприятные воздействия

данные отсутствуют

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Cal F6

Экотоксичность

данные отсутствуют

Стойкость и разлагаемость

данные отсутствуют

Потенциал биоаккумуляции

данные отсутствуют

Подвижность в почве

данные отсутствуют

Другие неблагоприятные воздействия

данные отсутствуют

13. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ ОТХОДОВ (ОСТАТКОВ)

Методы удаления

Остаточные отходы

: Особая обработка в качестве инфицированного материала является обязательной в соответствии с местными ограничениями (дизенфекции и сжигания).

Можно удалить в качестве бросовой воды, при соответствии с местными ограничениями.

Загрязненная упаковка

: Пустые контейнеры должны быть доставлены на официальные пункты переработки отходов для повторного использования или утилизации.

Не использовать повторно пустые контейнеры.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

14. ИНФОРМАЦИЯ ПРИ ПЕРЕВОЗКАХ (ТРАНСПОРТИРОВАНИИ)

Международные правила

UNRTDG

Не подлежит контролю как опасный груз

IATA-DGR

Не подлежит контролю как опасный груз

Код IMDG

Не подлежит контролю как опасный груз

Перевозка массовых грузов в соответствии с Приложением II МАРПОЛ 73/789 и Кодексом МКХ

Не применимо

15. ИНФОРМАЦИЯ О НАЦИОНАЛЬНОМ И МЕЖДУНАРОДНОМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ *Cal F1*

Нормативы по охране и гигиене труда и природоохранительное законодательство/нормативы, характерные для данного вещества или смеси.

Национальное законодательство

Законы РФ:

- «О техническом регулировании»;
- «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
- «Об охране окружающей среды».

Документы, регламентирующие требования по защите человека и окружающей среды, не требуются.

Компоненты данного продукта приведены в следующих инвентаризационных ведомостях:

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

DSL : Этот продукт содержит следующие компоненты, не входящие в список Канадского NDSL ни в список Канадского DSL.

non hazardous compounds
(liquid)

AICS : Не отвечает инвентарной описи

NZIoC : Или соответствует инвентарной описи

ENCS : Не отвечает инвентарной описи

ISHL : Не отвечает инвентарной описи

KECI : Не отвечает инвентарной описи

PICCS : Не отвечает инвентарной описи

IECSC : Не отвечает инвентарной описи

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

TCSI : Не отвечает инвентарной описи

TSCA : Не входит в реестр TSCA

Cal F2

Нормативы по охране и гигиене труда и природоохранительное законодательство/нормативы, характерные для данного вещества или смеси.

Национальное законодательство

Законы РФ:

«О техническом регулировании»;
«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
«Об охране окружающей среды».

Документы, регламентирующие требования по защите человека и окружающей среды, не требуются.

Компоненты данного продукта приведены в следующих инвентаризационных ведомостях:

DSL : Этот продукт содержит следующие компоненты, не входящие в список Канадского NDSL ни в список Канадского DSL.

non hazardous compounds
(liquid)

AICS : Не отвечает инвентарной описи

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

NZIoC : Или соответствует инвентарной описи

ENCS : Не отвечает инвентарной описи

ISHL : Не отвечает инвентарной описи

KECI : Не отвечает инвентарной описи

PICCS : Не отвечает инвентарной описи

IECSC : Не отвечает инвентарной описи

TCSI : Не отвечает инвентарной описи

TSCA : Не входит в реестр TSCA

Cal F3

Нормативы по охране и гигиене труда и природоохранительное законодательство/нормативы, характерные для данного вещества или смеси.

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

Национальное законодательство

Законы РФ:

«О техническом регулировании»;
«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
«Об охране окружающей среды».

Документы, регламентирующие требования по защите человека и окружающей среды, не требуются.

Компоненты данного продукта приведены в следующих инвентаризационных ведомостях:

DSL : Этот продукт содержит следующие компоненты, не входящие в список Канадского NDSL ни в список Канадского DSL.

non hazardous compounds
(liquid)

AICS : Не отвечает инвентарной описи

NZIoC : Или соответствует инвентарной описи

ENCS : Не отвечает инвентарной описи

ISHL : Не отвечает инвентарной описи

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

KECI : Не отвечает инвентарной описи

PICCS : Не отвечает инвентарной описи

IECSC : Не отвечает инвентарной описи

TCSI : Не отвечает инвентарной описи

TSCA : Не входит в реестр TSCA

Cal F4

Нормативы по охране и гигиене труда и природоохранительное законодательство/нормативы, характерные для данного вещества или смеси.

Национальное законодательство

Законы РФ:

«О техническом регулировании»;
«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
«Об охране окружающей среды».

Документы, регламентирующие требования по защите человека и окружающей среды, не требуются.

Компоненты данного продукта приведены в следующих инвентаризационных ведомостях:

DSL : Этот продукт содержит следующие компоненты, не

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

входящие в список Канадского NDSL ни в список
Канадского DSL.

non hazardous compounds
(liquid)

AICS : Не отвечает инвентарной описи

NZIoC : Или соответствует инвентарной описи

ENCS : Не отвечает инвентарной описи

ISHL : Не отвечает инвентарной описи

KECI : Не отвечает инвентарной описи

PICCS : Не отвечает инвентарной описи

IECSC : Не отвечает инвентарной описи

TCSI : Не отвечает инвентарной описи

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

TSCA : Не входит в реестр TSCA

Cal F5

Нормативы по охране и гигиене труда и природоохранительное законодательство/нормативы, характерные для данного вещества или смеси.

Национальное законодательство
Законы РФ:

«О техническом регулировании»;
«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
«Об охране окружающей среды».

Документы, регламентирующие требования по защите человека и окружающей среды, не требуются.

Компоненты данного продукта приведены в следующих инвентаризационных ведомостях:

DSL : Этот продукт содержит следующие компоненты, не входящие в список Канадского NDSL ни в список Канадского DSL.

non hazardous compounds
(liquid)

AICS : Не отвечает инвентарной описи

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

NZIoC : Или соответствует инвентарной описи

ENCS : Не отвечает инвентарной описи

ISHL : Не отвечает инвентарной описи

KECI : Не отвечает инвентарной описи

PICCS : Не отвечает инвентарной описи

IECSC : Не отвечает инвентарной описи

TCSI : Не отвечает инвентарной описи

TSCA : Не входит в реестр TSCA

Cal F6

Нормативы по охране и гигиене труда и природоохранительное законодательство/нормативы, характерные для данного вещества или смеси.

Национальное законодательство
Законы РФ:

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

«О техническом регулировании»;
«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
«Об охране окружающей среды».

Документы, регламентирующие требования по защите человека и окружающей среды, не требуются.

Компоненты данного продукта приведены в следующих инвентаризационных ведомостях:

DSL : Этот продукт содержит следующие компоненты, не входящие в список Канадского NDSL ни в список Канадского DSL.

non hazardous compounds
(liquid)

AICS : Не отвечает инвентарной описи

NZIoC : Или соответствует инвентарной описи

ENCS : Не отвечает инвентарной описи

ISHL : Не отвечает инвентарной описи

KECI : Не отвечает инвентарной описи

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия 1.3	Дата Ревизии: 14.02.2018	Дата последнего выпуска: 13.06.2017
		Дата первого выпуска: 06.06.2014

PICCS : Не отвечает инвентарной описи

IECSC : Не отвечает инвентарной описи

TCSI : Не отвечает инвентарной описи

TSCA : Не входит в реестр TSCA

Cal F1

Элементы маркировки GHS
Безопасное вещество или смесь.

Cal F2

Элементы маркировки GHS
Безопасное вещество или смесь.

Cal F3

Элементы маркировки GHS
Безопасное вещество или смесь.

Cal F4

Элементы маркировки GHS
Безопасное вещество или смесь.

Cal F5

Элементы маркировки GHS
Безопасное вещество или смесь.

Cal F6

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

Элементы маркировки GHS

Безопасное вещество или смесь.

16. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Полный текст других сокращений

ADN - Европейское соглашение о международных перевозках опасных грузов по внутренним водным путям; ADR - Европейское соглашение о международных перевозках опасных грузов по дорогам; AICS - Австралийский перечень химических веществ; ASTM - Американское общество испытания материалов; bw - Вес тела; CMR - Токсичное вещество, оказывающее карциногенное, мутагенное действие, или влияющее на репродуктивную систему; DIN - Стандарт Немецкого института стандартизации; DSL - Список веществ национального происхождения (Канада); ECx - Концентрация, связанная с x% реакции; ELx - Величина нагрузки, связанная с x% реакции; EmS - Аварийный график; ENCS - Существующие и новые химических вещества (Япония); ErCx - Концентрация, связанная с реакцией x% скорости роста; GHS - Всемирная гармонизированная система классификации и маркировки химических веществ; GLP - Надлежащая лабораторная практика; IARC - Международное агентство исследований по вопросам рака; IATA - Международная авиатранспортная ассоциация; IBC - Международный кодекс постройки и оборудования судов, перевозящих опасные химические грузы наливом; IC50 - ПолуМаксимальная ингибиторная концентрация; ICAO - Международная организация гражданской авиации; IECSC - Перечень существующих химических веществ в Китае; IMDG - Международные морские опасные грузы; IMO - Международная морская организация; ISHL - Закон по технике безопасности на производстве и здравоохранению (Япония); ISO - Международная организация стандартизации; KECI - Корейский список существующих химикатов; LC50 - Летальная концентрация для 50% испытуемой популяции; LD50 - Летальная доза для 50% испытуемой популяции (средняя летальная доза); MARPOL - Международная конвенция по предотвращению загрязнения моря с судов; n.o.s. - Не указано иначе; NO(A)EC - Концентрация с отсутствием (негативного) воздействия; NO(A)EL - Уровень с отсутствием (негативного) воздействия; NOELR - Степень нагрузки без наблюдаемого воздействия; NZIoC - Перечень химических веществ Новой Зеландии; OECD - Организация экономического сотрудничества и развития; OPPTS - Бюро химической безопасности и борьбы с загрязнением среды; PBT - Стойкое биоаккумулятивное и токсичное вещество; PICCS - Филиппинский перечень химикатов и химических веществ; (Q)SAR - (Количественная) связь структуры и активности; REACH - Распоряжение (EC) № 1907/2006 Европейского парламента и Совета относительно регистрации, оценки, авторизации и ограничения химических веществ; RID - Распоряжение о международных перевозках опасных грузов по железным дорогам; SADT - Температура самоускоряющегося разложения; SDS - Паспорт безопасности; TCSI - Перечень химических веществ Тайваня; TSCA - Закон о контроле токсичных веществ (США); UN - ООН; UNRTDG - Рекомендации ООН по перевозке опасных грузов; vPvB - Очень стойкое и очень биоаккумулятивное

Приведенные в настоящем Сертификате безопасности сведения основываются на уровне знаний, объеме информации и предположениях, которыми мы располагали на момент его

ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ



в соответствии с законодательством РФ (ГОСТ 30333-2007)



Версия
1.3

Дата Ревизии:
14.02.2018

Дата последнего выпуска:
13.06.2017

Дата первого выпуска:
06.06.2014

составления. Содержащиеся в нем данные призваны лишь сориентировать пользователя в отношении таких аспектов, как безопасная работа с продуктом, использование, переработка, хранение, транспортировка и утилизация, и ни в коем случае не являются гарантией основных свойств продукта или его паспортом качества. Все утверждения распространяются только на поименованный выше конкретный продукт и не могут быть отнесены к случаю использования такого продукта в сочетании с любыми другими материалами, если только это не оговорено в тексте документа.

RU / RU / 1705



Приложение 3. Отчет об управлении рисками



Risk Management Summary

Class C Product

Product:

D-DI2

D-DI2 Con

D-DI2 Cal Set

Material number:

07429410190

07571933190

07683456190

Scope of the Analysis

The following areas of product risks were considered:

1 Health

1.1 Indirect hazards to patient health caused by assay results

Confidential
- For registration purposes only -



- 1.1.1 Errors in design
- 1.1.2 Errors in development (performance data)
- 1.1.3 Faulty reagent
 - 1.1.3.1 Errors during use
 - 1.1.3.2 Errors in production
- 1.1.4 Faulty calibrator
 - 1.1.4.1 Errors during use
 - 1.1.4.2 Errors in production
- 1.1.5 Faulty control
 - 1.1.5.1 Errors during use
 - 1.1.5.2 Errors in production
- 1.1.6 Sample
- 1.1.7 Errors in the results evaluation or interpretation
- 1.2 Injury to the user's health by reagents, calibrators and controls
- 1.3 Injury to manufacturer's health by reagents, calibrators and controls
- 2 Environment
 - Reagents, calibrators and controls
- 3 Property
 - Reagents, calibrators and controls

Environmental influences may apply by temperature or light during shipment, storage and application. Stability is a potential risk addressed in the risk area "Incorrect assay results".

Microbial susceptibility is investigated by routinely established procedures during the design. In addition, where indicated, microbial status is observed as part of the production monitoring.

The In-vitro diagnostic assay device is intended for application on the respective instruments as described in the instruction for use. Potential failure modes of instruments of Centralised and Point of Care Solutions and the potential consequences on test results are investigated in the corresponding analysis for the respective instrument. Potential risks to property will be addressed by this analysis too.

Specifically for D-Dimer:

Hazard	Hazardous situation	Risk Mitigation
<i>Incorrect assay result</i>	<i>Li-Heparin plasma. (suitable sample material on ClinChem analyzers) may cause wrong results on Coag analyzers by sample carry-over</i>	<i>Limit usage of sample material for D-Dimer determination on Coag analyzers to citrated plasma and include information in IFU/method sheet.</i>

Confidential
- For registration purposes only -



Hazard	Hazardous situation	Risk Mitigation
Immunoglobulin interference	Interference is more pronounced than on clin. Chem. Instruments	Pipetting scheme is identical to Clin.-Chem. instruments, therefore effectiveness of interference reduction is likely the same. Will be tested during application work if possible. Statement in IFU like for Clin.-Chem. Instruments
		Residual risk is accepted as it is state of the art for immunological assays

There have been 0 residual risks in the red area after applying risk control, that have to be investigated by a specific detailed risk - benefit analysis.

Summary Statement and Acceptance

During the analysis we investigated the potential risks along the scope described above.

By application of Internally established methods of risk control all these risks could be reduced to an acceptable value. Those residual risks that may be of relevance to the user, for example limitations in performance, special guidance for handling of the product, dangerous substances, etc. are described in the instructions for use or by means of warnings.

As a result of the analysis, it is concluded, that the product conforms to safety principles, taking into account the generally acknowledged state of the art,

- when used under the conditions and for the purpose intended
- when stored and handled taking account of the instructions and information provided by the manufacturer

and that the overall benefit of the product outweighs the residual risks.

The risk management during the product lifecycle underlies the regulations of the QM-system of Centralised and Point of Care Solutions.

Author (Project-/Development Lead or Product Responsible Person):

Dr. Sylvia Rosenblatt

Date (dd-mmm-yyyy):

06-Mar-2017

Confidential

- For registration purposes only -



Signature:

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. H. ...", written over a horizontal line.

If this document is released within a Document Management System no entry is required here.

Confidential
- For registration purposes only -



Приложение 4. Сведения о мастер-калибраторе

Номер п/п	Наименование образца	Уровень	Концентрация, (мкг ФЭЕ/мл)
1	D-Dimer Gen. 2 Cal Set Лот № 331492	D-Dimer Gen. 2 Cal Set уровень 1	0.000
		D-Dimer Gen. 2 Cal Set уровень 2	0.631
		D-Dimer Gen. 2 Cal Set уровень 3	1.20
		D-Dimer Gen. 2 Cal Set уровень 4	2.20
		D-Dimer Gen. 2 Cal Set уровень 5	4.33
		D-Dimer Gen. 2 Cal Set уровень 6	8.39

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, 19.02.2021

[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. +49 621 860 862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-07.DE * WWW.NOTARIAT-07.DE

D-DI2 Cal Set

D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 18 февраля 2021 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); 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 (Claus Haberdä); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы:

1. Адема Е., Геберт У. (Adema E, Gebert U). "Пулированные образцы пациента в качестве эталонного материала для D-димера". Журнал "Исследование тромбоза", 1995, 80(1):85-88.
2. Амирал Д., Плэссарт В., Минард Ф. (Amiral J, Plassart V, Minard F). "Измерение и клиническая значимость D-димера с помощью ELISA". В: "Фибриноген и его производные". Мюллер Бергаус Д., Шееферс-Берчел У., Селмавр Е и Хеншен А. (Muller Berghaus G, Scheefers-Berchel U, Selmaur E, Henschen A), ред. 285-290 эксперты "Медика" (Medica). Амстердам 1986.
3. Стандарты безопасности и гигиены труда: "Патогенные микроорганизмы крови". (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. Регистр.
4. Директива 2000/54/ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 г. по защите персонала от рисков, связанных с использованием биологических агентов на рабочем месте.

Проектирование и производство

Активные ингредиенты, Биологическая безопасность

D-DI2 (REF 07429410190)

D-DI2 Cal Set (REF 17683456190)

D-DI2 Con (REF 07571933190)

1) *Активные ингредиенты*

Список активных ингредиентов (см. прилагаемые сертификаты)

> D-DI2

Частицы латекса, покрытые моноклональными анти-человеческими антителами D-димера (мышинные)

> D-DI2 Cal Set

Человеческая сыворотка с человеческими D-димерными фрагментами

> D-DI2 Con

Человеческая сыворотка с человеческими D-димерными фрагментами

2) *Биологическая безопасность*

Общее заявление относительно биологического риска IVD

Медицинское изделие для диагностики in vitro (IVD) предназначено производителем для использования in vitro для обследования образцов, включая доноров крови и тканей, полученных из организма человека.

Основной риск при использовании IVD связан с образцами пациентов, которые могут содержать возбудителей инфекции.

Чтобы свести к минимуму этот риск, правильное обращение представлено во всех инструкциях по применению в разделе "Меры предосторожности и предупреждения".

Для изготовления D-DI2, D-DI2 Cal Set и D-DI2 Con не используются материалы рекомбинантного происхождения.

Устранение или предотвращение риска пользователей IVD, связанного с биологическим материалом

КОНФИДЕНЦИАЛЬНЫЙ И ЗАПАТЕНТОВАННЫЙ

Док. №: 07429410190-07683456190-07571933190_DM-ActIngr_DM-Biolog_12-Jun-2017

1/2

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Настоящим мы подтверждаем, что указанный ниже активный ингредиент, который используется для нерасфасованного реагента D-Dimer R2, соответствует нашей спецификации.

Активный ингредиент: DD10075J21010 антитело к D-димеру

№ лота 20140301

08 июля 2014 г.

Параметр

Результаты

1. Описание:

да

Метод: органолептический

Заключение: суспензия молочно-белого цвета

2. Точность:

Метод: Анализ образцов КК Заключение:

1) в пределах +/-30% значений, указанных для предыдущего лота

QC-1	+0,01	мкг
QC-2	101 %	ФЭЕ/мл
QC-3	102 %	
QC-4	103 %	
QC-5	102 %	

2) в пределах +/-10% целевых значений > 1,7 мкг ФЭЕ/мл

+/-0,17 мкг ФЭЕ/мл целевых значений ≤1,7 мкг ФЭЕ/мл

QC-1	+0,13	мкг
QC-2	105 %	ФЭЕ/мл
QC-3	102 %	
QC-4	100 %	
QC-5	103 %	

Данный лот соответствует нашей спецификации.

Дата производства: 07 июля
2014 г.

Срок годности: 03 августа 2021
г. Компания «Эл.Эс.Ай Медиенс
Корпорейшн» (LSI Medience
Corporation)

Юичи Синтани (Yuichi Shintani),
Начальник отдела контроля
качества

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Настоящим мы подтверждаем, что указанное ниже сырье, которое используется для нерасфасованного реагента D-Dimer R2, соответствует нашей спецификации.

Сырье животного происхождения: гамма-глобулин из мышинной сыворотки

№ лота 20150801

16 сентября 2015 г.

Позиция	Метод	Требование	Результаты
Описание	Визуальный осмотр	Твердое вещество (порошок)	Соответствует
Чистота	ВЭЖХ	60% или выше	69% соответствует

Данный лот соответствует нашей спецификации.

Срок годности: 03 августа 2025 г. Компания «Эл.Эс.Ай Медиенс Корпорейшн» (LSI Medience Corporation)

Шигеказу Согабе (Shigekazu Sogabe), Руководитель
Производственно-логистический центр

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Настоящим мы подтверждаем, что указанное ниже сырье, которое используется для нерасфасованного реагента D-Dimer R2, соответствует нашей спецификации.

Сырье животного происхождения: Альбумин из бычьей сыворотки

№ лота 20150101

20 января 2015 г.

Позиция	Метод	Требование	Результаты
Описание	Визуальный осмотр	Твердое вещество (порошок)	Соответствует
Чистота	Электрофорез	96% или выше	100% соответствует

Данный лот соответствует нашей спецификации.

Срок годности: 20 июня 2020 г. Компания «Эл.Эс.Ай Медиенс Корпорейшн» (LSI Mediience Corporation)

Шигеказу Согабе (Shigekazu Sogabe), Руководитель
Производственно-логистический центр

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Активный ингредиент: DD10075P01210 фрагмент D-димера человека

№ лота 20140801

27 ноября 2014 г.

Параметр	Результаты
----------	------------

1. Описание: да

☐ Метод: органолептический Заключение: прозрачный бесцветный раствор

2. Точность: отсутствие низкомолекулярного D-димера

Метод: страница паспорта безопасности

Заключение: отсутствие низкомолекулярного D-димера

3. Безопасность: отрицательная

Метод: Проверка сертификата безопасности, выданного производителем

Заключение: ВГС, НВ и ВИЧ

☐ Данный лот соответствует нашей спецификации.

Дата производства: 27 ноября 2014 г.

Срок годности: 30 сентября 2034 г. Компания «Эл.Эс.Ай Медиенс Корпорейшн»
 (LSI Mediience Corporation)

Руководитель

Шигеказу Сорабе (Shigekazu Sogabe)

Производственно-логистический центр

Резюме по управлению рисками

Изделия класса C

Изделие:

D-DI2
D-DI2 Con
D-DI2 Cal Set

Мат. номер:

07428410190
07571933190
07683456190

Область анализа рисков

Были рассмотрены следующие области рисков изделия:

1 Здоровье

1.1 Косвенные опасности для здоровья пациента, вызванные результатами анализа

- 1.1.1 Ошибки в проектировании
- 1.1.2 Ошибки при разработке [данные об эффективности]
- 1.1.3 Неисправный реагент
 - 1.1.3.1 Ошибки при применении
 - 1.1.3.2 Ошибки при производстве
- 1.1.4 Неисправный калибратор
 - 1.1.4.1 Ошибки при применении
 - 1.1.4.2 Ошибки при производстве
- 1.1.5 Неисправный контрольный материал.

- 1.1.5.1 Ошибки при применении
- 1.1.5.2 Ошибки при производстве
- 1.1.6 Образец
- 1.1.7 Ошибки в оценке или интерпретации результатов
- 1.2 Причинение вреда здоровью пользователя реагентами, калибраторами и контрольными образцами
- 1.3 Причинение вреда здоровью производителя реагентами, калибраторами и контрольными образцами
- 2 Окружающая среда
 - Реагенты, калибраторы и контрольные материалы
- 3 Имущество
 - Реагенты, калибраторы и контрольные материалы

Влияния окружающей среды могут быть применены температурой или светом во время транспортировки, хранения и применения. Стабильность – потенциальный риск, относящийся к области риска «неверные результаты анализа».

Микробиологическая восприимчивость исследуется с помощью общепринятых процедур во время проектирования. Кроме того, в тех случаях, где указано, микробный статус наблюдается в рамках мониторинга производства.

Изделие для *in vitro* диагностики предназначено для применения на соответствующих приборах в соответствии с описанием, приведенным в инструкции по применению. Потенциальные режимы отказа приборов "Рош Профешнл Диагностик" (Roche Professional Diagnostics) и возможные последствия для результатов испытаний исследуются в рамках соответствующего анализа в отношении соответствующего прибора. Потенциальные риски для собственности будут также рассмотрены в рамках настоящего анализа.

Специально для D-Dimer:

Потенциальный риск	Потенциальная опасная ситуация	Уменьшение риска
Неверные результаты анализа	Li-гепарин планза (подходящий образец для исследования на клинико-химических анализаторах) может привести к ошибочным результатам на коагуляционных анализаторах переносом образца	Ограниченное использование образцов для определения D-Dimer на коагуляционных анализаторах в цитратной плазме крови и включить информацию, указанную в инструкции по применению/информационном листе.
Интерференция иммуноглобулина	Интерференция заявлена больше чем на клинико-химических приборах	Схема пипетирования идентична схеме, используемой на клинико-химических инструментах, таким образом, эффективность уменьшения интерференции, вероятно, та же самая. Будет испытана во время работы, если это возможно. Утверждения, указанные в инструкции по применению, те же, что и в инструкциях по применению для

Конфиденциальный документ
- Только для целей регистрации

	клинико-химических инструментов. Остаточные риски принимаются так же, как и в иммунологических анализах.
--	--

Было обнаружено 0 остаточных рисков в красной зоне после применения управления рисками, которые были изучены определенным подробным риском – анализом выгод.

Утверждение резюме и подтверждение

Во время анализа мы исследовали потенциальные риски вместе с областями анализа рисков описанными выше.

Применяя установленные внутри компании методы управления рисками все риски могут быть уменьшены до приемлемого значения. Описание тех остаточных рисков, которые могут иметь отношение к пользователю, к примеру, ограничения в производительности, специальное руководство по обращению с изделием, опасные вещества и т.д. приведено в инструкциях по применению или на предупредительных этикетках.

В результате проведения анализа сделан вывод о том, что изделие соответствует принципам безопасности, принимая во внимание общепризнанный уровень технического развития:

- при использовании в предполагаемых условиях и по назначению
- при хранении и обращении с учетом указаний и информации, предоставленной производителем

и что общая выгода изделия превосходит остаточные риски.

Управление рисками в течение срока службы изделия лежит в основе правил системы менеджмента качества централизованных решений и решений по месту предоставления медицинских услуг.

Автор (руководитель проекта/разработки или ответственное лицо):	Д-р Сильвия Розенблатт (Sylvia Rosenblatt)
Дата (дд-ммм-гггг):	06 марта 2017 г.
Подпись:	[подпись]
Если настоящий документ выпущен в рамках Системы управления документами, внесение записи здесь не требуется.	

Материалы человеческого происхождения

Все материалы человеческого происхождения, используемые для изготовления IVD (в основном, производство калибраторов и контролей), должны быть протестированы как отрицательные/неактивные, как описано в соответствующей инструкции по применению. Тестирование выполняется производителем или поставщиком (см. прилагаемые сертификаты).

Тем не менее, все материалы, полученные из крови, должны рассматриваться как потенциально инфицированные.

Материалы животного происхождения

Сертификаты поставщиков предоставляются (см. прилагаемые сертификаты).

Используемый биологический материал

Обратитесь к композиции.

КОНФИДЕНЦИАЛЬНЫЙ И ЗАПАТЕНТОВАННЫЙ

Док. №: 07429410190-07683456190-07571933190_DM-ActIngr_DM-Biolog_12-Jun-2017

2/2

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

**Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна**



**Российская Федерация
Город Москва**

**Двадцать пятого февраля две тысячи двадцать первого года
Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы свидетельствую
подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.**

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- *12-253*

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Е.Е. Прокошенкова



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 128 (сто двадцать восемь)

Е.Е. Прокошенкова



ОКПД2 21.20.23.110

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ООО «Рош Диагностика Рус»

Тило Бреннер

«04» марта 2021 г.



СВЕДЕНИЯ О НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)»

производства

«Рош Диагностикас ГмбХ» («Roche Diagnostics GmbH»), Германия

2021

ООО «Рош Диагностика Рус»

Россия, 115114, Москва
ул. Летниковская, дом 2, стр. 2
Бизнес-центр "Вивальди Плаза"

Тел.: +7 (495) 229 69 99
Факс: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

Roche Diagnostics Rus LLC

2, Letnikovskaya street, bld.2
Business Center "Vivaldi Plaza"
115114, Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 69 99
Fax: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

НАИМЕНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

«Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)»

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностика ГмбХ» («Roche Diagnostics GmbH»), Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany, Германия Тел. +49 621 759 0, факс: +49 621 759 2890, Web: www.roche.com

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Рош Диагностика ГмбХ» («Roche Diagnostics GmbH»), Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany, Германия Тел. +49 621 759 0, факс: +49 621 759 2890, Web: www.roche.com

АДРЕСА МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА

«Roche Diagnostics GmbH Centralised and Point of Care Solutions» («Рош Диагностика ГмбХ Централайзд энд Поинт оф Кеа Солюшнс»), Германия, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»)

Адрес юридический: 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Тел.: +7 495 229 69 99, факс: +7 495 229 62 64, электронная почта: moscow.reception_dia@roche.com

Документы, регламентирующие требования безопасности.

«Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)» соответствуют следующим национальным стандартам и международным нормативным документам/стандартам:

Данное изделие соответствует требованиям, устанавливаемым Директивой 98/79/ЕС для медицинского оборудования In Vitro диагностики.

EN ISO 18113-1	Изделия медицинские для диагностики In vitro. Информация, представленная заводом-изготовителем (маркировки) - Часть 1: термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2	Изделия медицинские для диагностики In vitro. Информация, представленная заводом-изготовителем (маркировки) - Часть 2: Диагностические реагенты In vitro для профессионального использования
EN ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования
EN 13612	Оценка эффективности медицинских изделий для диагностики in vitro
EN 23640	Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro.
EN 13975	Методики выборочного исследования для приемочных испытаний медицинских изделий для диагностики in vitro
EN ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
EN ISO 17511	Медицинские изделия для in vitro диагностики – Количественные измерения в биологических образцах – Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам
EN 62366	Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
ISO 15223-1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации

Класс риска в зависимости от потенциального риска и вид изделия были определены по Приказу № 4н от 06.06.2012:

Класс риска **2б** (Согласно ГОСТ Р 31508-2012 и Приказу Минздрава России № 4н от 06.06.2012 г.);

Вид МИ:

«Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)»

218000	5. Медицинские изделия для in vitro диагностики (ИВД) 5.04. Реагенты/наборы для определения аналитов ИВД	D-димер ИВД, калибратор	Материал, используемый для установления референтных значений для анализа, предназначенный для качественного и/или количественного определения D-димера (D-dimer) в клиническом образце.
--------	--	-------------------------	---

Производитель «Рош Диагностикс ГмбХ» («Roche Diagnostics GmbH») имеет:

- Сертификат качества EN ISO 13485:2016, «ТЮФ ЗЮД Продукт Сервис ГмбХ» (TÜV SÜD Product Service GmbH)
Регистрационный номер Сертификата: Q5 18 03 10283 394
Действителен до: 29.06.2021 г.

Документы, регламентирующие требования качества.

Требования качества (совокупность свойств и характеристик медицинского изделия, влияющих на его способность действовать по назначению) приведены в документах:

- Инструкция по применению
- Выписка из технической документации на медицинское изделие v1.1
- Сертификат EN ISO 13485:2016

Документы, регламентирующие предполагаемую эффективность предусмотренного применения.

Предполагаемая эффективность определена в документах:

- Инструкция по применению
- Выписка из технической документации на медицинское изделие v1.1,
- Сертификат EN ISO 13485:2016

Документы, регламентирующие методы контроля соответствия медицинского изделия требованиям безопасности, качества и эффективности предусмотренного применения.

Для определения соответствия изделия требованиям безопасности и качества применялись методики, приведенные в следующих документах:

Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия для диагностики in vitro набора реагентов № 135-12ТИ от «28» февраля 2020 г

Программа и методика технических испытаний № 135-12ТИ от «02» декабря 2019 г

Протокол испытаний медицинского изделия для диагностики in vitro набора реагентов № 135-12ТИ от «28» февраля 2020 г

Информационное письмо от ООО «Центр контроля качества БИОЛАЙФ»

Общество с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ», 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43, Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г

- ГОСТ Р 51352-2013 «Медицинские изделия для диагностики ИН ВИТРО. Методы испытаний»
- ГОСТ Р 51088-2013 «Медицинские изделия для диагностики ИН ВИТРО. Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации»
- ГОСТ Р ИСО 23640-2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro»
- ГОСТ Р 56894–2016 / GHTF / SG1 / N063:2011 Сводный комплект технической документации для демонстрации соответствия общим принципам обеспечения безопасности и основных функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
- ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования»

ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения»

ГОСТ ISO 17511-2011 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Количественные измерения в биологических образцах. Метрологическая прослеживаемость величин, заданных для калибраторов и контрольных материалов»

Для определения соответствия изделия требованиям безопасности, качества, эффективности применялись методики, приведенные в следующих документах:

- Акт оценки результатов клинических испытаний медицинского изделия для диагностики in vitro **40 от 27.08.2020 г.**, проведенных в Федеральном государственном автономном учреждении здравоохранения Больница Пущинского научного центра Российской академии наук, Лицензия на медицинскую деятельность №ФС-99-01-009689 от 17.10.2019 г.
- Информационное письмо от Федерального государственного автономного учреждения здравоохранения Больница Пущинского научного центра Российской академии наук

Комплект документов для регистрации

Комплект документов для регистрации медицинского изделия: «Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)» подготовлен в соответствии с Правилами регистрации медицинских изделий (постановление Правительства РФ от 27.12.2012 № 1416), пунктами 9 (Заявление о регистрации) и пункт 10 (комплект документов).

Техническая и эксплуатационная документация на медицинское изделие «Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)» по содержанию соответствуют Приказу Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

Комплект поставки:

Набор калибраторов для количественного определения D димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)

Состав:

1. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 1, флакон, 0,5 мл.
2. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 2, флакон, 0,5 мл.
3. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 3, флакон, 0,5 мл.
4. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 4, флакон, 0,5 мл.
5. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 5, флакон, 0,5 мл.
6. Калибратор D-Dimer Gen.2 Calibrator 6, флакон, 0,5 мл.
7. Этикетки со штрих-кодами – 12 шт.
8. Инструкция по применению.

Всего пронумеровано,
прошнуровано и
скреплено печатью
2 листа (ов)



по доверенности
от 04.02.2021

Воронцов И.А.



SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 12. FEB. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



For Presentation to the Authorities of Russia

Explanation Letter

We,
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim
Germany,

are the legal manufacturer for the medical devices:

- «Reagent in cassette for the quantitative determination of fibrin degradation products (D-dimer and X-oligomer) by latex-enhanced immunoturbidimetry in citrated plasma on cobas t automated hemostasis analyzers (D-DI 2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)" manufactured by Roche Diagnostics GmbH, Ref. No. 81981 dated October 19, 2020»
- «Calibrator set for the quantitative determination of fibrin degradation products (D-dimer and X-oligomer) by latex-enhanced immunoturbidimetry in citrated plasma on cobas t automated hemostasis analyzers (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)" manufactured by Roche Diagnostics GmbH, Ref. No. 81989 dated October 19, 2020»
- «Set of control materials for the quantitative determination of fibrin degradation products (D-dimer and X-oligomer) by latex-enhanced immunoturbidimetry in citrated plasma on cobas t automated hemostasis analyzers (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems)" manufactured by Roche Diagnostics GmbH, Ref. No. 81985 dated October 19, 2020»

Express to you our respect and due to requests № 10-73601/20 from 11.12.2020, №10-74449/20 from 15.12.2020 and №10-74450/20 from 15/12/2020 we would like to inform you about the following:

The abovementioned products are dedicated for the quantitative immunological determination of fibrin degradation products (D-dimer and X-oligomers) in human citrated plasma on the indicated cobas t analyzer.

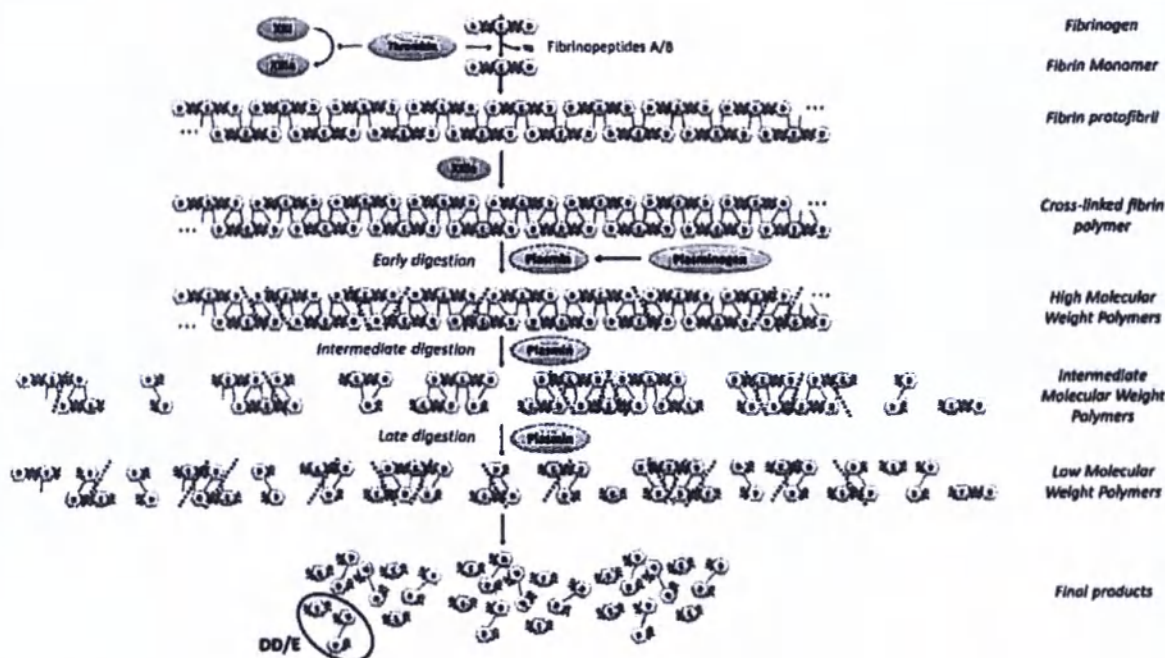
Fibrin clot formation:

Thrombin converts fibrinogen to soluble fibrin by cleaving the fibrinopeptides A and B. The fibrin monomers polymerize spontaneously. Active factor XIII links two D-domains and generates a solid fibrin clot. Thereby a new plasmin-resistant antigenic determinant ("D-dimer") is produced, which can be detected immunologically.

Fibrin clot degradation:

During the plasmin induced degradation process of a fibrin clot many different sized fragments containing D-dimer determinants are formed. These high molecular weight fibrin degradation products are referred to as X-oligomers. The above-mentioned assay has a strong affinity to the D-dimer determinant and therefore also detects X-oligomers.

From [1]: A variety of different fibrin degradation products containing D-Dimer determinants (D-D) are formed during digestion.



Quantitative determination of D-dimer fragments:

Latex particles are coated with monoclonal antibodies (F(ab')₂ fragments) to the D-dimer epitope. The antigen/antibody complexes produced by the addition of samples containing D-dimer determinants (which includes X-oligomers) leads to an increase in the turbidity of the test. The change of absorbance is determined over time correlates with the concentration of D-dimer epitopes in the sample.

As mentioned in [2]: "The degradation products from fibrin clot lysis are a heterogeneous group of substances, [...]. Usually the term "D-dimer" is a collective term, in reference to this entire group of fragments."

For descriptive reasons we decided to refer to the term "X-oligomers" only once in the Intended Use. For the remaining chapters of the Package Inserts the commonly used scientific collective abbreviation "D-dimer" was chosen.

Due to that in "Specification of intended use section" in Annex to Instructions for use, only D-Dimer determination could be mentioned, without information on determination of X-oligomers:

In vitro assay for the quantitative immunological determination of fibrin degradation products (D-dimer) in human citrated plasma on the indicated cobas t analyzers.

In conjunction with a non-high clinical probability assessment, a normal D-dimer result (< 0.5 µg FEU^a/mL) is intended as an aid in the exclusion of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

a) Fibrinogen Equivalent Unit

Finally, we ask you to use the following names of medical devices:

- «Reagent in cassette for the quantitative determination of D-dimer by latex-enhanced immunoturbidimetry in citrated plasma on cobas t automated hemostasis

analyzers (D-DI 2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)" manufactured by Roche Diagnostics GmbH »

- «Calibrator set for the quantitative determination of D-dimer by latex-enhanced immunoturbidimetry in citrated plasma on cobas t automated hemostasis analyzers (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems)" manufactured by Roche Diagnostics GmbH»
- «Set of control materials for the quantitative determination of D-dimer by latex-enhanced immunoturbidimetry in citrated plasma on cobas t automated hemostasis analyzers (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems)" manufactured by Roche Diagnostics GmbH »

Roche Diagnostics GmbH is responsible for quality of the product and believes that the mentioned information minimizes the risk of user misinformation and does not entail any changes in the properties and characteristics that affect to the quality, efficacy and safety of the above mentioned medical products, produced earlier and currently. The functionality and operation of the above mentioned medical devices, produced earlier and currently, do not change.

Therefore, we ask you to continue the registration process of the medical device.

Roche Diagnostics GmbH is responsible for design and development, manufacturing, post-market surveillance and quality control of all products manufactured.

Roche Diagnostics GmbH guarantees quality, efficacy and safety of a medical product.

References:

- [1] Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H & Mullier F. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences; Volume 55; Issue 8: 548-577 (2018)
- [2] Stang LJ. D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:415-42

Mannheim, February 11, 2021

Sincerely,

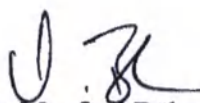
Roche Diagnostics GmbH

i.V. / on behalf of the company

i.V. / on behalf of the company



Andrea Weber
Manager Regulatory Affairs



Dr. Manfred Böhm
Manager Regulatory Affairs

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notarin Claudia Seeler
3. in ihrer Eigenschaft als **Notarin**
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des **Notariats**

Bestätigt

5. in 68149 Mannheim
6. am 15.02.2021
7. durch den Präsidenten des Landgerichts Mannheim
8. unter Nr. E 910 a –550 /2021 -
9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

I. V.

Bunk

Vizepräsident des Landgerichts

Gebühr KV Nr. 13110
der Anl. z. § 4 Abs. 1 JVKostG
in Höhe von 25,00 €

Mannheim, 15.02.2021

Der Kostenbeamte:

Beyler Just.Ang.



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: 12 февраля 2021 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

Для представления в государственные органы России

Письмо-разъяснение

Мы,

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

Являемся легальным производителем следующих медицинских изделий:

- «Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen. 2 cobas t systems) производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), реф. № 81981 от 19 октября 2020 г.»
- «Набор калибраторов для количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) турбидиметрическим методом в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), реф. № 81989 от 19 октября 2020 г.»
- «Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения продуктов распада фибрина (D-димер и X-олигомер) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen. 2 Control I/II cobas t systems) производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), реф. № 81985 от 19 октября 2020 г.»

выражаем Вам свое уважение и в соответствии с запросами № 10-73601/20 от 11.12.2020 г., № 10-74449/20 от 15.12.2020 и № 10-74450/20 от 15.12.2020 сообщаем Вам следующее:

Указанные продукты предназначены для количественного иммунологического определения продуктов распада фибрина (D-димера и X-олигомеров) в человеческой цитратной плазме с для исследования на указанном анализаторе cobas t.

Образование сгустка фибрина:

Тромбин преобразует фибриноген в растворимый фибрин, при этом отщепляются фибринопептиды А и В. Полимеризация мономеров фибрина происходит спонтанно. Активный фактор XIII связывает два D-домена, в результате чего образуется твердый сгусток фибрина. Результатом является образование нового антигенного детерминанта, устойчивого к плазмину («D-димера»), который может быть определен иммунологическим путем.

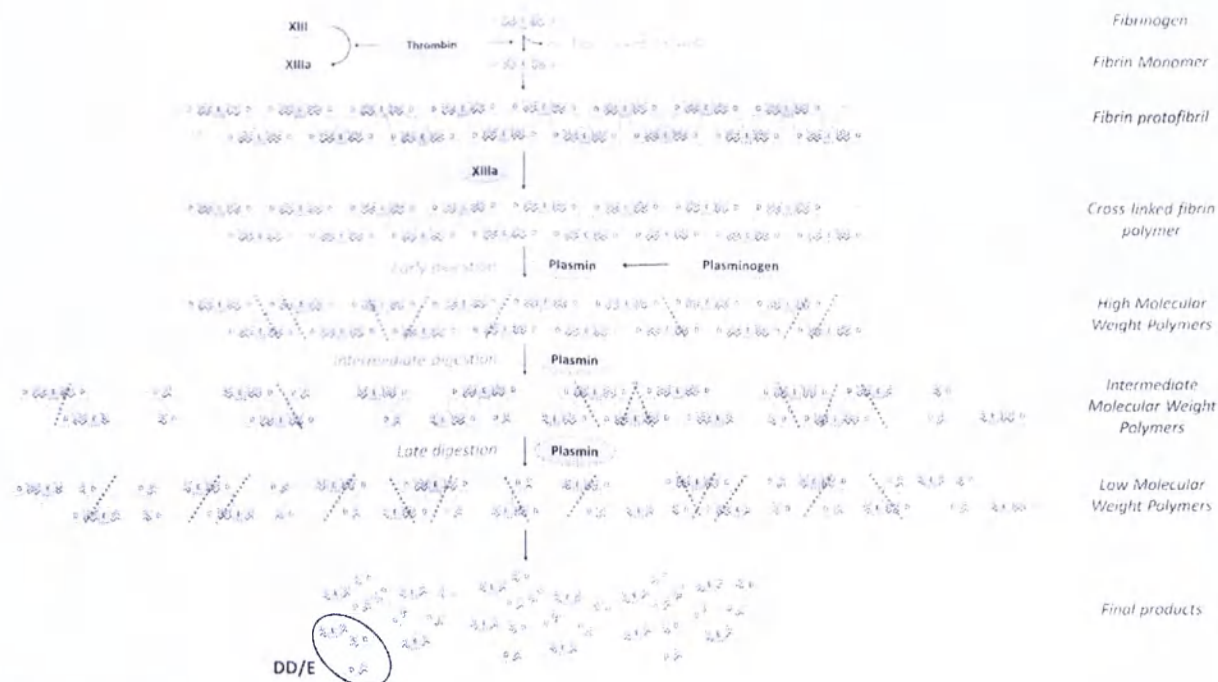
Разрушение сгустка фибрина:

В ходе индуцированного плазмином процесса распада сгустка фибрина образуется большое количество отличающихся размерами фрагментов, содержащих детерминанты D-димера. Эти высокомолекулярные продукты распада фибрина называют X-олигомерами. Указанный выше тест характеризуется сильным сродством к детерминантам D-димера и, следовательно, выявляет также X-олигомеры.

Из [1]: В процессе расщепления образуется ряд различных продуктов распада фибрина, содержащих детерминанты D-димера (D-D).

1/3

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); 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 (Claus Haberdar); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)



Подписи к рисунку:

Thrombin	Тромбин	Fibrinogen	Фибриноген
Fibrinopeptids	Фибринопептиды	Fibrin monomer	Мономер фибрина
Early digestion	Ранняя стадия расщепления	Fibrin protofibril	Протофибрилла фибрина
Plasmin	Плазмин	Cross-linked fibrin polymer	Перекрестно-связанный полимер фибрина
Plasminogen	Плазминоген	High molecular weight polymers	Высокомолекулярные полимеры
Intermediate digestion	Средняя стадия расщепления	Intermediate molecular weight polymers	Полимеры с промежуточными значениями молекулярного веса
Late digestion	Завершающая стадия расщепления	Low molecular weight polymers	Низкомолекулярные полимеры
		Final products	Конечные продукты

Количественное определение фрагментов D-димера:

Используются частицы латекса, покрытые моноклональными антителами (фрагменты F(ab')₂) к эпитопу D-димера. Образование комплексов антиген/антитело, которое происходит в результате добавления образцов, содержащих детерминанты D-димера (включая X-олигомеры), приводит к увеличению мутности теста. Проводится определение изменения поглощения в течение времени, что соответствует концентрации эпитопов D-димера в образце.

Как указано в [2]: «Продукты, образующиеся в результате лизиса сгустка фибрина, представляют собой гетерогенную группу веществ.[...]. Обычно термин «D-димер» носит общий характер и используется применительно ко всей группе фрагментов.»

Для описательных целей мы решили использовать термин «X-олигомеры» только один раз в разделе «Назначение». Для других разделов текста, представленного в инструкции по применению, было принято решение использовать традиционный сокращенный термин «D-димер».

Вследствие этого, в разделе «Спецификация назначения» Приложения к Инструкции по применению, может быть использовано только определение D-димера, без информации об определении X-олигомеров:

Анализ *in vitro* предназначен для количественного иммунологического определения D-димера (D-dimer) в цитратной плазме крови человека на анализаторах cobas t.

Нормальный результат D-димера (< 0.5 мкг ФЭЕа)/мл помогает исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) при их невысокой клинической вероятности.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы

2/3

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); 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 (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)

В заключение, мы просим Вас использовать нижеследующие наименования медицинских изделий:

- «Реагенты в кассете для количественного определения D-димера иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen. 2 cobas t systems) производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)»
- «Набор калибраторов для количественного определения D-димера турбидиметрическим методом в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems) производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)»
- «Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения D-димера иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen. 2 Control I/II cobas t systems) производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)»

Компания «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH) несет ответственность за качество вышеуказанных медицинских изделий и полагает, что указанная информация минимизирует риск неправильного понимания пользователем. Внесение этих изменений не повлечет за собой каких-либо изменений в свойствах и характеристиках, влияющих на качество, эффективность и безопасность вышеуказанных медицинских изделий, произведенных ранее и производимых в настоящее время. Функциональность, эксплуатация и действие вышеуказанных медицинских изделий, произведенных ранее и производимых в настоящее время, не изменяется.

В связи с этим мы просим Вас продолжить процесс регистрации данных медицинских изделий.

Компания «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH) несет ответственность за дизайн, разработку, производство, послепродажный контроль, и контроль качества всех произведенных медицинских изделий.

Компания «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH) гарантирует качество, эффективность и безопасность вышеуказанных медицинских изделий.

Список литературы:

[1] Фавресс Дж, Липпи Дж, Рой ПМ, Чейтелейн Б, Жакмин Х, тен Кейт Х и Мюллер Ф. (Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H & Mullier F) D-димер: преаналитические, аналитические, постаналитические переменные, и клиническое использование. Критический обзор в «Научных клинических лабораторных методах»; том 55; издание 8: 548-577 (2018)

[2] Станг ЛДж. (Stang LJ) D-димер и продукты расщепления фибриногена/фибрина. Гемостаз: методы и протоколы (ред. Монагл П). Методы в молекулярной биологии 2013;992:415-42

г. Маннхайм, 11 февраля 2021 года

С уважением,

«Рош Диагностика ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)

От имени компании

[подпись]

Андреа Вебер
(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового
регулирования

От имени компании

[подпись]

Штефан Григарчик
(Stefan Grigarczik)

Менеджер отдела глобального нормативно-
правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

3/3

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); 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 (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)

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

АПОСТИЛЬ – APOSTILLE

(Гаагская конвенция от 05 октября 1961 г. – Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Страна: **Федеративная Республика Германия**

Настоящий официальный документ

2. был подписан **нотариусом Клаудией Зеелер (Claudia Seeler)**
3. выступающей в качестве **нотариуса**
4. и скреплен печатью/штампом **нотариальной конторы**

Удостоверено

5. в г. Маннхайм, 68149
6. 15.02.2021 г.
7. Председателем Земельного суда г. Маннхайм
8. за № E 910 а -550/2021 -
9. Печать/штамп:
10. Подпись:

[Гербовая печать: Земельный суд
г. Маннхайм]

[подпись]

Бунк (Bunk)

Вице-председатель Земельного суда

Взыскана пошлина № 13110

в соответствии с п. 1 §4 «Положения о затратах в области управления юстиции»
в размере 25,00 евро

г. Маннхайм, 15.12.2020 г.

Стоимость рассчитал:

[подпись]

Бейлер (Beyler) Судебный секретарь

[Гербовая печать: Земельный суд
г. Маннхайм]

[Гербовая печать: Земельный суд
г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать четвертого февраля две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы свидетельствую
подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-п/77-2021

12-19

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Е.Е. Прокошенкова

Процинуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 11 (одиннадцать) листов.



Е.Е. Прокошенкова





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 11.12.2020

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



For Presentation to the Authorities of Russia

Explanation Letter

We,
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim
Germany,

Explanation of shelf-life determination procedure for Roche Lab Coagulation products

To whom it may concern.

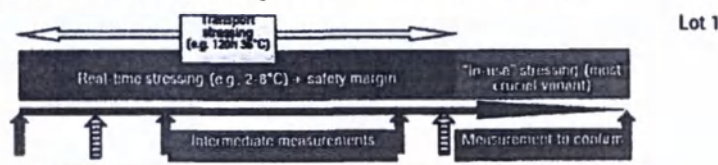
The purpose of the real time stability study is to examine the possibility of long-term storage of medical devices for IVD diagnostics at declared temperature range.

The testing of the real-time stability is done in full compliance with EN ISO 23640. The function of the reagent's lot is tested at least at 4 measurement points, including the beginning and the end. The shelf life will be claimed on the basis of the results for real-time stability testing for all three lots minus a safety margin.

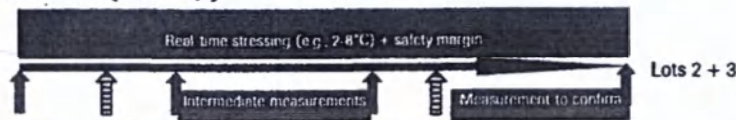
Shelf life is determined by testing three lots using the following model:

Shelf life determination – Model 3 “Real-time”

• Real-time with transport + “in-use” (R&D or QC)



• Real-time (R&D or QC)



• Declaration: (R&D or QC)

Stability confirmed on 3 lots (minus the safety margin)

1

Picture 1: Shelf life determination – Model 3 „Real Time”

Data from three lots in real time are available. One of the lots accounts for the transport stress and "in-use" stress in the form of a "worst case" stress condition. The shelf life to be assigned is based on the lot having the shortest demonstrated stability minus the safety margin.

The testing procedure for stability testing is the functional test. Acceptance criteria are determined according internal quality control procedure, production specifics and test constructions. The results of this real time stability program display the stability under the tested conditions. For product related information, please refer to the corresponding Stability Certificate.

For Lab Coagulation portfolio, it was decided to use shelf life testing according model 3 (picture 1). The accelerated shelf life determination mode is used to predict the stability and in any case, it must be confirmed using realtime data based on model 3.

Due to that, we ask you to continue the registration process of the medical devices with the abovementioned information.

Roche Diagnostics GmbH is responsible for design and development, manufacturing, post-market surveillance and quality control of all products manufactured.

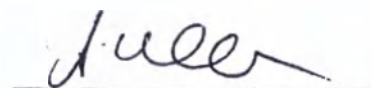
Roche Diagnostics GmbH guarantees quality, efficacy and safety of medical products.

Mannheim, 10 December 2020

Sincerely,

Roche Diagnostics GmbH

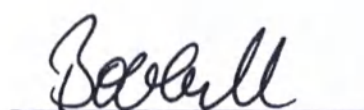
i.V./on behalf of the company



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

i.V./on behalf of the company



Christian Bovenkerk

Project Manager Regulatory Affairs

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Notarin Claudia Seeler

3. in ihrer Eigenschaft als **Notarin**

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des **Notariats**

Bestätigt

5. in 68149 Mannheim

6. am 14.12.2020

7. durch den Präsidenten des Landgerichts Mannheim

8. unter Nr. E 910 a -3791 /2020 -

9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

Maurer
Präsident des Landgerichts

Gebühr KV Nr. 13110
der Anl. z. § 4 Abs. 1 JVKostG
in Höhe von 25,00 €

Mannheim, 14.12.2020

Der Kostenbeamte:

Beyler Just.Ang.



Перевод с английского и немецкого языков на русский язык

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, 11.12.2020 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 *

Для предоставления в государственные органы Российской Федерации

Пояснительное письмо

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

Разъяснение процедуры определения срока годности для изделий «Рош» (Roche), предназначенных для лабораторной диагностики показателей коагуляции

Всем заинтересованным лицам

Цель исследования стабильности в реальном времени заключается в том, чтобы изучить возможность длительного хранения медицинских изделий для диагностики *in vitro* при заявленном диапазоне температур.

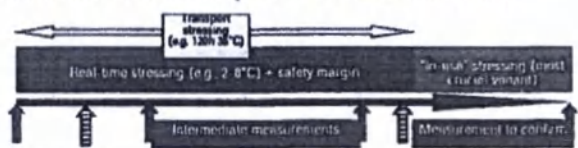
Тестирование стабильности в реальном времени проводится в полном соответствии с EN ISO 23640. Рабочие характеристики лота реагентов проверяют минимум в 4 точках измерения, включая начальную и конечную. Срок годности утверждается на основании результатов исследования стабильности в реальном времени для всех трех лотов с исключением интервала безопасности.

Срок годности определяют посредством тестирования трех лотов с использованием следующей модели:

Shelf life determination – Model 3 “Real-time”

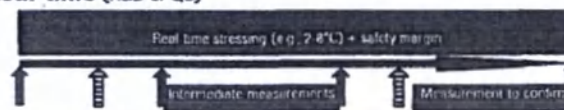


• **Real-time with transport + “in-use” (R&D or QC)**



Lot 1

• **Real-time (R&D or QC)**



Lots 2 + 3

• **Declaration: (R&D or QC)**

Stability confirmed on 3 lots (minus the safety margin)

Picture 1: Shelf life determination – Model 3 “Real Time”

Shelf life determination- Model 3 “Real-time”	Определение срока годности - Модель 3 «Реальное время»
Real-time with transport + “in-use” (R&D or QC)	Реальное время при транспортировке + «при использовании» (Отдел научных исследований и разработок или Отдел контроля качества)
Transport stressing, e.g. 120 h 36°C	Стресс при транспортировке, например, 120 ч при 36°C
Real-time stressing (e.g. 2-8°C + safety margin)	Стресс в реальном времени (например, 2-8°C + интервал безопасности)
in-use stressing (most crucial variant)	Стресс при использовании (наиболее жесткие условия)
Intermediate measurements	Промежуточные измерения
Measurement to confirm	Подтверждающие измерения
Real-time (R&D or QC)	Реальное время (Отдел научных исследований и разработок или Отдел контроля качества)
Lot/Lots	Лот/Лоты
Declaration: (R&D or QC)	Заявление: (Отдел научных исследований и разработок или Отдел контроля качества)
Stability confirmed on 3 lots (minus the safety margin)	Стабильность подтверждена на 3 лотах (минус интервал безопасности)

Рисунок 1: Определение срока годности - Модель 3 «Реальное время»

Получены данные в реальном времени по трем лотам. Один из лотов был исследован в условиях стресса при транспортировке и при использовании (были изучены самые тяжелые стрессовые условия). Срок годности присваивается на основании лота с самым коротким периодом стабильности минус диапазон безопасности.

Процедура тестирования на стабильность является функциональным тестом. Критерии приемлемости определяются в соответствии с внутрिलाбораторной процедурой контроля качества, с учетом специфики изделия и плана теста. Результаты указанной программы тестирования стабильности в реальном времени подтверждают стабильность в изученных условиях. Подробная информация об изделии представлена в соответствующем сертификате стабильности.

Для портфолио диагностических изделий, предназначенных для определения показателей коагуляции, было принято решение устанавливать срок годности в соответствии с моделью 3 (рисунок 1). Ускоренный вариант определения срока годности используется для прогнозирования стабильности и в любом случае должен быть подтвержден данными, полученными в реальном времени на основании модели 3.

В связи с этим просим вас продолжить процесс регистрации медицинских изделий с учетом предоставленной выше информации.

Компани «Рош Диагностикс ГмбХ» отвечает за проектирование и разработку, производство, послепродажный надзор и контроль качества всей производимой продукции.

Компания «Рош Диагностикс ГмбХ» гарантирует качество, эффективность и безопасность медицинских изделий.

Маннхайм, 10 декабря 2020 года

С уважением,

«Рош Диагностикс ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

От имени компании

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

От имени компании

[подпись]

Кристиан Бовенкерк (Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

Нотариус в г. Маннхайм]

(Гаагская конвенция от 05 октября 1961 г. – Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Настоящий официальный документ

2. был подписан **нотариусом Клаудией Зеелер (Claudia Seeler)**
3. выступающей в качестве **нотариуса**
4. и скреплен печатью/штампом **нотариальной конторы**

Удостоверено

5. в г. Маннхайм, 68149 6. 14.12.2020 г.

7. Председателем Земельного суда г. Маннхайм

8. за № Е 910 а -3791/2020 -

9. Печать/штамп:

10. Подпись:

[Гербовая печать: Земельный суд

[подпись]

г. Маннхайм]

Maypep (Maurer)

Председатель Земельного суда

Взыскана пошлина № 13110

в соответствии с п. 1 §4 «Положения о затратах в области управления юстиции»
в размере 25,00 евро

г. Маннхайм, 14.12.2020 г.

Стоимость рассчитал:

[подпись]

Бейлер (Beyler) Судебный секретарь

[Гербовая печать: Земельный суд

г. Маннхайм]

[Гербовая печать: Земельный суд
г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация
Город Москва
Двадцать четвертого декабря две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 36-3495

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

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 9 (девять) листов.

Л.В.Дейнеко



Л.В.Дейнеко



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 11.12.2020

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



For Presentation to the Authorities of Russia

Explanation Letter

We,
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim
Germany,

Declaration of Minimum Shelf-life (MSL) of Roche Lab Coagulation products

To whom it may concern.

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany hereby inform that the shelflife of all Roche products, of which we are the legal manufacturer, is an indication of the date until when the IVD medical device may be used safely, expressed as the year, month, and day.

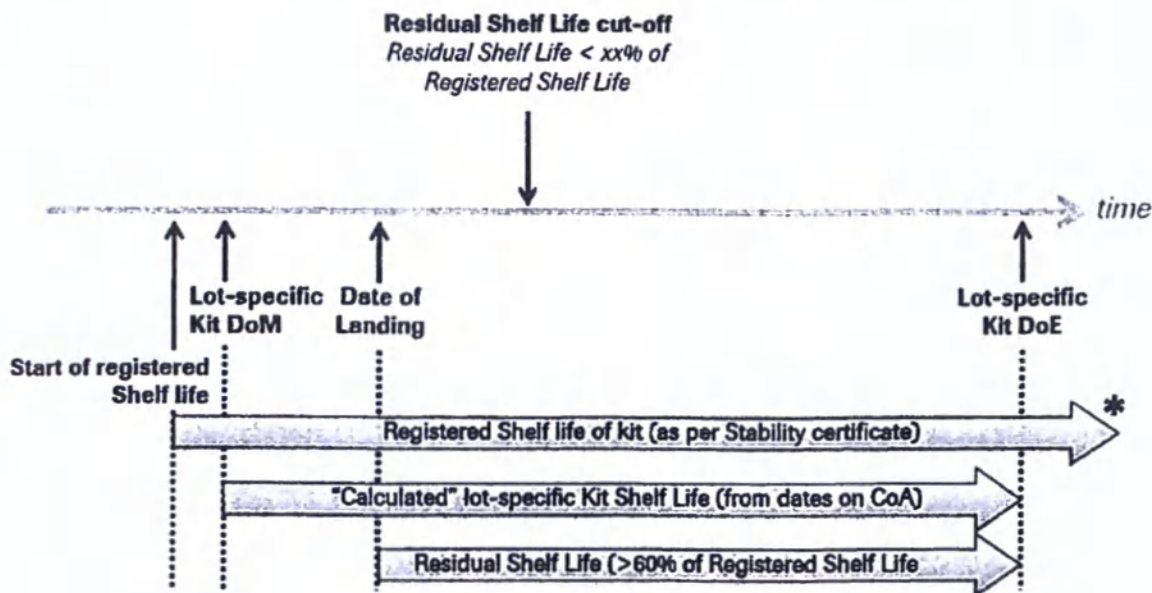
The standard manufacturing process employs the following activities before the products are ready for sale and distribution to the countries:

- 1) Assignment of calibration-curves and calibration-values
- 2) In-process control according to pertinent testing procedure
- 3) Release-testing of intermediated according to pertinent testing procedure
- 4) Functional testing of assay-performance according to pertinent testing procedure
- 5) Packaging and labelling of product
- 6) Batch-Record-Review and final release of product to the market by Quality Assurance

The above mentioned activities may take several months from manufacturing date to distribution. Hence, a product manufactured on a particular date is usually available for dispatch/batch release after a time lag of several months. The respective Certificate of Analysis (CoA) of the pertinent product reveals this time lag, as the span between the Date of Manufacture and the Date of Batch-Release i.e. "Issue Date", also imprinted in the CoA.

By virtue of the final release, a product is only available to the market after it has been approved and its Time-in-Market is a fraction of the registered (total) shelf life of the product.

The facts mentioned above are shown at the following scheme.



* Registered Shelf Life can be equal to, or longer than the lot-specific kit shelf life

- DoM (Date of Manufacturing) is specific to a kit lot
- Kit lot is the 6 or 8-digit identifier that is specific to a single kit-lot.
- Components are the individual reagents that make up a kit.
- Registered Shelf life is the maximum allowable shelf life of a kit (stated in the Stability Certificate)
- Kit Date of Expiry (DoE) is the calculated kit expiry date based on the shelf life of the component with the shortest expiry date.
- Date of Landing (DoL) is the date that a kit is received at the port of entry
- Residual Shelf Life is the period of time between Date of Landing and DoE
- Calculated shelf is the lot-specific shelf life that is calculated by DoE — DoM
- SSLED (Start of Shelf Life Expiry Date) is used as the starting point for calculating the DoE based on the registered shelf life.
- The period of time between the DoM and the DoE of a kit may be shorter than the Registered Shelf Life
- Residual shelf life is the amount of remaining shelf life for a kit lot (lot-specific DoE minus lot-specific DoM).
- Calculating the residual shelf life as a percentage of the registered shelf life:

$$\left(\frac{\text{Lot-specific DoE} - \text{DoL}^*}{\text{(in months)}} \div \frac{\text{Registered shelf life}}{\text{(in months)}} \right) \times 100 \Rightarrow \text{Residual shelf life as \% of Registered Shelf Life}$$

In the registration dossier Registered Shelf life (maximum allowable shelf life of a kit) is listed.

Considering above mentioned facts and with the intent to make the products available with suitable date of expiration on the labeling the lag between Date of Manufacture and Date of Expiry can be either equals to Registered Shelf life or less than it.

We hereby confirm that the Time-in-Market after accommodation of the time lag, due to activities in manufacturing as referred above, will have no detrimental impact on the quality or performance of the products.

Roche Diagnostics GmbH is responsible for design and development, manufacturing, post-market surveillance and quality control of all products manufactured.

Roche Diagnostics GmbH guarantees quality, efficacy and safety of all medical products.

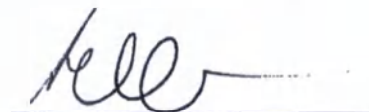
Mannheim, 10 December 2020

Sincerely,

Roche Diagnostics GmbH

i.V./on behalf of the company

i.V./on behalf of the company



Andrea Weber

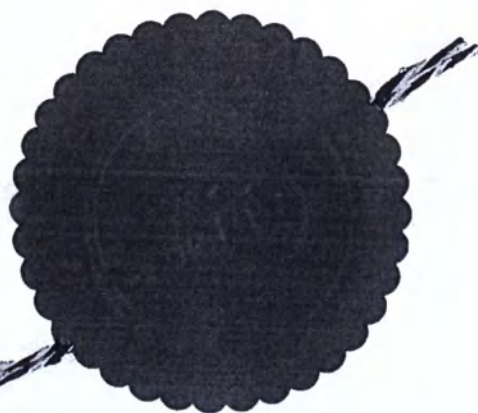
Manager Global Regulatory Affairs



Christian Bovenkerk

Project Manager Regulatory Affairs

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notarin Claudia Seeler
3. in ihrer Eigenschaft als **Notarin**
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des **Notariats**

Bestätigt

5. in 68149 Mannheim
6. am 14.12.2020
7. durch den Präsidenten des Landgerichts Mannheim
8. unter Nr. E 910 a -3792 /2020 -
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



Maurer
Präsident des Landgerichts

Gebühr KV Nr. 13110
der Anl. z. § 4 Abs. 1 JVKostG
in Höhe von 25,00 €

Mannheim, 14.12.2020

Der Kostenbeamte:

Beyler Just.Ang.



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, 11.12.2020 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

Для предоставления в государственные органы Российской Федерации

Пояснительное письмо

Компания

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

Декларация минимального срока хранения (МСХ) продукции для лабораторного мониторинга процессов коагуляции производства компании «Рош»

По предъявления по месту требования

Компания «Рош Диагностикс ГмБХ», адрес: Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия, настоящим информирует, что срок хранения всей продукции производства «Рош», официальным производителем которых мы являемся, определяется указанной датой, до которой медицинское изделие для диагностики in vitro может использоваться безопасно и которая выражена в виде года, месяца и дня.

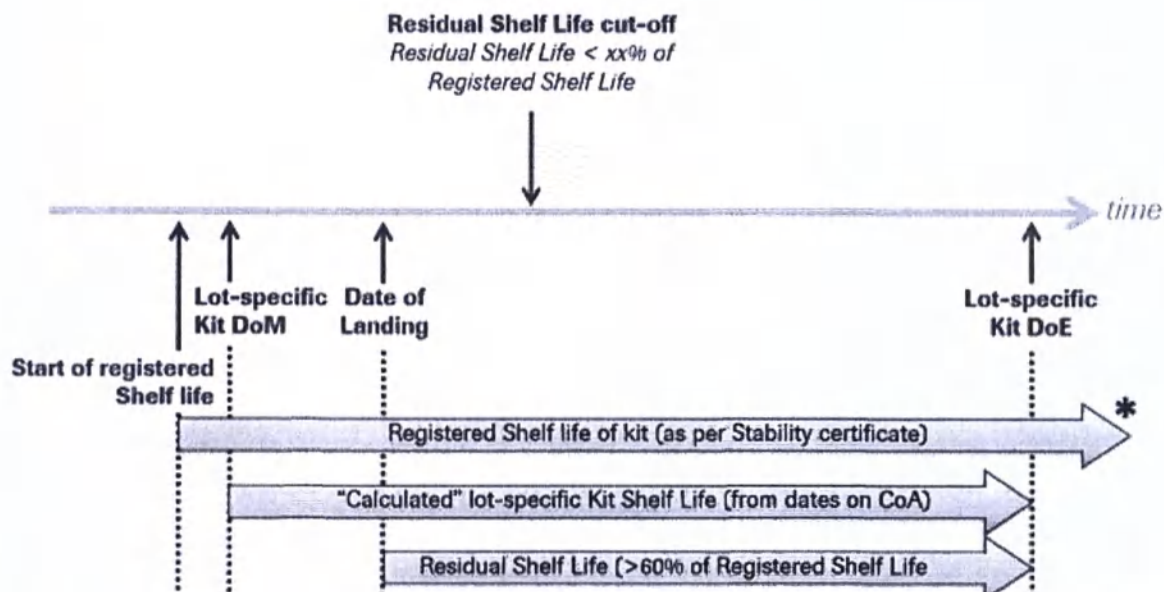
Стандартная технология производства включает в себя следующие виды деятельности до момента готовности изделий к продаже и распространению по странам:

- 1) назначение калибровочных кривых и калибровочных значений;
- 2) производственный контроль в соответствии с применимой процедурой испытаний;
- 3) испытания при выпуске промежуточной продукции в соответствии с применимой процедурой испытаний;
- 4) функциональный контроль теста/характеристик в соответствии с надлежащей процедурой испытаний;
- 5) упаковка и маркировка изделий;
- 6) обзор досье на серию и окончательный выпуск изделия на рынок с утверждением отделом обеспечения качества.

Упомянутые выше виды деятельности могут занять несколько месяцев с даты изготовления до момента распространения. Следовательно, произведенное в определенную дату изделие является, как правило, доступным для отправки/серийного выпуска по прошествии интервала времени в несколько месяцев. В соответствующем сертификате анализа (СА) на изделия, относящиеся к данному вопросу, указанный интервал отражается в виде периода времени между датой изготовления и датой серийного выпуска, т. е. «Дата выпуска», также указанной в СА.

Руководствуясь вопросами выпуска готовой продукции, компания выпускает изделие на рынок только после его утверждения, а время нахождения самого изделия на рынке составляет лишь часть зарегистрированного (общего) срока хранения изделия.

Приведенные выше факты отображены на схеме ниже.



Residual Shelf Life cut-off
Residual Shelf Life < xx% of Registered Shelf Life

Start of registered Shelf life

Lot-specific Kit DoM

Date of Landing

Lot-specific Kit DoE

Time

Registered Shelf life of kit (as per Stability certificate)

"Calculated" lot-specific Kit Shelf Life (from dates on CoA)

Residual Shelf Life (>60% of Registered Shelf Life)

Пороговое значение остаточного срока хранения
Остаточный срок хранения < xx % от зарегистрированного срока хранения

Начало зарегистрированного срока хранения

Дата производства относящегося к лоту набора

Дата выгрузки

Дата истечения срока хранения относящегося к лоту набора

Время

Зарегистрированный срок хранения набора (согласно Сертификату стабильности)

"Расчетный" срок хранения относящегося к лоту набора (на основании дат по CA)

Остаточный срок хранения (> 60 % от зарегистрированного срока хранения)

* Зарегистрированный срок хранения может быть равен или больше срока хранения относящегося к лоту набора.

- Дата производства относится к лоту набора
- Лот набора — это 6- или 8-значный идентификатор, относящийся к одному лоту набора.
- Компоненты — это отдельные реагенты, входящие в состав набора.
- Зарегистрированный срок хранения — это максимально допустимый срок хранения набора (указанный в сертификате стабильности).
- Дата истечения срока хранения набора — это расчетный срок годности набора, основанный на сроке хранения компонента с наименьшим сроком годности.
- Дата выгрузки — это дата получения набора в порту ввоза.
- Остаточный срок хранения — это период времени между датой выгрузки и датой истечения срока хранения.
- Расчетный срок хранения — это срок хранения лота, который рассчитывается как дата истечения срока хранения - дата производства.
- Начало срока годности используется в качестве отправной точки для расчета даты истечения срока хранения на основе зарегистрированного срока хранения.
- Период времени между датой производства и датой истечения срока хранения набора может быть короче зарегистрированного срока хранения.
- Остаточный срок хранения — это оставшийся срок хранения лота набора (дата истечения срока хранения лота за вычетом даты производства лота).
- Расчет остаточного срока хранения в процентах от зарегистрированного срока хранения:

$$\left(\frac{\text{Lot-specific DoE - DoL* (in months)}}{\text{Registered shelf life (in months)}} \right) \times 100 \Rightarrow \text{Residual shelf life as \% of Registered Shelf Life}$$

Lot-specific DoE – DoL* (in months)

Registered Shelf life (in months)

Residual shelf life as % of Registered Shelf Life

Дата истечения срока хранения лота - дата выгрузки* (в месяцах)

Зарегистрированный срок хранения (в месяцах)

Остаточный срок хранения в % от зарегистрированного срока хранения

2/3

«Рош Диагностика 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 (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)

В регистрационном досье указан зарегистрированный срок хранения (максимально допустимый срок хранения набора).

Интервал времени между датой производства и датой истечения срока хранения, с учетом изложенного выше и с намерением обеспечивать продукцией с подходящей датой истечения срока хранения на маркировке, может быть либо равен зарегистрированному сроку хранения, либо не превышать его.

Настоящим мы подтверждаем, что время нахождения изделия на рынке после согласования интервала времени с учетом производственной деятельности, согласно определению выше, не оказывает отрицательного влияния на качество или характеристики изделий.

Компания «Рош Диагностикс ГмБХ» отвечает за проектирование и разработку, производство, послепродажный надзор и контроль качества всей производимой продукции.

Компания «Рош Диагностикс ГмБХ» гарантирует качество, эффективность и безопасность всех медицинских изделий.

Маннхайм, 10 декабря 2020 года

С уважением,

«Рош Диагностикс ГмБХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

От имени компании

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

От имени компании

[подпись]

Кристиан Бовенкерк (Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

АПОСТИЛЬ – APOSTILLE

(Гаагская конвенция от 05 октября 1961 г. – Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Страна: **Федеративная Республика Германия**

Настоящий официальный документ

2. был подписан **нотариусом Клаудией Зеелер (Claudia Seeler)**

3. выступающей в качестве **нотариуса**

4. и скреплен печатью/штампом **нотариальной конторы**

Удостоверено

5. в г. Маннхайм, 68149

6. 14.12.2020 г.

7. Председателем Земельного суда г. Маннхайм

8. за № E 910 а -3792/2020 -

9. Печать/штамп:

10. Подпись:

[Гербовая печать: Земельный суд

[подпись]

г. Маннхайм]

Маурер (Maurer)

Председатель Земельного суда

Взыскана пошлина № 13110

в соответствии с п. 1 §4 «Положения о затратах в области управления юстиции»

в размере 25,00 евро

г. Маннхайм, 14.12.2020 г.

Стоимость рассчитал:

[подпись]

Бейлер (Beyler) Судебный секретарь

[Гербовая печать: Земельный суд

г. Маннхайм]

[Гербовая печать: Земельный суд
г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация
Город Москва
Двадцать четвертого декабря две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 56 - 5810

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

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 11 (одиннадцать) листов

Л.В.Дейнеко

A blue ink signature of L.V. Dejneko, written in a cursive style.



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 2020

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim





27. Mai 2020

Signature

Andrea Weber
Manager Global Regulatory
Affairs

Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences

ISSN: 1040-8363 (Print) 1549-781X (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ilab20>

D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications

Julien Favresse, Giuseppe Lippi, Pierre-Marie Roy, Bernard Chatelain,
Hugues Jacqmin, Hugo ten Cate & François Mullier

To cite this article: Julien Favresse, Giuseppe Lippi, Pierre-Marie Roy, Bernard Chatelain, Hugues Jacqmin, Hugo ten Cate & François Mullier (2018) D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 55:8, 548-577, DOI: [10.1080/10408363.2018.1529734](https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734>



© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.



Published online: 10 Jan 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 3455



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ilab20>

D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications

Julien Favresse^a, Giuseppe Lippi^b , Pierre-Marie Roy^c, Bernard Chatelain^a, Hugues Jacqmin^a, Hugo ten Cate^d and François Mullier^a 

^aCHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Hematology Laboratory, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgium; ^bSection of Clinical Biochemistry, University Hospital of Verona, Verona, Italy; ^cDépartement de Médecine d'Urgence, CHU d'Angers, Institut MITOVASC, Université d'Angers, Angers, France; ^dDepartment of Internal Medicine, Cardiovascular Institute, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands

ABSTRACT

D-dimer is a soluble fibrin degradation product deriving from the plasmin-mediated degradation of cross-linked fibrin. D-dimer can hence be considered a biomarker of activation of coagulation and fibrinolysis, and it is routinely used for ruling out venous thromboembolism (VTE). D-dimer is increasingly used to assess the risk of VTE recurrence and to help define the optimal duration of anticoagulation treatment in patients with VTE, for diagnosing disseminated intravascular coagulation, and for screening medical patients at increased risk of VTE. This review is aimed at (1) revising the definition of D-dimer; (2) discussing preanalytical variables affecting the measurement of D-dimer; (3) reviewing and comparing assay performance and some postanalytical variables (e.g. different units and age-adjusted cutoffs); and (4) discussing the use of D-dimer measurement across different clinical settings.

Abbreviations: AAD: acute aortic dissection; ACCF: American College of Cardiology Foundation; AD: aortic dissection; AHA: American Heart Association; AMI: acute mesenteric ischemia; APTT: activated partial thromboplastin time; ASA: American Stroke Association; BMI: body mass index; CAP: College of American Pathologists; CDR: clinical decision rule; CLIA: chemiluminescent enzyme immunoassay; CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute; CPR: clinical prediction rules; CT: computed tomography; CTPA: CT pulmonary angiogram; CV: coefficient of variation; CVT: cerebral venous thrombosis; DD/E: D-dimer/fragment E complex; DDU: D-dimer units; DIC: disseminated intravascular coagulation; DiPEP: Diagnosis of PE in Pregnancy; DVT: deep venous thrombosis; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ELFA: enzyme-linked fluorescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assays; ESC: European Society of Cardiology; ESTES: European Society for trauma and Emergency Surgery; F/T: freezing/thawing; F1 + 2: prothrombin fragments 1 + 2; FACT: fibrin assay comparison trial; FDA: Food and Drug Administration; FDP: fibrin degradation products; FEU: fibrinogen equivalent units; FV: factor V; FVIII: factor VIII; G: Gauge; GP: general practitioner; HMWF: high molecular weight fibrinogen; HR: hazard ratio; HV: healthy volunteers; ISO: International Organization for Standardization; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; IV: intravenous; LMWF: low molecular weight fibrinogen; NNT: number needed to test; NPV: negative predictive value; PE: pulmonary embolism; PET: polyethylene terephthalate; POC: point of care; PPV: positive predictive value; PT: prothrombin time; PTS: pneumatic tube system; RS: risk score; RT: room temperature; TAT: turnaround time; t-PA: tissue plasminogen activator; TT: thrombin time; URL: upper reference limit; VKA: vitamin K antagonist; VTE: venous thromboembolism; WHO: World Health Organization

ARTICLE HISTORY

Received 23 June 2018
Revised 31 August 2018
Accepted 25 September 2018
Published online 10 January 2019

KEYWORDS

D-dimer; preanalytical;
analytical; postanalytical;
venous thromboembolism

Introduction: what is D-dimer?

D-Dimer is a generic term referring to multiple peptide fragments deriving from plasmin-mediated degradation of cross-linked fibrin. Their presence reflects concomitant activation of both coagulation and fibrinolysis

[1–4]. The first step of D-dimer formation involves the thrombin-catalyzed conversion of fibrinogen into fibrin monomers (Figure 1). Human fibrinogen is a soluble plasma glycoprotein composed of three different pairs of polypeptide chains (α -, β -, and γ -) connecting

CONTACT François Mullier  francois.mullier@uclouvain.be  CHU UCL Namur, Hematology Laboratory, Université Catholique de Louvain, Avenue G. Thérèse, 1, 5530 Yvoir, Belgium

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

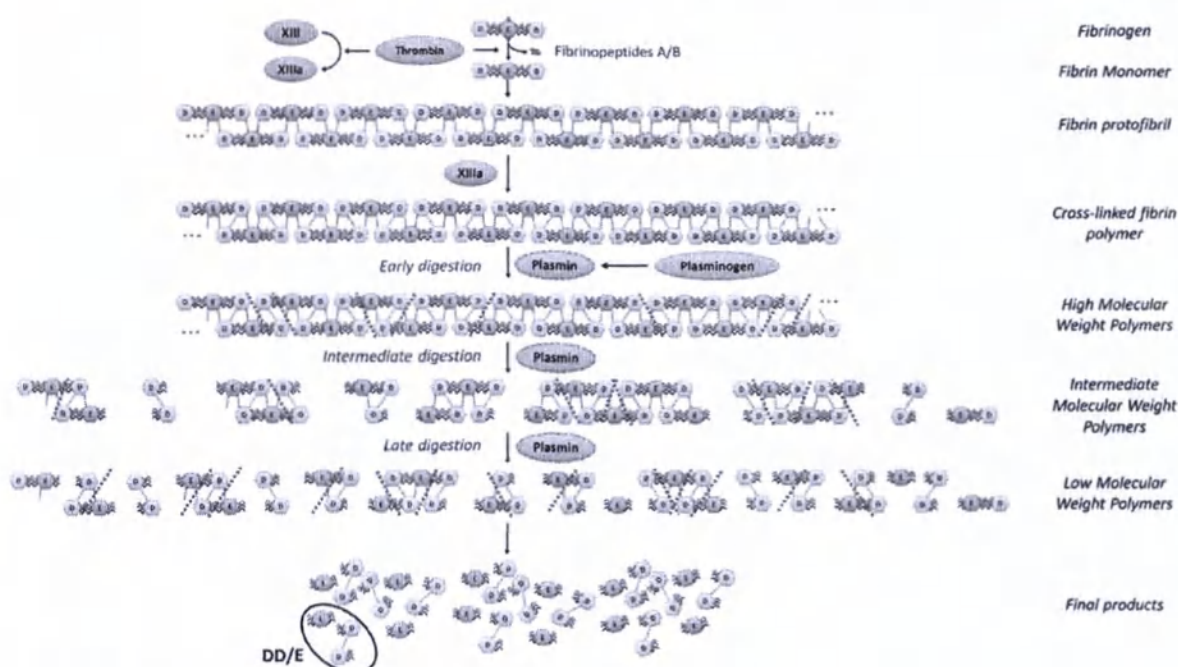


Figure 1. Mechanism of D-dimer production [1,3,4,164].

two outer D-domains to the central E-domain [5,6]. Thrombin enzymatically cleaves two cryptic polymerization sites located on the E-domain, thus leading to the generation of both highly self-adhesive fibrin monomers and fibrinopeptides A and B [1]. Fibrin monomers then bind to one another to form a soluble network [1]. Simultaneously, the complex between soluble fibrin polymers, thrombin, and plasma factor XIII promotes the formation of factor XIIIa, which catalyzes covalent cross-linking of fibrin polymer via intermolecular bonds formed between lysine and glutamine residues, thus enabling the generation of stable and insoluble clots [1,4]. Later, the fibrinolytic pathway leads to degradation of stabilized clots through plasmin activation [4]. Plasmin is activated from plasminogen by tissue plasminogen activator (t-PA) at the fibrin surface and cleaves fibrin at specific sites [7]. The products of this reaction are the conventionally-defined fibrin degradation products (FDP), and display a vast array of molecular weights. In the first steps of fibrinolysis, FDP are large. Continual breakdown generates the fragment D-dimer/fragment E complex (DD/E), which has two covalently-bound D-domains [4]. Because of variable degrees of plasmin-mediated proteolysis, plasma samples then contain a mixture of fibrin fragment complexes containing one or several D-dimer motifs whose molecular weights range from 228 kDa (DD/E) to several thousand kDa (X-oligomers) [8,9]. These FDPs can derive both from the insoluble fibrin clot and from soluble fibrin polymers [1]. The

breakdown of both fibrinogen and fibrin by plasmin is counterbalanced by multiple enzymatic modulators (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, α -2-antiplasmin, and α -2-macroglobulin), whose functions are to limit fibrinolysis at the injury site [3].

The term "fragment D-dimer" was initially used to describe the final plasmin digestion products (resistant to further plasmin breakdown) of the factor XIIIa-cross-linked fibrin clot, which is the fragment DD/E [1,10]. However, the actual D-dimer antigen that can be detected by current immunoassays is not necessarily the DD/E complex [1]. In fact, the term D-dimer comprises a broad mixture of degradation products of cross-linked fibrin with molecular weights likely to range from 190 to over 10,000 kDa [9]. D-dimer fragments are mainly eliminated by renal clearance and reticuloendothelial system catabolism. The plasma half-life of D-dimer is 8 h [11], which is much longer than that of the thrombin-antithrombin complex (10–15 min) or prothrombin fragments 1 + 2 (F 1 + 2; 90 min). In normal physiological conditions, around 2–3% of fibrinogen is converted into fibrin, which instantly enters the fibrinolytic pathway. Thus, D-dimer is measurable in small amounts in healthy subjects and tends to increase with aging [4,12].

Fibrinogenolysis and fibrinolysis have to be considered differently; fibrinogenolysis leads to generation of fragments X, D, Y, and E (fibrinogen degradation products), whilst fibrinolysis leads to more complex fragments called X-oligomers that contain the D and E

fragments in various sequences [1,4]. Only fibrin polymers that have undergone factor XIII-mediated cross-linking will produce fragments containing covalent bonds between two adjacent D domains (i.e. D-dimer). Therefore, D-dimer (DD/E fragment) should be considered as a specific FDP that is recognized by most of the reagent antibodies used in the laboratory assessment of thrombosis [3]. Commercial D-dimer immunoassays are currently predicted to detect an epitope on the degradation products of factor XIIIa-cross-linked fibrin. Monoclonal antibodies employed should not detect fibrinogen degradation products (e.g. X, Y, D, E) on non-cross-linked FDP, but they predictably do detect only epitopes present in the factor XIIIa-cross-linked fragment D domain of fibrin [1,4]. Gaffney et al. found that antigenic determinants of D-dimer assays are a part of the polypeptides in the D-domain, which are conformationally reactive only after factor XIIIa and plasmin have modified the protein [10]. Notably, each monoclonal antibody has its own specificity toward FDP [13].

Preanalytical variables

According to ISO 15189:2012 Medical laboratories—Requirements for quality and competence (ISO, International Organization for Standardization), the ISO standard that is used for laboratory accreditation, the preanalytical phase is defined as “processes that start, in chronological order, from the clinician’s request and include the examination request, preparation and identification of the patient, collection of the primary sample(s), and the transport to and within the laboratory, and end when the analytical examination begins” [14].

Preanalytical phase in hemostasis laboratories

It is now clearly established that most errors encountered in the hemostasis laboratory are related to preanalytical activities [15–20]. Preanalytical errors have a frequency of 60–70%, a frequency that is much higher than that occurring in the analytical (e.g. 10–15%) and postanalytical phase (e.g. 15–20%) [20]. Preanalytical errors are related mainly to intensive manual activities [20,21].

During a 2-year follow-up period, Salvagno et al. studied all preanalytical errors detected in the local coagulation laboratory, and found that the most frequent preanalytical problems were related to samples not received in the laboratory (49.3%), hemolysis (19.5%), clotting (14.2%), and inadequate sample volume (13.7%) [22]. They also showed that preanalytical problems could be identified in up to 5.5% of all coagulation samples [22]. Another study performed by Grecu

et al. during a 1-year period revealed that clotted samples were the major source of preanalytical errors in their hematology laboratory (43.2%), whilst samples with inappropriate volume were less frequent [23]. Recently, Dikmen et al. performed a similar study during a 1-year follow-up and observed that clotted samples (35%) and inadequate volume (13%) were the major causes of sample rejection [24]. They found that the specimen rejection rate for coagulation tests was higher (13.3%) than all other tests (e.g. 3.2% for biochemistry tests, 9.8% for blood gases and 9.8% for urinalysis) [24].

The source of preanalytical variables impairing sample quality can be divided into three main categories: (i) sample collection (e.g. needle size, collection tubes), (ii) sample delivery to the laboratory (e.g. pneumatic tube system (PTS), temperature), and (iii) sample processing (e.g. centrifugation, hemolyzed samples). The storage and stability of samples, as well as the freeze-thaw effect, are also part of the preanalytical process [25].

Importantly, each preanalytical step is vulnerable to errors. Therefore, following preanalytical recommendations at each step of the process is essential for preserving sample integrity [25]. The impact of each of these preanalytical variables on D-dimer measurement in current hemostasis laboratories will be discussed.

Through a review of the literature of the effects of preanalytical variables on D-dimer, it appeared that statistical analysis was frequently used to assess a significant preanalytical change. The absence of significant bias is considered a robust indicator that a pre-analytical variable has not significantly impacted a particular analyte. However, a significant difference does not inherently correspond to clinical significance. Therefore, a clinical criterion is also recommended to accurately assess the effect of preanalytical variables on a particular analyte. Regarding D-dimer, a clinically acceptable cutoff of 10% has frequently been used to assess a significant preanalytical change (especially to assess the effect of interfering substances and for performing stability studies). Unfortunately, this 10% cutoff has not been derived from biological variation data (i.e. reference change values [26]) because such data are still lacking in the hemostasis field. Further validation of this empirical 10% cutoff and establishment of biological variation studies are hence needed [27].

Preanalytical variables affecting the D-dimer measurement

Sample collection

Butterfly devices and needle bore size

It is currently recommended to use straight needles with a diameter ranging from 19 to 22 gauge (G) [21].

Blood samples should be obtained with relatively non-traumatic venipuncture. Excess vein manipulation with the needle should be avoided to limit the risk of developing clots [25], which have been found to potentially impact D-dimer concentration [28]. The use of butterfly devices (small needle attached to flexible plastic wings and connected with a flexing tube) is usually discouraged because the passage of blood along the tubing might be a cause of enhanced shear stress, thus potentially triggering hemostasis activation, erythrocyte injury (i.e. hemolysis); they are also more expensive [21,29,30].

Interestingly, Lippi et al. found that the use of butterfly devices (21 G, 300 mm-long tubing) did not introduce a significant bias in D-dimer values measured with the Mini Vidas® Immunoanalyzer (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) compared to conventional straight needles (21 G) [31]. This observation implies that the potential activation of the hemostatic system occurring within the tubing of the butterfly device, regardless of its composition, may be negligible for the D-dimer measurement.

Lippi et al. also found a clinically negligible bias using butterfly devices with different needle bore sizes (21, 23, or 25 G), when D-dimer was again measured with the Mini Vidas® Immunoanalyzer [32]. Taken together, the use of butterfly devices, even with small size needles, seems to represent a viable option to standard straight needles [31,32]. However, straight needle venipunctures are preferable, especially when other coagulation tests are requested [33]. The use of butterfly devices may, therefore, be considered in particular individuals (geriatrics, oncology, pediatrics, or in emergency settings) [21,33]. When blood is collected using a winged collection system (or IV catheters), a discard tube is mandatory for removing air contained within the tubing, which may be associated with the collection of an inadequate volume of blood [34].

Tube material

Non-activating material (silicone-coated glass or polypropylene plastic) is preferred for hemostasis testing because this will prevent initiation of clotting due to spurious hemostasis activation in the blood collection tube [25].

Several studies were performed for comparing the use of different collection tube materials. Leroy-Matheron et al. found no significant differences in measured D-dimer values (Asserachrom® ELISA assay) using glass or polyethylene terephthalate (PET) plastic collection tubes (Vacutainer®, Becton Dickinson (BD)) [35]. Gosselin et al. also failed to find significant differences for D-dimer values (Advanced D-Dimer) when using plastic (Vacutainer®,

BD and Vacuette®, Greiner Bio-one (polypropylene)) and glass citrated collection tubes (3.2%) [36]. More recently, Yavas et al. compared three plastic citrate (3.2%) tubes (Vacutainer®, BD; Vacutainer® Plus Plastic, BD; and Vacuette®, Greiner Bio-one) with a standard glass tube (Vacutainer®, BD), and also failed to find significant differences [37]. Therefore, the quality of D-dimer measurement seems to be not substantially dependent on the type of collection tube.

Anticoagulant sample (or tube additive)

The use of collection tubes containing 3.2% (105–109 mmol/L) buffered sodium citrate anticoagulant is now recommended by the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and by the World Health Organization (WHO) for the vast majority of hemostasis tests [25,34]. A blood to anticoagulant ratio of 9/1 is recommended because the sodium citrate anticoagulant can be used only in a liquid form [25]. Failure to correctly fill the citrate anticoagulant tube will typically prolong clotting times (PT, APTT, and TT), and may also lead to underestimating D-dimer and fibrinogen [28]. Therefore, the sample should be checked for quality (e.g. clotting, underfilling, or overfilling) [4]. Blood should also flow freely into the tube and be promptly mixed within 30 s after phlebotomy (i.e. from 3 to 6 complete inversions), thus ensuring the complete distribution of anticoagulant activity [25]. Serum and heparinized/EDTA plasma samples cannot be accepted because these additives dramatically interfere with clot-based assays (e.g. PT, APTT, FV, FVIII) [25,28].

However, several D-dimer assays (including POC tests) allow the use of citrated, heparinized or EDTA plasma (Pathfast®, Tina-quant® (Roche, Switzerland)), AQT-90® (Radiometer, Denmark), Simplify® (Agen Inc, Australia)), whilst others recommend only citrate anticoagulated blood (e.g. Vidas®, BCS®, STA-Liatest® (Diagnostica Stago, Asnières, France), Immulite® (Siemens, USA)) [38]. Schutgens et al. observed a higher mean D-dimer concentration (Tina-quant® D-dimer) in heparin collection tubes (2510 µg/L), compared to citrate (2060 µg/L) albeit the difference did not achieve statistical significance [39]. The higher D-dimer concentration in heparin plasma is probably attributable to the introduction of a dilution factor in citrate-containing blood tubes. Although Vukovich et al. reported that heparinized and citrated samples yielded identical D-dimer values (D-dimer Gold®, Agen Biochemical) samples, they recommended using a correction factor of 0.84 to take into account the dilution of the citrate anticoagulant, a process that may be confusing in routine practice [40]. Local evaluation of other matrices should be validated

before they are used in clinical practice, especially when the manufacturer recommends using only citrated samples. Lippi et al. found only a modest bias of D-dimer values (Immulate[®] 2000 D-dimer) between lithium-heparin and sodium citrate blood tubes [41].

The main advantage of using other anticoagulants (e.g. heparin) is the possibility to measure other analytes (e.g. electrolytes, cardiac troponins). However, the dilution factor may be a confounding factor and may require setting specific algorithms for correcting data. Therefore, other anticoagulants should be locally validated or their use should be reserved for special circumstances; thus buffered sodium citrate (3.2%, or 105–109 mmol/L) remains the recommended sample matrix [33].

Notably, D-dimer was first measured in serum samples with preliminary removal of fibrinogen to avoid cross-reactivity with polyclonal antibodies [4]. However, false-positive results were frequently encountered in patients under anticoagulant treatment, whilst false negative values were also seen when FDPs were entrapped in the clot. The loss of fibrinopeptide A has also been associated with degradation of non-cross-linked FDP [4].

Tourniquet use

Tourniquets are conventionally used to temporarily obstruct the vein flow and thereby assist the phlebotomist to identify vein access. It is commonly recommended that the tourniquet should be removed as soon as the needle is in the vein or when the first tube starts to fill and that it should never remain in place for more than 1–2 min [21,25]. The most important drawbacks of prolonged tourniquet placement include hemoconcentration and clot formation, which may jeopardize the quality of coagulation testing [21,25,32]. More specifically, Lippi et al. observed that D-dimer values (Mini Vidas[®] Immunoanalyzer) were significantly increased, by 13.4%, when measured in samples collected after 3 min of venous stasis [32]. Lower differences were also observed after a 1-min stasis (mean increase of 7.9%) [32].

Sample delivery to the laboratory

Samples should be delivered to the laboratory at ambient temperature (15–22°C), in the shortest possible time (usually <1 h) after collection [34]. The stability of D-dimer will be discussed below. Blood samples have to be delivered in a vertical position and the cap should not be removed [21,25]. The transport of blood tubes in a vertical rather than a horizontal position limits the

extent of *in vitro* microparticle generation [21,42]. Although the presence of blood collection facilities close to the laboratory is the best option to limit pre-analytical variability, many hospitals deliver blood samples with a PTS [21]. PTS has the great advantage of reducing the turnaround time (TAT), but these systems need to be validated before use, because excessive acceleration/deceleration, radial gravity forces, vibration, and changes in air pressure may trigger platelet activation and hemolysis [21,43,44].

Schutgens et al. failed to find significant difference between D-dimer values (Tina-quant[®] D-dimer) measured in samples delivered by PTS (≈100 m long) compared to those carried by hand [39]. Wallin et al. also found no substantial difference in D-dimer values (MediRox[®] assay, Nyköping, Sweden) delivered to the laboratory by PTS (≈500 m long) compared to those directly collected in the laboratory [44]. Unlike these studies, Le Quellec et al. observed significant difference of D-dimer values (DDi-HS 500[®], HemosIL[®]) in samples conveyed by PTS (≈2000 m long) compared to those transported with a motor vehicle (mean difference of 7.4%) [43]. Nevertheless, a disagreement at the 500 µg/L D-dimer cutoff could be observed only in 1 out of the 39 samples (510 µg/L with PTS and 490 µg/L by motor vehicle) and the overall difference was still within the intra-assay imprecision of the D-dimer assay. Although the data in the literature seemingly is reassuring about the low impact of PTS on D-dimer test results, it is advisable that each laboratory assesses its local PTS because systems are heterogeneous in terms of length, internal diameter, maximal acceleration force, and speed [43].

Sampling processing

Prior to being analyzed, samples should be carefully checked for the presence of inappropriate additive, identification errors, insufficient volume (9/1 ratio not respected), and even for the presence of clots. Unsuitable samples should then be rejected and test results suppressed to preserve patient safety [21].

Centrifugation

Except for point of care (POC) whole blood D-dimer analyzers, samples are centrifuged at room temperature at 1500×g for at least 15 min, so that plasma can be reliably separated from the cellular components [34]. According to Bernard et al., however, no difference could be observed in D-dimer values (Vidas[®] assay) when samples were centrifuged at 4500×g for 2 min rather than at 1500×g for 15–20 min [45]. The use of a shorter centrifugation time will be indeed useful in

emergency settings to reduce the TAT. The samples can be kept at room temperature for up to 8 h and at 4 °C for up to 24 h (unspun citrated blood samples) before measurement of D-dimer [4,46,47]. Elf et al. centrifuged blood samples at 4 °C and measured D-dimer with two quantitative immunoassays (Innovance® and AxSYM® (Abbott, USA)) [48], although there was no evidence supporting cold centrifugation for D-dimer testing.

Interfering substances

The types of interferences occurring in the preanalytical phase of coagulation testing are typically classified into paraproteinemia, icterus, lipemia, and, the most studied, hemolysis [20].

In vitro hemolysis still represents one of the most frequent causes of preanalytical problems in clinical laboratories, with a prevalence ranging between 30–70% of all unsuitable specimens [22,49–52]. Causes of hemolyzed samples could result from patient's characteristics or diseases (e.g. hemolytic anemia, metabolic disorders, infectious agents, hemoglobin-based blood substitute), phlebotomy (e.g. needle G, tourniquet time, traumatic draw, no mixing or vigorous mixing of blood tubes), sample transport (e.g. PTS, time, emergency or intensive care units), processing (e.g. delay before centrifugation, specimen re-spun, time/temperature of transport), and storage (e.g. temperature and duration) [50,51]. The interference will also depend on the analytical method used (photometric, clotting, immunoassay). The CLSI guideline H21-A5, collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays, advises against analyzing samples with visible hemolysis because of possible bias in coagulation tests from release of pro-coagulant factors from injured cells [34].

Lippi et al. showed that a significant increase in D-dimer level (Vidas® assay) could be observed in samples containing a final whole blood lysate concentration of at least 2.7% obtained with a freeze-thaw cycle (–70 °C) [53]. However, a clinically significant variation (10%) was observed only above cell-free hemoglobin concentrations of 13.6 g/L (or final lysate concentration of ≈6.4%) [51,53]. Another study by the same authors evaluated the impact of mechanical hemolysis (syringe equipped with a fine needle (30 G, 0.3 × 8 mm)) on two different D-dimer assays (HemosIL AcuStar® (Werfen, USA) and HemosIL HS® (Werfen, USA)) [49]. The D-dimer concentration measured with the HemosIL HS® reached a clinically significant decrease (–5%) from a hemolysis index between 5.5–7.0 g/L of cell-free hemoglobin. Greater hemolysis (i.e. 11.5–15.0 g/L of cell-free

hemoglobin) was necessary to achieve the same level of D-dimer decrease (–5%) with the AcuStar D-dimer assay [49]. However, the bias never exceeded the clinically acceptable cutoff of 10%. D'Angelo et al. more recently reported a significant difference of D-dimer values with mild hemolysis (cell-free hemoglobin of 0.5 g/L) obtained by either heat-shock at –80 °C (+6.2%) or by mechanical injury (rotating blade homogenizer for 30 s) (+14.9%) when measured on a BCSxp® assay (Siemens Healthcare) [54].

The comparison of studies assessing hemolysis interference is challenging. First, different D-dimer assays with different reagent formulations were used. Secondly, different techniques to obtain hemolyzed specimens were used (freezing and thawing whole anticoagulated blood, mechanical lysis of whole anticoagulant blood by aspiration through a fine needle or by a rotating blade homogenizer). While spiking samples with hemolysate or pure hemoglobin solution is considered unsuitable (lysis of leukocytes and platelets is taken into account), mechanical hemolysis obtained with a syringe equipped with a fine needle is preferred (i.e. it more closely reproduces the breakdown of cells due to traumatic blood collection) to the freeze-thaw method, which also suffers from a lack of standardization across studies (e.g. different temperatures (–70 °C [53] or –80 °C [54]) and duration of freezing [51]. Thirdly, the use of a clinical cutoff derived from biologic variability studies should be preferred to the analytical bias assessed [51]. Fourth, the selection of blood samples may produce different results and conclusions; data generated in healthy volunteers may not necessarily be similar to that obtained in intensive care unit patients, or in those undergoing multiple therapies (namely, antiplatelet or anticoagulant drugs) [51].

The rejection of all hemolyzed samples is recommended by the CLSI. The majority of hemolyzed samples (±95%) from clinical laboratories are only mildly hemolyzed (cell-free hemoglobin 0.3–0.6 g/L) [49,50,55]. Thus, when the concentration of cell-free hemoglobin is below a non-interference limit (i.e. <3 g/L), D-dimer values may still be reliable and may be safely reported to the clinicians [49]. Notably, avoiding rejection of all hemolyzed specimens will reduce additional blood sampling and may shorten the clinical decision-making process, thereby favorably impacting staff workload, patient comfort, and costs [49,51].

The effect of lipemia, icterus, and paraproteinemia has been less widely discussed in the literature [51,56,57]. In an early report, Pittet et al. failed to find any impact of lipemia (triglycerides concentration of 9.7 g/L) and icterus (bilirubin concentration of 485 mg/L,

829.5 $\mu\text{mol/L}$) on the Vidas D-dimer assay [58]. More recently, La'ulu et al. found similar findings on the AxSYM D-dimer assay, with no clinical significant difference ($<10\%$ of deviation from the baseline) following addition of bilirubin (final concentration of 292 mg/L, 499.4 $\mu\text{mol/L}$) and triglycerides (final concentration of 41.6 g/L) [59].

The Innovance D-dimer assay on the Sysmex CA-7000 also appeared to be unaffected by bilirubin (both free and conjugated bilirubin up to 1000 mg/L, 1710.4 $\mu\text{mol/L}$) [60]. However, spurious D-dimer results were observed on the STA analyzer after adding high concentrations of free bilirubin (from 800 mg/L, 1368.3 $\mu\text{mol/L}$) [60]. According to Chen et al., D-dimer, as measured with the Sysmex CS-5100 analyzer, was also free from triglycerides and total bilirubin interferences [61]. Moreover, the HIL check was able to detect lipemic samples (triglycerides concentrations >4 g/L) on the CS-5100 D-dimer assay in three out of four samples [62]. The undetected sample had a very high concentration of triglycerides (9.43 g/L).

Regarding the paraproteinemia interference, Mugler et al. reported a case of a patient with Castleman disease associated with an elevated D-dimer level [57]. During investigation of this finding, no D-dimer band could be noticed on Western blot compared to D-dimer measured with the STAR coagulation instrument. The patient's Castleman disease-associated monoclonal gammopathy was identified to be the source of the false positive D-dimer result. Paraproteinemia interference was also hypothesized in another report published by Roller et al. and it could not be excluded from the reports of Wu et al. and Huang et al. [63–65].

Spurious D-dimer concentrations due to heterophilic antibodies have also been reported in the literature [56,66,67]. Potential interferences in D-dimer testing should always be suspected whenever clinical discrepancies arise. Heterophilic blocking reagents could be used to overcome the problem [56,57]. The comparison with another method to point out interferences represents also a good choice to search for interference [57,68].

Stability, storage, and freeze-thaw effects

It is currently recommended that samples should be maintained at room temperature (15–25 °C) for no more than 4 h before testing [21]. However, and as discussed below, several studies have shown that D-dimer may be stable for a longer period. This is of particular concern because clinicians frequently ask to add the

D-dimer analysis to samples already delivered from the emergency room.

Detailed information on D-dimer stability is shown in Table 1. With the exception of the publication of Schutgens et al., citrated specimens were used to assess the stability of this analyte [39]. The D-dimer stability was studied extensively in both plasma and whole blood. In brief, D-dimer is stable for at least 24 h (in plasma/whole blood) at room temperature (RT) or at 2–8 °C with many different D-dimer immunoassays. Only Böhm-Weigert et al. and Toulon et al. suggested, respectively a 6- and 8-h D-dimer plasma stability, but this was because they did not extend their analysis for longer periods [47,69]. Frozen samples may also be used when longer storage periods (i.e. months or years) are needed, especially for research purposes [69–72].

Several criteria are available to assess stability of analytes [73]. As discussed above, statistical analysis is frequently used, and the absence of significant bias is considered a robust indicator of stability. However, a significant difference does not inherently correspond to clinical significance [74]. Therefore, a clinical criterion is also recommended to accurately assess stability of a particular analyte. It has also been demonstrated that the use of different stability criteria may strongly impact the result of stability studies [73]. Therefore, the use of multiple criteria is encouraged. All studies published so far used multiple stability criteria except that performed by Betsou et al. [70]. The review of D-dimer stability studies showed that a clinical cutoff of 10% was most frequently used [69,71,72,75–78]. However, this 10% cutoff has not been derived from biological variation data. Further validation of this empirical 10% cutoff is needed, even though no discordance could be found in the statistical approach available in the literature. The analysis of discordance based on the cutoff used to rule out venous thromboembolism (VTE), as evaluated by Caliezi et al., Böhm-Weigert et al., and Toulon et al. [47,69,79], is also a criterion that seems reasonable.

The studies of Schutgens, Zürcher, and Gosselin also showed that the freeze-thaw procedure did not significantly affect D-dimer concentration measured with three different D-dimer assays [39,75,80]. Böhm-Weigert et al. evaluated the impact of four freeze-thaw cycles (-60 °C or less) and failed to find clinically significant changes of plasma D-dimer values (mean deviation always $<10\%$) [69].

In conclusion, while D-dimer is mainly used for emergency diagnoses and when rapid measurement is needed, stability information is required when samples are stored in central laboratories and when they are

Table 1. Stability of D-dimer.

Stability	Conditions	Anticoagulant	Plasma/whole blood	D-dimer assay	Subjects	Stability criteria	Reference
24 h	RT	Heparin	Plasma	Tina-quant [®] (Roche)	17 patients	Student t-test and regression equation	[39]
24 h	RT	Citrate	Plasma	Tina-quant [®] (Roche)	15 patients	Student t-test and regression equation	[39]
6 h	RT	Citrate	Plasma	Innovance [®] (Siemens)	40 patients	10% deviation from baseline, regression equation and discordance at the cutoff level of 0.5 mg/L FEU	[69]
24 h	RT	Citrate	Plasma	Innovance [®] (Siemens) ^a	80 patients	10% deviation from baseline, analysis of variance, regression equation and Pearson correlation coefficient	[78]
24 h	RT	Citrate	Whole blood	Vidas [®] (bioMérieux)	117 patients	Spearman correlation coefficient, regression equation and discordance at the cutoff level of 500 ng/mL FEU	[79]
24 h	RT	Citrate	Whole blood	Innovance [®] (Siemens)	44 patients	10–20% deviation from baseline, Student t-test, and regression equation	[76]
24 h	RT	Citrate	Whole blood	ACL-TOP [®] (Werfen)	26 patients	Wilcoxon's paired t-test, regression equation, and bias plot	[46]
52 h	RT	Citrate	Whole blood	Asserachrom [®] (Stago)	59 patients	Analysis of variance, 10% deviation from baseline	[75]
8 h	RT	Citrate	Whole blood	ACL-TOP [®] (Werfen)	144 patients	Analysis of variance, Student t-test or Wilcoxon signed rank test, Bland-Altman plot and discordance at the cutoff level of 0.5 ng/mL FEU	[47]
24 h	2–8 °C	Citrate	Plasma	Innovance [®] (Siemens)	40 patients	10% deviation from baseline, regression equation, and discordance at the cutoff level of 0.5 mg/L FEU	[69]
24 h	4 °C	Citrate	Plasma	Innovance [®] (Siemens) ^a	80 patients	10% deviation from baseline, analysis of variance, regression equation and Pearson correlation coefficient	[78]
24 h	4 °C	Citrate	Plasma	Vidas [®] (bioMérieux)	20 patients	Wilcoxon's paired t-test, 10% deviation from baseline	[77]
24 h	4 °C	Citrate	Whole blood	ACL-TOP [®] (Werfen)	26 patients	Wilcoxon's paired t-test, regression equation, and bias plot	[46]
24 months	–24 and –75 °C	Citrate	Plasma	STA-Liatest [®] (Stago)	Plasma pool (6 patients)	Statistical change ^b , 5–10% deviation from baseline	[72]
2 weeks	–20 °C	Citrate	Plasma	STA-Liatest [®] (Stago)	23 hV and 18 patients	Paired t-test, 10% deviation from baseline	[71]
36 months	–60 °C (or less)	Citrate	Plasma	Innovance [®] (Siemens)	40 patients	10% deviation from baseline, regression equation, and discordance at the cutoff level of 0.5 mg/L FEU	[69]
9 years	–80 °C	Citrate	Plasma	STA-Liatest [®] (Stago)	60 patients	Wilcoxon's paired t-test	[70]

RT: room temperature; FEU: fibrinogen equivalent units; hV: healthy volunteers.

^ausing the Sysmex[®] CA 7000 platform.^bspecific test not mentioned.

Table 2. Specific pre-analytical data regarding D-dimer testing.

Pre-analytical variables	General recommendations in hemostasis laboratories	Specific data regarding D-dimer
Sample collection		
Needle bore size	19–22 G	23–25 G also tolerated
Butterfly devices	Discouraged	Tolerated
Tube material	Non-activating material (silicone-coated glass or polypropylene plastic)	Glass or plastic
Anticoagulant sample	Sodium citrate 3.2% (105–109 mmol/L)	Sodium citrate or heparin*
Tourniquet use	Removed as soon as the needle is in the vein (max 1–2 min)	Longer tourniquet use (i.e. 3 min) not tolerated
Sample delivery to the laboratory	At RT (15–22 °C), in vertical position, usually <1 h	PTS tolerated
Sample processing		
Centrifugation	At RT, 1500×g for at least 15 min	Faster protocol allowed (at RT, 4500×g for 2 min)
Interfering substances	Do not analyze samples with hemolysis	Cell-free hemoglobin i.e. <3 g/L tolerated
Stability, storage and F/T effects	At RT (15–22 °C), no more than 4 h	At least 24 h at RT or at 2–8 °C or years at –60 to –80 °C
		No impact of F/T procedure

RT: gauge; RT: room temperature; PTS: pneumatic tube system; F/T: freezing/thawing.

*correction factor needed (dilution).

used in a research environment [33]. Table 2 summarizes specific pre-analytical data regarding D-dimer testing.

Analytical variables

D-dimer assays

The first generation of D-dimer assays, which were developed in the 1970s, was capable to detect both fibrinogen and FDP by means of polyclonal antibodies [2]. These immunoassays could be performed only in serum to avoid the cross-reactivity of fibrinogen present in high concentrations in plasma. However, false-positive results were encountered in patients taking anticoagulants, and false negative results were encountered in samples that developed clots and when degradation products absorbed into the clot.

The loss of fibrinopeptide A during serum preparation impairs detection of non-cross-linked FDP [4]. The measurement of FDP was initially performed using (among others) methods based on latex fixation and agglutination, hemagglutinin inhibition, staphylococcal clumping, immunoelectrophoretic, and immunodiffusion [3].

A significant gain of specificity and sensitivity was reached with the introduction of monoclonal antibodies targeting D-domains in the early 1980s [3]. These immunoassays allowed the specific targeting of D-dimer epitopes, which were lacking in both FDP and non-cross-linked fragments of fibrin [4,81]. The use of plasma was, therefore, possible because of minimal fibrinogen (or FDP) cross-reactivity. Since the first monoclonal antibody developed by Rylat et al. in 1983 (3B6), more than 20 monoclonal antibodies have been produced and used in laboratory practice [9,81]. First generation methods were represented mainly by qualitative latex agglutination immunoassays using anti-body-coated latex microparticles and needing visual

inspection of agglutination [1,3,4,82]. The development of automated second-generation latex agglutination immunoassays (or the latex-enhanced immunoturbidimetric assay) allowed quantitative measurement of D-dimer through recording aggregation rate in response to D-dimer [1,2]. Once D-dimer was added, latex microparticles agglutinated, thus preventing the light to pass through the solution. The increase of light absorbance measured with a photometer was directly proportional to the D-dimer concentration [3]. Latex-enhanced immunoturbidimetric assays are rapid and achieve comparable sensitivity to conventional enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) [3].

Microplate ELISA assays were employed before latex agglutination assays, mainly for research purposes [1]. In these assays, a capture antibody binds D-dimer antigen on a plate. After incubation, a labeled antibody is added to the well and binds the immobilized D-dimer antigen (sandwich assay) to promote a colorimetric reaction [1,2]. Although microplate ELISAs are very sensitive to D-dimer and have long been considered the reference method [1–3], they are manual, require technical skills, are time-consuming (i.e. around 2–4 h), and are plagued by a high degree of analytical imprecision [2,83].

In the mid-1990s, bioMérieux developed an ELISA-based assay with fluorescence end-point detection (enzyme-linked immunofluorescence assay (ELFA)) [3,58]. This assay displayed sensitivity and specificity similar to those of microplate ELISAs, with the great advantage of being automated, thus generating more precise results in a shorter time (30 min) [3,58]. The Vidas® assay is still considered the reference commercial quantitative immunoassay [84–86] and is the most clinically validated D-dimer measurement technique [38,48,85,87–89].

More recently, chemiluminescent enzyme immuno-metric assays that display similar sensitivity to ELISAs and latex-enhanced immunoturbidimetric assays have

been developed [3,41,84]. Magnetic particles coated with monoclonal antibodies specific to D-dimer are used; incubation of anti-D-dimer antibody labeled with isoluminol generates a chemiluminescent reaction that is directly proportional to the D-dimer concentration [3].

Utilization of POC D-dimer assays is especially attractive for general practitioners (GP) because quantitative D-dimer assays are not always readily available in rural areas, during weekends, or at home visits [90–92]. In such settings, the GP had to refer the patient to a central laboratory facility [91]. The main interest in POC D-dimer assays is the possibility to rapidly screen patients for thromboembolic disease, thus leading to a decrease in overcrowding in urgent care facilities [3,90,93,94]. The majority of POC tests use whole blood, are homogenous, use monoclonal antibodies and have a short TAT [3,90]. In hemagglutination assays (e.g. SimplyRED®), bivalent antibodies are specific to red blood cells and D-dimer. In the presence of D-dimer in the blood, red cell agglutination occurs and provides a qualitative result [3,4]. Detection based on immuno-chromatography (e.g. Clearview Simplify®), fluorescence (e.g. Vidas® mini analyzer, Triage®, Stratus CS®), and chemiluminescence (e.g. Pathfast®) also exist. A few semi-quantitative assays remain in use (e.g. Dade Dimertest®, NyoCard®) [3,95]. The recent review of Riley et al. compiled the different POC D-dimer assays available on the market [3]. Table 3 summarizes the main characteristics of D-dimer assays.

Inter-laboratory variation

Variability across assays

The fibrin assay comparison trial (FACT) study, published in 2001, evaluated 23 quantitative D-dimer assays (15 latex-enhanced immunoassays, 6 ELISAs, and 2 membrane-based immunoassays) [96]. The authors found that the mean values obtained in 39 samples varied from 630 µg/L to 13,350 µg/L (≈21-fold), with two assays displaying significant cross-reactivity toward fibrinogen degradation products. It was also found that ELISAs and latex-enhanced immunoassays were more reactive to low-molecular-weight cross-linked fibrin and high molecular weight fibrin, respectively [96]. Accordingly, the study of Meijer et al., based on 357 laboratories using the 7 frequently-used D-dimer immunoassays, found that some assays gave 20 times higher D-dimer concentrations compared to others [97]. Another study from 423 laboratories comparing D-dimer values also showed high variability in results close to the cutoff used for VTE exclusion [98]. In 2014, in a survey involving 3800 laboratories, the Coagulation

Table 3. Characteristics of D-dimer assays [2,3,41,84,91,165,174].

Type	ELISA	ELFA	Unenhanced latex agglutination assay	CLIA	Latex-enhanced immunoturbidimetric assay	POC assay
TAT	Quantitative	Quantitative	Qualitative/semi-quantitative	Quantitative	Quantitative	Qualitative/quantitative
Pros	2–4 h Considered as the gold standard, sensitivity, observer-independent	35–40 min Considered as reference method, most validated method, sensitivity, automation, wider linear range, automated, observer-independent	Rapid Rapid, inexpensive	25–40 min Sensitivity, rapid, automated, observer-independent	15 min Sensitivity, automated, rapid, observer-independent	2–20 min Readily available, fast, higher specificity, whole blood
Cons	Highly manual, technical skills, time-consuming, not optimal linear range, moderate specificity	Moderate specificity	Moderate sensitivity, manual, observer dependent	Lack clinical validation, moderate specificity	Moderate specificity	Sensitivity, not all FDA cleared, observer dependent, manual
Examples	Asserachrome® (Stago), Enzygnost® (Dade Behring)	Vidas® (bioMérieux)	Dimertest latex® (IL), Fibrinosticon® (bioMérieux), Dade Dimertest® (Siemens)	AcuStar® (Werfen), Immulite® (Siemens)	Tina-quant® (Roche), STA-Liatest® (Stago), HemosIL HS® (Werfen) Innovance® (Dade-Behring)	Simplified® (Agen), Clearview® (Agen), Simplify® (Agen)

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; ELFA: Enzyme-linked immunofluorescence assays; CLIA: Chemiluminescent enzyme immunoassay; POC: Point of care.

Resource Committee of the College of American Pathologists (CAP) found that the inter-method coefficient of variation (CV) was as high as 42% [99]. Based on four UKNEQAS reports (April 2017, July 2017, September 2017, and January 2018), the inter-method CVs (after the exclusion of outliers) were reported to be 33.4%, 38.2%, 41.8%, 30.9% and 18%, 19.3%, 17.7% and 19% for non-FEU and FEU units, respectively; these four surveys included between 736 and 752 laboratories.

Calibrators

The controlled lysis of fibrin clots is used mainly to obtain calibration materials [9]. Hence, manufacturers have to ensure that lysis is reproducible in order to maintain the same variety of size degradation products, because the sensitivity of the assay may change according to the relative amounts of high molecular weight fibrinogen (HMWF) or low molecular weight fibrinogen (LMWF) [9,96]. D-dimer assays may be calibrated with purified fibrin fragment D-dimer equivalents or according to the fibrinogen amount used to prepare the calibrator [9]. D-dimer units thus may vary according to the type of calibrator used, i.e. D-dimer units (DDU) or fibrinogen equivalent units (FEU) [9,96,100].

Standardization versus harmonization

The heterogeneity of fragments derived from plasmin digestion of cross-linked fibrin (from LMWF to HMWF) [9], the use of monoclonal antibodies with different specificities towards D-dimer epitopes [1,96,101,102], the lack of international certified internal controls or calibrators [103] and the use of different units and clinical cutoffs are the leading sources of the large inter-laboratory variability, thus making D-dimer assay standardization a challenging, if not impossible, target [9,13,99,101,102,104–108]. Because the requirements for D-dimer assay standardization cannot be met, less stringent harmonization procedures, based on the use of mathematical models, have been proposed to make results obtained with different assays more comparable [96,97,100,102].

The first attempt to achieve D-dimer assays harmonization was published in 1997 by Nieuwenhuizen et al. [102]. Different pools of patients with various diseases were prepared and tested with 5 different D-dimer assays (one microlatex and four microplate ELISA), and a "pool consensus value" (corresponding to the mean D-dimer result of each assay) was assigned to each pool. Results of each pool obtained from the individual assays were then divided by the corresponding "pool consensus value" and averaged. Samples used to

prepare pools were also measured to verify that this model could be broadly implemented. The squared regression coefficient values ranged from 0.7 to 0.92, which led the authors to conclude that the use of a conversion factor may be a feasible approach to harmonized data generated with different assays [102].

The second attempt was published by Dempfle et al. in 2001. Overall, 39 individual samples with 23 D-dimer assays (including microlatex-enhanced, membrane-based and ELISA assays) were tested [96]. For each assay, a conversion factor was calculated by using the median value for each sample measured with all assays, and for each assay, the median value obtained with all samples. The multiplication of individual sample assay values by the corresponding conversion factor was found to be effective to improve the correlations among most assays.

The third attempt was conducted by Meijer et al. in 2006 [97]. A plasma pool of 50 patients diluted with normal plasma was used to prepare five different samples that were then distributed in an external quality control survey to 502 participants using seven different D-dimer assays. For each D-dimer assay, the mean results of each sample were plotted against the amount of pool added (assay-specific regression line). The median results of the mean results obtained with each D-dimer assay were also plotted against the amount of pool added (reference regression line). Harmonized results could, therefore, be calculated from the measured result by using the intercept and the slope of both regression lines (assay-specific and reference). The authors showed that a significant decrease in between-assays variation was observed by introducing this model.

The fourth attempt was published by Jennings et al. in 2007 [100]. Three calibrators and two test samples were delivered to more than 500 laboratories that used 9 different D-dimer techniques and that participated in the UK NEQAS external quality survey. Individual laboratory results for calibrators were plotted against the median results obtained with all the D-dimer immunoassays. The individual regression line was used to convert data generated on the two test samples into harmonized results. This approach was effective in improving the between-center agreement after calibration, with significant improvement in inter-laboratory variability for the two samples (from 25.9% to 11.6% and from 22.4% to 7.7% for results reported as FEU; from 55.3% to 21.6% and from 40.8% to 11.6% for results reported as DDU).

Harmonization of D-dimer assays may be particularly useful for diagnosis and monitoring of disseminated intravascular coagulation (DIC), because the high inter-variability between D-dimer assays [96,98] may directly

impact the DIC score and lead to misclassifications. Harmonization of D-dimer results would provide better consistency and improve the calculation of DIC scores [9]. However, the inherent heterogeneity and the challenges of the harmonization efforts make the identification of a unique diagnostic cutoff even more difficult and clinically questionable, because false-negative results have an unfavorable impact on patient management [9].

Nevertheless, the above-mentioned approaches indicate that harmonization is feasible, and it should be considered on a larger scale [103]. Further validation of these models with more assay systems is needed to confirm whether such models may be generalized to all D-dimer immunoassays [9,97,100]. Recently, a call for harmonization was raised by the Fibrinolysis and DIC Standardization Subcommittees of the ISTH [103]. Utilization of a large number of samples from patients with various clinical conditions may be useful to produce a stable freeze-dried reference material containing high concentrations of D-dimer derived from both LMWF and HMWF [103]. A range of D-dimer values could be generated from this reference material, to obtain a reference regression line for D-dimer immunoassays. The use of monoclonal antibodies displaying high affinity to low and middle molecular weight FDP species combined with monoclonal antibodies targeting higher molecular weight forms may also represent a feasible alternative [101]. Continuing discussion among manufacturers, scientists, and clinicians is essential to achieve better harmonization.

Recommendations on the performance of D-dimer assays

Because of the heterogeneity of the different D-dimer immunoassays (i.e. format, antibodies) and the lack of standardization/harmonization, the analytical and clinical performances of the local method should always be evaluated before implementation in management strategies for VTE [109,110].

The cutoff value used to exclude VTE needs to be confirmed locally, using, as suggested by the British Committee for Standards in Haematology guidelines, a minimum of 200 subjects [1,111]. Several manufacturers also recommend local validation of cutoffs [1]. However, this approach may not be practical for all laboratories; thus the cutoff proposed by the manufacturer may be used [4], provided that reliable validation studies have been conducted elsewhere and that no significant batch-to-batch variability has been found [9]. Cut-offs have been clinically validated in prospective studies for a number of assays (e.g. Vidas[®], AxSYM[®],

STA-Liatest[®]). This may be a consideration when choosing a D-dimer assay [1,4,48,85,87,88,107,112]. Otherwise, comparison with validated assays is encouraged. Manufacturers should stay abreast of the recent literature regarding the use of their immunoassays and update their cutoffs when indicated [113].

A CAP survey showed that 488 laboratories out of 1506 in the USA were using cutoff values higher than those recommended in the literature or by the manufacturer [99]. A European survey also highlighted that 24% and 55% of participants used lower or higher cutoffs, respectively, than those recommended [9].

A recent Italian consensus document recommends the use of certified, quantitative immunoassays for testing the plasma of emergency department patients [33]. It was also recommended that D-dimer immunoassays should have an imprecision <10% close to the diagnostic cutoff and a measurement range and linearity of 50–5000 µg/L FEU. Importantly, D-dimer assays should not react with fibrinogen or FDP, and preferably should not react with fibrin and fibrinogen fragments released from proteolysis mediated by various enzymes [103].

Clinicians need to be aware of the performance characteristics of the D-dimer assay they are using because D-dimer comprises a mixture of degradation products of cross-linked fibrin with heterogeneous molecular weights [1,9,105]. Moreover, the laboratory should always use clinically validated cutoff values, because this diagnostic threshold plays a crucial role in clinical decision making [1].

Postanalytical variables

According to the ISO 15189:2012 standard, the postanalytical phase is defined as "processes following the examination including systematic review, formatting and interpretation, authorization for release, reporting and transmission of the results, and storage of samples of the examinations" [14].

Although it is now clearly established that most problems in the hemostasis laboratory emerge from the preanalytical phase (60–70%), [20] the postanalytical phase is still the cause of a large number of diagnostic errors (15–20%) that can jeopardize patient safety [105]. Here we discuss postanalytical issues that are specific to D-dimer measurement.

D-dimer units

Two units of D-dimer measurement are currently used in clinical laboratories: FEU and DDU. On the one hand, FEU compares the mass of D-dimer to that of

fibrinogen, and the calibrators are prepared from plasmin degradation of purified fibrinogen clotted in the presence of factor XIII. On the other hand, DDU determine the mass of the estimated weight of D-dimer, and the calibrators are composed of purified D-dimer [4]. FEU (340 kD) and DDU (195 kD) may be used interchangeably if multiplied by 2 as FEU is roughly two times the mass of one DDU [2–4,9,33]. Another difficulty arises from using as many as 7 different measure units (i.e. ng/mL, mg/L, $\mu\text{g/L}$, $\mu\text{g/mL}$, g/L, g/mL, and mg/dL) for reporting D-dimer results [3]. Furthermore, the same D-dimer assay is currently reported in different units [2,114,115]. Therefore, at least 14 combinations for D-dimer measurement coexist.

As recently studied by Olson and Lippi, the majority of clinical laboratories (59% and 60%, respectively) used FEU for D-dimer measurement, whilst the leading measure unit was mg/L, followed by ng/mL, in both surveys [99,105]. Among the measure units that can be adopted, " $\mu\text{g/L}$ " (or "ng/mL") is probably the unit that best approximates the *Système Internationale* (SI) and is also recommended by the Italian Consensus document [33,105]. Some laboratories (8% in the CAP survey) did not even know the type of measurement unit they were using [9,99,116].

The use of different units (FEU or DDU, as well as the different measure units) is challenging for clinicians, causes confusing and potentially leads to the misclassification or misdiagnosis of patients [3,4,105]. The fact that 33% of 1500 US laboratories changed their D-dimer units from those recommended by the manufacturer made the situation even more complicated [99]. These variations add additional confusion to diagnostic reasoning, especially when neighbor laboratories use other units [99]. Clinical laboratories should communicate any change in D-dimer measurement units to their stakeholders in a timely manner. Even more importantly, reaching a universal agreement on a uniform measure unit is a compelling need to achieve harmonization of D-dimer immunoassays [99,103].

Age-specific cutoffs

D-dimer values typically increase in parallel with aging, thus leading to a high proportion of elderly patients with D-dimer levels higher than the conventional cutoff set at $500 \mu\text{g/L}$ FEU [1,4,33,99,103,105,117,118]. The use of age-adjusted cutoffs (i.e. [age-adjusted cutoff, $\mu\text{g/L}$ FEU] = [age in years] $\times$ 10) is now universally recommended for reporting results of D-dimer testing (see below) [33,118–120]. Use of these cutoffs would enable a substantial increase in the positive predictive value

(PPV) without significantly impairing the negative predictive value (NPV), and ultimately improve the clinical usefulness of D-dimer measurement in elderly patients (i.e. aged 50 years or older) with low clinical probability [12,33,118–120]. The test most validated for this purpose is the Vidas[®] assay (bioMérieux) [120]. However, the age-adjusted strategy seems to be less useful with the STA-Liatest[®] assay [121]. The analysis of different populations with different immunoassays may explain, at least in part, such discordances. This emphasizes that the results obtained with specific D-dimer assays cannot be extrapolated from one test to another [121].

However, an international survey on the reporting of D-dimer test results showed that published recommendations on the use of age-adjusted cutoffs have not been broadly implemented (i.e. less than 10% of clinical laboratories have implemented this approach) [105].

Along with the 14 combinations of D-dimer units, the use of age-adjusted cutoffs further complicates clinical decision making – there are nearly 30 different possibilities for reporting D-dimer test results [105]. Worldwide efforts are needed to standardize D-dimer test result reporting, to pave the way for widespread implementation of age-adjusted cutoffs [106]. Specific cutoffs to be used for pregnant women and children have also been proposed [106,122,123]. However, as D-dimer increases physiologically throughout pregnancy, the identification of an accurate D-dimer diagnostic threshold will be challenging [124]. The Diagnosis of PE in Pregnancy (DiPEP) biomarker study recently showed that no biomarker has diagnostic efficiency for diagnosing VTE in pregnancy or in the puerperium [125].

Turnaround time

The TAT is a crucial aspect in D-dimer reporting because this test is mostly used in urgent clinical conditions. The Italian consensus document has recently set an overall TAT <1 h, which seems suitable for managing the vast majority of urgent test requests [33].

The use of D-dimer immunoassays characterized by a wide linearity range (i.e. up to $5000 \mu\text{g/L}$) without performing additional external dilutions, along with the use of faster and validated centrifugation processes, PTS, or reliable POC analyzers present valuable approaches to reduce the TAT [3,33,39,43–45,92,107]. Manual ELISAs do not meet the recommended TAT, whilst recent central laboratory D-dimer assays, with analytical process times ranging between 15–40 min, are more likely to fulfill the 1-h criterion (Table 3).

Notably, owing to a half-life of 6–8 h for D-dimer, repeating the test within this time interval has no clinical

basis [33]. In a European study, 81% of participants stated that they measure D-dimer 24 h per day [98].

Clinical applications

More than 30 years ago, D-dimer was found to be a reliable biomarker of both coagulation activation and fibrin digestion [8]. Since then, D-dimer has been used in several clinical conditions. Most widely, D-dimer is used for ruling out VTE in patients with low-medium clinical probability, where D-dimer is now considered the biochemical gold standard [1,4,33,98,126]. D-dimer testing is also useful for assessing the risk of recurrent thrombosis and for guiding anticoagulant therapy, for diagnosing and monitoring DIC, for excluding acute aortic dissection (AAD), and for predicting and managing thrombotic complications in patients with severe infections and sepsis [1,4,127]. Other applications have been studied (e.g. prognostication of peripheral artery disease, identification of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, screening of intracardiac thrombus, prediction of VTE in sleep apnea), but no clinical validation has so far been achieved for these conditions [4,128,129].

Below, we discuss the role of D-dimer for exclusion of VTE, for prediction of VTE recurrence, for prediction of thrombosis in medically hospitalized patients, and for diagnosis and monitoring of DIC.

We briefly present here some indications discussed in the literature, namely cerebral venous thrombosis (CVT), AAD, and acute mesenteric ischemia (AMI).

Some indications for measuring D-dimer

Cerebral venous thrombosis

According to the statement of the American Heart Association (AHA) and of the American Stroke Association (ASA) guidelines, a normal D-dimer level obtained with a sensitive assay may help to identify patients with a low probability of CVT. However, the class and level of evidence are low (Class IIb; Level of Evidence B) and the use of D-dimer is considered superfluous when the clinical suspicion of CVT is high [130]. Because of the variability of presentation, the diagnosis of CVT is rarely confirmed by neuroimaging investigations, which remains, however, the gold standard for the diagnosis of CVT [131]. Pretest clinical probability scores validated to assist clinician in the diagnosis of CVT are also lacking [131]. The meta-analysis of Dentali et al. (14 studies included; 1134 patients) found a mean sensitivity and specificity for D-dimer of 93.9% and 89.7%, respectively, in patients with suspected CVT. The risk of false-negative D-dimer results included longer duration of symptoms, limited sinus involvement and isolated headache [131].

Future prospective studies are needed to confirm these findings. The recent meta-analysis performed by Alons et al. (eight studies included; 636 patients) showed that D-dimer has a high NPV in low-risk patients with isolated headache for excluding CVT [132]. Low-risk patients were defined by normal neurological examination, normal standard head CT (computed tomography), and absence of risk factors such as puerperium and pregnancy. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for diagnosing CVT were 97.8%, 84.9%, 33.1%, and 99.8%, respectively [132]. Normal D-dimer levels may, therefore, reduce unnecessary neuroimaging investigations.

Acute aortic dissection

Symptoms of AAD typically include back and/or abdominal pain, acute onset of tearing chest, asymmetric blood pressure and widened mediastinum on chest x-ray [133]. However, in many patients, symptoms are nonspecific and a missed diagnosis may be fatal [133]. The diagnosis of AAD currently relies on imaging techniques (i.e. magnetic resonance imaging, echocardiography, contrast-enhanced CT) (Class I; Level of evidence B) [133,134]. The potential usefulness of D-dimer lies in the possibility to rule out AAD in patients with low clinical probability because D-dimer has been reported to be persistently elevated in AAD [4,133,135]. D-dimer testing is also rapid, economical, and more accessible than imaging investigations [136]. The meta-analysis of Cui et al. (five studies included; 743 subjects) found a sensitivity and specificity for the diagnostic of AAD of 94.5% and 69.1%, respectively [133]. Similar performances were obtained in the meta-analysis of Watanabe et al. (12 studies included; 2827 subjects; sensitivity and specificity of 95.2% and 60.4%, respectively) [137]. D-dimer levels can, therefore, be used to rule out AAD in patients with low likelihood of the disease [133,137]. According to the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and to the AHA guideline, D-dimer cannot be used to rule out the disease in high-risk patients and they do not recommend D-dimer screening for all patients being evaluated for aortic dissection (AD) [134]. The sensitivity and the failure rate of D-dimer in patients with AD detection risk score (ADD-RS) 0, ≤ 1 , and 1 (high risk of AD) were 100% and 0%, 98.7% and 0.8%, and 97.5% and 4.2%, respectively [138]. The ADD-RS allows standardized assessment of pretest probability for acute aortic syndromes [139]. The combined ADD-RS (0 or ≤ 1) with negative D-dimer was superior to D-dimer alone in AAD diagnosis [138,140,141]. However, the accuracy of D-dimer was found to be lower (4% failure rate) in patients at high risk (ADD-RS of 1); therefore D-dimer was not

acceptable to rule out a diagnosis of AD in such settings [141]. In conclusion, the absence of ADD risk markers combined with a negative D-dimer result argues strongly against the diagnosis of AD [138,141]. Integration of ADD-RS with D-dimer may be considered to standardize the diagnosis of AD [141].

Acute mesenteric ischemia

The interest in D-dimer in the diagnosis of AMI has also been acknowledged in the literature [142–145]. Four etiologies of AMI exist: arterial thrombosis (15–20%), venous thrombosis (5%), arterial embolism (50%), and non-occlusive mesenteric ischemia (20–30%) [146,147]. Failure to recognize AMI is responsible for a high mortality rate [147]. The sensitivity and specificity of spiral CT for the detection of AMI have been determined to be 93.3% and 95.9%, respectively [148]. According to the guideline of the European Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES), published in 2016, D-dimer does not discriminate patients with AMI from non-AMI patients [147]. Moreover, no correlation between serum D-dimer levels and the severity of AMI was observed [143]. However, the guideline cited only the paper of Chiu et al. (prospective study on 67 patients), which was published in 2009 [143,147]. In 2017, a meta-analysis performed by Sun et al. included more studies (12 studies; 1300 patients), eight of which concerned AMI. The four other studies dealt with acute strangulated intestinal obstruction, acute intestinal necrosis and mixed types of acute intestinal ischemia, which could be gathered into the term “acute intestinal ischemia”; the calculated sensitivity and specificity were 94% and 50%, respectively [149]. D-dimer measurement could hence be useful for identifying patients with AMI. Further validations of these results in large multi-center clinical studies are needed.

Exclusion of the diagnosis of venous thromboembolism

Although D-dimer levels are increased in almost all cases of acute VTE, any other condition that increases

fibrin production or breakdown may also generate increased D-dimer values [2]. These conditions, listed in Table 4, include infections, cancer, chronic inflammation, aging, pregnancy, recent surgery, and trauma. A large retrospective study of 1647 patients showed that the most common causes of positive D-dimer results were related to infections, followed by VTE, syncope, heart failure, trauma, and cancer [126]. This is of particular concern for hospitalized patients, because D-dimer may be increased for reasons other than VTE and DIC [1]. Brotman et al. found that only 22% of hospitalized patients had normal D-dimer levels [150]. Therefore, D-dimer testing should not be considered specific for VTE [1,2,4,33], and it should be used mainly to exclude VTE because low D-dimer values reflect the lack of significant (ongoing) activation of blood coagulation [1,151].

Epidemiology of VTE

VTE, including both DVT and PE, is a life-threatening condition, with an incidence ranging between 104 to 183 per 100,000 person-years in Europe [152]. The incidence rate is generally higher in men after 45 years, as well as in women in the childbearing years [152]. The prevalence of VTE has been estimated at 422 cases per 100,000 individuals with isolated DVT (69.9%), PE (23.7%) or both (6.4%) [117]. The frequency of VTE cases appears to be slightly higher in women than in men in the United States [117]. The incidence of VTE is also known to increase sharply with age [153].

Of note, during the last decades, the overall incidence of VTE decreased significantly [154]. The wider introduction of thromboprophylaxis in hospitalized patients may, at least in part, explain this result. Specifically, the incidence of isolated DVT also decreased while the incidence of isolated PE increased [154]. This discordance may be explained by the lack of major improvement in the accuracy of ultrasonographic diagnosis of DVT whereas improved resolution imaging has been used for the diagnosis of PE (i.e. multi-detector CT scan) [154].

Table 4. Causes of D-dimer elevation [1,126,127,164].

Acute respiratory distress syndrome	Disseminated intravascular coagulation	Pancreatitis
Advance age	Heart failure	Post transplantation complications
Alzheimer	HELLP syndrome	Pregnancy or puerperium
Aneurysm	Hemolysis (falciform anemia)	Recent surgery
Aortic dissection	Hemorrhage	Renal disease
Arthritis	Hospitalization	Severe chronic urticaria
Atrial fibrillation	Inflammatory bowel disease	Thrombolytic therapy
Burns	Ischemic cardiopathy	Trauma
Cancer	Liver disease	Venous or arterial thrombosis
Chronic inflammation	Localized or systemic Infection	
Disability	Neonatal period	

Several factors have been associated with an increased risk of VTE, including major surgery, hospitalization for acute medical illness (e.g. heart failure, diabetes or pneumonia), trauma/fracture, thrombophilia, obesity, active cancer, pregnancy or postpartum, extended periods of immobility, and oral contraceptives [152,153,155]. Overall, the survival after PE is predictably worse than after DVT alone. The survival rate for DVT at 3 months and 5 years is 91.9% and 72.7%, respectively, whilst for PE, it is 62.8% and 47.5%, respectively [152,156].

VTE is a major healthcare issue worldwide, with an estimated incidence of 3.0–3.3 cases per 100 hospitalizations per year and a rate of hospital readmission of 5–14% [152,157–159]. Compared to hospitalized controls, adjusted mean predicted costs were 1.5–2.5 times higher for patient with VTE. Cost differences were greatest within the first 3 months [160,161]. The total annual health care cost for VTE in 2007 ranged from \$7594 to \$16,644 per patient in the US [158]. The VTE-attributable cost has been estimated to be up to \$10 billion [162]. It has also been estimated that the number of cases of VTE among adults will at least double by 2050 (0.95 million in 2006 to 1.82 million predicted in 2050) [117].

D-dimer assay performance

According to the US Food and Drug Administration (FDA), the specifications for sensitivity and NPV of a D-dimer assay applied to rule out VTE should be $\geq 95\%$ (with lower limit of CI $\geq 90\%$) and $\geq 97\%$ (with lower limit of CI $\geq 95\%$), respectively [163]. The CLSI provides slightly more stringent recommendations for sensitivity and NPV, entailing $\geq 97\%$ (with lower limit of CI $\geq 90\%$) and $\geq 98\%$ (with lower limit of CI $\geq 95\%$), respectively [163]. Based on these requirements, D-dimer assays can be classified into two main categories: (1) those with high sensitivity ($>95\%$) and low specificity ($<40\%$), and (2) those with moderate sensitivity (80–94%) and high specificity (up to 70%) [164]. Quantitative laboratory assays are more likely to have a higher NPV compared to semi-quantitative and qualitative assays [3]. The meta-analysis published by Di Nisio et al., which included 113 studies, showed that ELFAs (e.g. Vidas[®], Stratus DS[®] (Siemens, USA), AxSYM[®]), microplate ELISAs (e.g. Asserachrom[®], Enzygnost[®]), and latex quantitative immunoassays (second generation of latex-based assays [2]) (e.g. Tina-quant[®], STA-Liatest[®]) had higher sensitivity (median, $\geq 95\%$) but lower specificity (median, $\pm 50\%$) [165]. They also found that whole blood agglutination, latex semi-quantitative or qualitative assays had low sensitivity (median, 84%) and high specificity

(median, 76%) [165]. These results were also confirmed in the meta-analysis of Stein et al., which included 78 studies [151]. Similarly, Roy et al. found that ELFA assays exhibit the highest exclusion value (the lowest negative likelihood ratio, see below) and whole blood agglutination assays, the lowest [166]. The specificity of whole blood POC D-dimer assays is overall higher than central laboratory D-dimer assays (71% and 69% for DVT and PE, respectively), meaning that the number of patients in whom VTE could be excluded increases [91]. However, the sensitivity is lower (83% and 87% for DVT and PE, respectively) as compared to central laboratory D-dimer assays [165]. More recent studies also found optimal diagnostic performance for current laboratory D-dimer immunoassays (e.g. STA-Liatest[®], HemosIL HS 500[®], HemosIL AcuStar[®], Innovance[®] (Siemens, USA), Tina-Quant[®]) [38,48,84,112,114,167,168]. Not all POC D-dimer assays are appropriate to be used to exclude VTE [107]. Some POC assays have been approved only as an aid to diagnosis and still require additional tests to rule-out VTE reliably [107]. It is also important to know if the FDA has cleared the assay for exclusion of VTE [107]. Up to now, few POC D-dimer assays meet the performance characteristics recommended by CLSI [95,107]. Quantitative POC assays have been found to be more reliable than qualitative POC assays, especially in patients with low pretest probability of VTE [91,107,169]. Taken together, GPs should weigh the benefit of rapid POC D-dimer assay results over the drawback of overall lower performance [91].

Notably, the NPV is directly influenced by the prevalence of a disease [38]. For example, the prevalence of DVT ranges between 10–50% [38]. An accurate interpretation of D-dimer immunoassay performance is hence needed. The negative likelihood ratio may be the most accurate criterion to assess the diagnostic performance of a D-dimer test [170,171]. The negative likelihood ratio represents the extent of change in the odds or the probability of the disease after a test result [172]. The number needed to test (NNT) index, or the number of patients in whom D-dimer must be measured to rule out one VTE, may also be used to compare the diagnostic yield of commercial D-dimer immunoassays [168,173,174].

Clinical prediction rules (CPR)

It has been demonstrated extensively that assessment by means of a clinical score should be combined with D-dimer testing to improve the diagnostic specificity of the D-dimer result and enhance the diagnostic accuracy [2,4,33,120,153,175]. The aim of clinical probability assessment is to deal with the prevalence dependence

Table 5. Clinical prediction rules for PE (adapted from Righini et al. [174]).

Wells score		Geneva score		Revised Geneva score	
Items	Score	Items	Score	Items	Score
Previous PE or DVT	1.5	Previous PE or DVT	2	Age >65	1
Heart Rate >100	1.5	Heart Rate >100	1	Previous PE or DVT	3
Recent surgery or immobilization	1.5	Recent Surgery	3	Surgery or fracture within 1 month	2
Clinical signs of DVT	3	Age		Active malignancy	2
Alternative diagnosis less likely than PE	3	60–79	1	Unilateral lower limb pain	3
Hemoptysis	1	≥80	2	Hemoptysis	2
Cancer	1	Arterial blood gases		Heart rate	
		CO ₂ (kPa)		75–94	3
		<4.8	2	≥95	5
		4.8–5.19	1	Pain on lower limb deep vein palpation and unilateral edema	4
		O ₂ (kPa)			
		<6.5	4		
		6.5–7.99	3		
		8–9.49	2		
		9.5–10.99	1		
		Chest X-ray			
		Atelectasis	1		
		Elevated hemidiaphragm	1		
Clinical probability	Clinical probability	Clinical probability			
Low	<2	Low	0–4	Low	0–3
Intermediate	2–6	Intermediate	5–8	Intermediate	4–10
High	>6	High	≥9	High	≥11
Dichotomized					
PE unlikely	≤4				
PE likely	>4				

for accurate interpretation of diagnostic tests of D-dimer assays by identifying subgroups of patients according to different levels of VTE prevalence: low (<10%), moderate (around 30%), high (>50%), or "unlikely" ($\pm 10\%$) and "likely" ($\pm 35\%$) [155]. There are additional aspects that support the use of D-dimer in combination with CPR, such as the fact that some patients with thrombosis may present a false-negative D-dimer concentration due to a hypofibrinolytic state, small thrombi (i.e. distal DVT or isolated subsegmental PE), anticoagulant therapy or D-dimer testing performed too early or too late after the thrombosis [1,2,4,33,48].

CPR have been derived from clinical studies and include a number of signs, symptoms, and risk factors of VTE [2]. The use of two-level scores is typically preferred, because it is straightforward and because three-level scores depend on the sensitivity of the D-dimer assay (which is rarely known by the clinicians) [153,175]. The Well's and Geneva scores (modified or not) are the two CPRs mainly used for PE, whilst the Well's score is especially used for DVT [155,169,174,176]. These scores for PE are shown in Table 5. The diagnostic performances of these CPR were found to be almost comparable [119,177–179]. Other CPR have also been validated and may be used routinely (e.g. Empiric, Charlotte or Simplified Geneva) [1,177,180]. A good CPR should not contain subjective variables, and it should be accurate, reproducible, easy to remember, and offer a standardized approach compared to clinical assessment (especially for

inexperienced physicians) [1,155]. However, pretest probability calculation may still be subjective [181,182]. These algorithms are considered clinically validated when the number of thromboembolic event after 3 months is as high as 1–2% compared to a gold standard test (pulmonary angiography for PE and venography for DVT) [183].

Different algorithms combining CPR and D-dimer measurement have been proposed and endorsed by international guidelines [33,155,164,184]. A "low" or "unlikely" probability is generally followed by D-dimer testing. VTE can be ruled out when D-dimer values are below the method-specific cutoff. In these conditions, the use of time-consuming, expensive and less safe (i.e. due to radiation exposure and/or injection of contrast products) tests would be unnecessary [2]. However, when the clinical probability is "high or likely" or "moderate/high", D-dimer testing is not useful and radiologic imaging should be used [2,185]. A positive D-dimer test result may also trigger imaging tests [2]. For DVT, this would entail ultrasonography [183] or Doppler flow studies [183]. For PE, the most used techniques include CT pulmonary angiogram (CTPA) [183] or contrast-enhanced or unenhanced magnetic resonance imaging, especially when CTPA is unadvisable [183]. Some studies based on specific algorithms concluded that a negative D-dimer result in patients with a "moderate" score could also safely rule out a VTE episode, thus enhancing the usefulness of D-dimer testing and decreasing the use of imaging testing [155,180]. Several other studies, including a meta-analysis of 1660

patients, showed that a normal D-dimer concentration along with a low CPR score had a NPV of up to 95% [3,116,119,186].

However, in current practice, such clinical algorithms are not always followed [181,182]. In a recent survey that included 487 clinicians from six countries, only 70.3% used pretest probability scores, and 10% excluded or confirmed DVT based only on D-dimer test results. Moreover, a significant number of clinicians still order D-dimer testing in patients with a high probability of VTE, whilst others order imaging testing in cases of low pretest probability. This waste of resources may lead to a negative impact on health care resources [181,182]. Moreover, in a large study that included 117 centers and 1529 patients with suspected PE, the diagnostic management was inappropriate in 662 patients (43%): in 36 of 429 (8%) patients with confirmed PE and in 626 of 110 (57%) patients in whom PE was ruled out [187]. One of the independent risk factors for inappropriate management was the lack of written algorithms that included a clinical probability score. Major efforts are hence needed to harmonize the use of the different CPR algorithms.

A recent prospective study based on 808 patients found that a low D-dimer level ($<750 \mu\text{g/L}$ FEU) measured with the MDA D-dimer assay (quantitative latex agglutination assay, bioMérieux) could be used alone for ruling out PE, without the need of a CPR score [188]. The theoretical advantage of limiting the use of CPR is a decrease in the cost attributable to imaging techniques (e.g. CTPA and ventilation-perfusion lung scanning) and prevention of radiation exposure [188]. However, the MDA assay is no longer being marketed. Moreover, the number of patients with a high pretest probability was quite low in that study [188]. On the other hand, D-dimer testing has limited clinical value in patients with a high CPR score in whom the prevalence of VTE is high (i.e. low NPV) [164]. Additional studies with other D-dimer assays are needed to confirm these findings. Nevertheless, the use of a D-dimer assay as a stand-alone test has not been widely endorsed by most guidelines and consensus documents [1,2,4,33,38,127,164,175,183,189]. This is understandable because the high percentage of deaths in the untreated patients is the major risk of underdiagnosing VTE [183,185].

Age-adjusted cutoff

As earlier discussed, D-dimer values tend to increase with age, thus leading to a greater proportion of older patients ($\approx 60\%$) with D-dimer values higher than the conventional cutoff of $500 \mu\text{g/L}$ FEU [1,4,33,105,117,118,190]. The specificity of D-dimer for VTE in elderly patients (0–18%,

≥ 80 years) is lower compared to younger patients (49–67%, <50 years). Elderly patients are therefore less likely to have negative D-dimer results when VTE is absent [12,118], and a high number of these patients with a low clinical score may undergo unnecessary imaging testing because of high D-dimer values [118]. This is because consolidated evidence shows that VTE prevalence increases with age [12,119,152,174].

Age-adjusted cutoffs have subsequently been validated and recommended because their application increases diagnostic specificity without significantly impairing the NPV [33,119,173,191–193]. The calculation of the age-adjusted cutoff is based on the following equation: "age-adjusted cutoff, $\mu\text{g/L}$ FEU = age in years $\times 10$ [119]". Thus, the age-adjusted cutoff of a 70-year-old patient is $700 \mu\text{g/L}$ FEU (rather than $500 \mu\text{g/L}$ FEU). The multiplication factor of "10" has been slightly rounded to facilitate practicability and clinical usefulness [119].

The ADJUST-PE study, which included over 3000 patients, prospectively demonstrated that the combination of age-adjusted cutoff and a clinical score (Wells or Revised Geneva score) was associated with a higher proportion of patients in whom PE could be safely ruled out without additional CTPA [120,194]. Many other studies have demonstrated that the number of patients in whom VTE could be ruled out increased remarkably after applying age-adjusted cutoffs, and this approach has also been found to be cost-effective because a lower number of patients with low clinical score will need to undergo expensive imaging tests [120,168,174,183,194].

A recent meta-analysis evaluated the clinical effectiveness of age-adjusted cutoffs in 12497 older patients and concluded that the sensitivity was $>97\%$ in all age categories [118]. The gain in specificity (up to 23% better specificity compared to a fixed cutoff) was especially favorable for patients aged 75 years or older [118,120]. This strategy has been validated for both PE and DVT with many commercial D-dimer immunoassays [38,119,120,168,191]. Specifically, Oude Elferink et al. found that the NPV of 9 D-dimer immunoassays was always $>97\%$ [38]. Another study found a NPV $>99\%$ in using five different D-dimer immunoassays [168].

More recently, Farm et al. reported that 4 D-dimer assays display sensitivity $>95\%$ and NPV $>97\%$, whilst only one method (MediRox[®], Sweden) displayed slightly lower sensitivity (94%) [191]. Although age-adjusted cutoffs seem straightforward in most cases, caution should be used with non- or insufficiently validated D-dimer immunoassays [106]. More recently, the use of age-adjusted cutoffs for ruling out PE has also been endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) [184].

Interestingly, a recent study demonstrated that age-adjusted cutoffs may also be useful in younger patients. Prochaska et al. [192] performed a clinical study that included 500 patients with suspected DVT, and reported that a D-dimer cutoff of 500 µg/L FEU had lower sensitivity in patients <60 years (76.1%) compared to older patients (92.9%). A lower sensitivity was found especially in women, and in patients with unprovoked DVT, with low thrombotic burden, and with distal DVT [192]. However, the use of a lower cutoff in younger patients (250 µg/L FEU) was effective in increasing the sensitivity of this test remarkably, up to 92.4%. Nevertheless, further studies will be needed to confirm the results of this preliminary observational study.

Clinical probability-adjusted cutoffs

The use of clinical probability-adjusted cutoffs has also been proposed [2,195–197]. Linkins et al. used a low (200 µg/L FEU), an intermediate or “conventional” (500 µg/L FEU) and a high (2000 µg/L FEU) D-dimer cutoff (MDA D-dimer assay) for high, moderate, and low pretest probability patients, respectively [196]. Overall, 571 patients were studied retrospectively. Although the authors failed to find different sensitivities and NPVs across the groups for diagnosing VTE, the use of clinical probability-adjusted cutoffs increased the D-dimer test specificity compared to the conventional approach (i.e. 44.7% versus 60.4%) [196]. Another study published by Kabrhel et al. in 7940 patients with suspected PE and based on six different D-dimer assays reported similar data [195]. The use of higher (conventional $\times 2$), conventional (identical), and lower (conventional/2) cutoffs for low, intermediate, and high pretest probability patients displayed a higher specificity (75% versus 58%) and a similar NPV (99.1% versus 99.5%) [195]. Kline et al. also suggested using a higher D-dimer cutoff (1000 µg/L instead of 500 µg/L) in younger patients (i.e. aged <50 years) with a low clinical score for PE (clinical probability-adjusted strategy). The authors found a significant decrease in the need for performing unnecessary pulmonary angiograms but also observed a slight decrease in diagnosis of isolated subsegmental PE [198]. Likewise, Linkins et al. reported that modifying D-dimer cutoffs according to the clinical pretest probability of DVT (<500 µg/L and <1000 µg/L for moderate and low pretest probability, respectively) may be associated with a reduced need to perform ultrasonography, without impairing the NPV of the test [185].

Recently, van der Hulle et al. prospectively validated a diagnostic algorithm incorporating the YEARS clinical decision rule (CDR) (clinical signs of DVT, hemoptysis,

PE as the most likely diagnosis) and various D-dimer cutoffs in 3465 patients with suspected PE. Among the 2946 (85%) patients in whom PE was ruled out (no YEARS CDR and D-dimer <1000 µg/L or at least one YEARS CDR and D-dimer <500 µg/L), the rate of VTE during a 3-month follow-up period was only 0.61% (95% CI: 0.36%–0.96%) [180]. Furthermore, a 14% decrease in CTPA was observed [180]. Based on this latter study, van der Pol et al. found that the age-adjusted cutoff added no value to the YEARS algorithm [199].

Takach Lapner et al. recently compared both the age-adjusted and the clinical probability-adjusted strategies [197]. For that purpose, 1649 patients with low or moderate clinical probability after assessment for a first VTE event were studied retrospectively. The authors found that the NPV was similar in both groups (99.7% versus 99.6%), but also observed a significantly higher rate of negative D-dimer test results (STA-Liatest®) in the clinical probability-adjusted strategy compared to the age-adjusted strategy (56.1% versus 50.9%) [197]. According to these recent findings, it can be concluded that the clinical probability-adjusted cutoffs may be more efficient than the age-adjusted cutoffs for limiting the number of imaging tests. However, this conclusion needs to be supported by further prospective studies using different D-dimer immunoassays.

VTE diagnosis in specific populations

In patients with recent surgery, D-dimers are usually increased and the diagnosis of VTE is hence challenging. No CPR is validated and only the global clinical judgment of the clinician can be used to assess CPR [200]. However, clinical judgment is criticized for its lack of standardization and the difficulty in teaching. Therefore, clinicians perform imaging whenever VTE is suspected. Nevertheless, Penaloza et al. developed a score composed of 9 variables to assess the usefulness of D-dimer measurement, using data from 4537 patients that had high sensitive D-dimer testing (Vidas® for 2079 patients, STA-Liatest® for 1783 patients, and MDA® for 675 patients) [201]. These 9 variables were independently associated with a risk of false positive D-dimer value (sex female: +1, age 65–84 years: +4, age ≥ 85 years: +8, heart rate ≥ 95 /min: +1, pulse oxygen saturation <95%: +2, temperature ≥ 38.5 °C: +3, personal history of VTE: +1, surgery under general anesthesia within 4 weeks: +2, active malignancy: +3, pregnancy or postpartum within 4 weeks: +4). In patients with non-high CPR and a relevance score ≤ 8 , at least 10% had a quantitative D-dimer assay below 500 µg/L, meaning that, in patients with recent surgery, D-dimer measurement may still be useful, at least if

they have no other risk factors for false positive results. Indeed, a negative D-dimer result keeps its sensitivity and NPV [200].

Similarly, D-dimer levels increased physiologically in pregnancy and in the postpartum period. In a study that included 1343 pregnant women with D-dimer measurements using a turbidimetric method (STA-Liatest®), the rate of D-dimer test results below the usual cutoff (500 µg/L) in healthy pregnant women was 85%, 29% and 4.1% during the first, the second and the third trimesters, respectively [202]. Similar results were observed with other assays (MDA® and HemosIL HS assay®) [203,204]. In the post-partum period, D-dimer returns to normal levels around the 6th week. In case of suspicion of PE, because imaging tests may expose the mother and the fetus to radiation, the ability to rule-out PE with non-radiologic tests is crucial [107]. To improve the usefulness of D-dimer results, specific cutoffs have been proposed, but not yet validated, in a large prospective study [124]. However, once again, a negative D-dimer result keeps its sensitivity and NPV [107]. Two large studies are currently ongoing on this topic and may give important information on the best algorithm to exclude VTE in pregnant women [205]. Currently and in order to avoid imaging tests, D-dimer measurement is still recommended in pregnant women with suspicion of VTE and a non-high CPR, at least in the suspicion of PE [206].

In patients known to have cancer, the relevance of D-dimer in the diagnosis of VTE is decreased [107]. The prevalence of VTE is increased (up to 20% of cancer patients develop VTE) and the NPV is therefore reduced [107,207]. A large meta-analysis of 10002 patients showed that the prevalence of both a low Wells score and a negative D-dimer value among patients with cancer was only 9% [208]. It has also been shown that 88–94% of patients with malignancy require additional tests to rule out VTE [209]. However, the D-dimer measurement as included in a score may be useful to identify cancer patients at low or high risk of VTE [210].

The exclusion of VTE in patients with renal disease is also challenging, given that D-dimer fragments are eliminated mainly by renal clearance and reticuloendothelial system catabolism [11]. Accordingly, Robert-Ebadi et al. showed that D-dimer concentrations increased according to renal status, and the proportion of negative D-dimer results decreased from 46% to 11% with normal (≥ 90 mL/min) and moderate renal failure (30–59 mL/min), respectively [211]. In addition, Lindner et al. showed that 100% of patients with low eGFR (< 30 mL/min; $n = 29$) had a positive D-dimer value [212]. The specificity will therefore proportionally

decrease according to the renal failure status [212,213]. The possibility of using renal function-adjusted cutoffs should be verified in dedicated studies [212].

Prediction of recurrence of VTE

The risk of recurrence during a 1-year follow up after a first VTE episode is higher in men (9.5%) than in women (5.3%), and tends also to increase over time (9.1% and 19.7%, for men and women after 3 years, respectively) [214]. Interestingly, a high D-dimer value has been associated with increased risk of recurrent VTE [127]. It has hence been suggested that the duration of anticoagulant therapy in VTE patients may be combined with results of D-dimer testing [1,215]. In the PROLONG study, the D-dimer value was increased 1 month after cessation of vitamin K antagonist (VKA) in 608 VTE anticoagulated patients who were treated for at least 3 months [215]. Patients with normal D-dimer values measured with the Clearview Simplify® D-dimer assay (whole blood qualitative assay) did not resume anticoagulation, whilst those with abnormal D-dimer values were randomly assigned to receive or not receive a new anticoagulant therapy. An abnormal D-dimer concentration was observed in $\approx 37\%$ of patients. Among these, a new VTE episode occurred in 15% of patients who stopped VKA, whilst VTE events occurred only in 2.9% of those receiving VKA therapy (adjusted hazard ratio [HR] 4.26; 95% CI 1.23–14.6; $p = .02$). Legnani et al. reanalyzed the data of the PROLONG study to assess D-dimer cutoff values for several quantitative assays (Vidas®, Innovance®, HemosIL®, and STA-Liatest®) [216]. Based on this post-hoc analysis, they determine age-specific cutoffs and identified a higher threshold in older patients (i.e. aged 70 years or older) [216]. The use of a strategy based on method-specific cutoff values, adjusted for age and gender, is therefore advisable for more accurate prediction of VTE recurrence [217,218]. The use of quantitative methods rather than qualitative tests results (i.e., positive or negative) may be more suitable to achieve this goal [216–218]. The meta-analysis of Douketis et al., which included 1818 patients from seven prospective studies, found that the D-dimer value was a significant predictor of VTE (HR 2.59; 95% CI 1.90–3.52; $p < .001$) [214]. Overall, a D-dimer value higher than the diagnostic cutoff after 3-months of anticoagulant therapy in patients with a first unprovoked VTE event was associated with double the risk of recurrence compared to patients with lower D-dimer values [2,219]. The risk of VTE recurrence was similar among young and elderly patients. More recently, Nagler et al. showed that increased D-dimer values

(Vidas® and Innovance®) observed after discontinuing anticoagulant therapy after 1 month (HR 3.3; 95% CI 1.8–6.1), male sex (HR 2.8; 95% CI 1.5–5.1), and use of oral contraceptives (HR 0.1; 95% CI 0.0–0.9), were significant predictors of recurrent DVT in 479 patients diagnosed with proximal DVT [220]. These authors also found that high factor VIII values (HR 2.2; 95% CI 1.2–4.0) could be predictors of recurrent DVT [220]. The distinction between provoked and unprovoked VTE is also important. Patients with provoked VTE (after surgery, lower limb trauma, and orthopedic immobilization or hospitalization for an acute medical illness) have a very low risk of recurrence as compared to patients with unprovoked VTE who have a higher risk of recurrence at two years ($\pm 20\%$) [221].

Several models have been developed to predict the risk of recurrence of unprovoked VTE. In the real-life study of Tosetto et al., performed with different D-dimer assays in nine centers, an increased D-dimer value after stopping anticoagulation (cutoff 500 $\mu\text{g/L}$ with a quantitative assay or “positive” with a qualitative assay), a younger age (<50 years), male sex, and VTE not associated with hormonal therapy in women were identified as the best predictors of VTE recurrence (area under the curve, 0.71) [222]. The diagnostic performance of a model including all these variables had a higher diagnostic efficiency compared to D-dimer testing alone (area under the curve 0.61; $p < .001$). This score may hence be useful to assess whether the anticoagulant treatment should be discontinued or resumed after the usual 3-month period. The DASH score has been retrospectively validated in a recent independent cohort study, but the score appeared to perform better in younger subjects (<65 years old) [223]. To our knowledge, the DASH score has not been validated in an interventional prospective study. Additional algorithms, such as the Vienna and HERDOO2 prediction models, have also been developed [224]. The Vienna prediction model included D-dimer (Asserachrom assay®), sex, and site of index event [224,225]. It has been validated in external populations but, again, not in an interventional study [226]. Conversely, the HERDOO2 model has been recently validated in an interventional study that included 3155 patients from several countries [227]. This model included D-dimer (measured with Vidas® assay; cutoff, 250 $\mu\text{g/L}$), age, body mass index (BMI), and post-thrombotic signs [224,228]. In line with these findings, the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis recommends that D-dimer testing should be performed in all patients with clinical suspicion of recurrent VTE

[229]. However, caution has to be used when translating these findings to other D-dimer immunoassays. Moreover, controversy remains about the most appropriate timing of D-dimer monitoring during or after discontinuing anticoagulation. Finally, the accurate definition of “positive” or “negative” D-dimer (i.e. precise cutoff) is still an unmet requirement [2,214].

Prediction of risk of VTE in hospitalized patients

Recently, a baseline D-dimer level measured in 7441 hospitalized patients was found to be independently associated with symptomatic VTE during a period of ~ 3 months (adjusted HR 2.22; 95% CI 1.38–1.58; $p < .001$) [230,231]. Patients hospitalized for acute illness (ischemic stroke, heart failure, respiratory failure, rheumatic disorders, infection) have an increased risk of developing VTE [231–234]. A risk assessment for VTE is hence needed before initiating thromboprophylaxis [231]. The International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) assessment tool has been developed with the aim of risk stratification in hospitalized, medically ill patients. The score encompasses many clinical variables such as previous VTE, known thrombophilia, current lower-limb paralysis, current cancer, immobilization ≥ 7 days, intensive care or coronary care units, and age > 60 years [231]. Because D-dimer is an independent predictor of symptomatic VTE, Gibson et al. combined D-dimer testing with the IMPROVE assessment tool [231]. A D-dimer level $\geq 2 \times$ the upper reference limit (URL) measured with STA-Liatest platform was assigned two more points in the new scoring system (IMPROVEDD). The population of the APEX study was used to validate this approach. The combination of clinical variables already included in the IMPROVE score with D-dimer test results was effective in substantially improving risk discrimination and patients risk reclassification at both 42 and 77 days.

Diagnosis and monitoring of disseminated intravascular coagulation

DIC is a life-threatening condition characterized by persistent activation of the hemostatic system with intravascular thrombin generation, fibrin formation, and increased fibrinolysis [3]. Patients with DIC may present with bleeding, thrombosis, or both [164]. Early recognition of DIC is paramount to initiate the appropriate treatment, which generally entails eliminating the underlying condition (e.g. sepsis, malignancy, trauma or burns, obstetrical diseases, toxins, drugs, immunological disorders, and other inflammatory diseases) [1]. The

International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [235] and the Japanese Ministry of Health and Welfare [236] have proposed two different scoring systems for diagnosis and management of DIC. Comparison of these scoring systems yielded similar diagnostic effectiveness for DIC [1,237]. The laboratory parameters included in these scoring systems are platelet count, fibrinogen, prothrombin time, and FDP [235,236,238]. Although D-dimer is the most common FDP measured in clinical laboratories, some authors suggested that soluble fibrin may be more specific to detect intravascular clot generation. D-dimer is considered positive when its value is ≥ 2 times the URL [1,4]. As for VTE, there is now consolidated evidence that a "normal" D-dimer value excludes a diagnosis of DIC [127]. However, a "positive" D-dimer value cannot be considered specific for DIC, because D-dimer may be increased in a vast array of clinical conditions (Table 4). Repeated D-dimer analysis (i.e. 3 times per day) is also important to monitor DIC [236,238,239]. The combination of D-dimer and fibrin monomer allowed the identification of patients with septic shock with a worse survival [240].

Conclusions

Today, D-dimer has become one of the most commonly requested coagulation tests. D-dimer, considered a biomarker of activation of coagulation and fibrinolysis, is mainly employed for the exclusion of VTE. A negative D-dimer value along with a low clinical probability can safely exclude VTE in suspected individuals. Currently, it is recommended to employ D-dimer assays with a very high sensitivity and NPV to safely exclude VTE ($\geq 95\%$ and $\geq 97\%$, respectively). However, a positive D-dimer value should always trigger imaging tests to confirm VTE, given that a wide array of diseases and conditions are characterized by an increase in D-dimer (i.e. aging, inflammation, cancer, renal failure). More recently, the use of age-adjusted cutoffs to safely rule out VTE has been proposed to substantially increase the PPV without significantly impairing the NPV, so ultimately improving the clinical usefulness of D-dimer measurement in elderly patients with low clinical probability. Even though these adjusted cutoffs have been endorsed in several guidelines, many laboratories are still not using them. Major efforts are therefore needed for implementation of these recommendations. VTE exclusion in specific populations (i.e. pregnancy, heart failure, cancer, perioperative settings) is also challenging. Utilization of POC D-dimer assays as a rapid screening tool is especially attractive for GPs because central laboratory quantitative D-dimer assays are not always

readily available. However, not all POC D-dimer assays are appropriate to be used to exclude VTE, and only POC assays that have been validated in clinical trials and cleared by the FDA should be used.

D-dimer measurement is also useful to predict the risk of VTE recurrence and the risk of VTE in hospitalized patients and to diagnose and monitor DIC. Other emerging indications (i.e. prognostication of peripheral artery disease, screening of intracardiac thrombus) need further investigations.

Pre-analytical requirements are paramount in the hemostasis laboratory. Nevertheless, the literature appears to be quite reassuring regarding several pre-analytical variables that affect D-dimer results (needle bore size, butterfly devices, use of PTS, *in vitro* hemolysis, stability). In some specific settings (i.e. emergency, older patients, delay before centrifugation), D-dimer results may be released to the clinician without impairing patient management.

A major drawback of D-dimer assays is the high variability observed between immunoassays. This variability is explained by the fact that D-dimers comprise a broad mixture of degradation products of cross-linked fibrin, by the utilization of different monoclonal antibodies, by the lack of international certified internal controls or calibrators, and by the use of different units and clinical cutoffs. Further studies are needed to achieve harmonization of D-dimer measurements. Ongoing discussion among manufacturers, scientists and clinicians is essential for achieving this goal.

Acknowledgments

The authors would like to thank Mr. Nicolas Bailly for the editing of the figures and tables.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Giuseppe Lippi  <http://orcid.org/0000-0001-9523-9054>
François Mullier  <http://orcid.org/0000-0001-6947-6099>

References

- [1] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113:2878–2887.
- [2] Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39 (Suppl 1):98–103.

- [3] Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med.* 2016;47:90–102.
- [4] Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:91–104.
- [5] Blomback B. Fibrinogen and fibrin—proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res.* 1996;83:1–75.
- [6] Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26:605–618.
- [7] Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* 2003;89:409–419.
- [8] Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, et al. Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res.* 1975;7:89–99.
- [9] Reber G, De Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013. p. 136–146.
- [10] Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol.* 1995;90:187–194.
- [11] Lip GY, Lowe GD. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci.* 1995;89:205–214.
- [12] Haase C, Joergensen M, Ellervik C, et al. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age. *Thromb Res.* 2013;132:676–680.
- [13] Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med.* 2005;5:315–320.
- [14] ISO. Medical laboratories—Requirements for quality and competence. ISO 15189:2012. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
- [15] Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17: 513–519.
- [16] Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med.* 2006;44: 750–759.
- [17] Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem.* 1997;43:1348–1351.
- [18] Plebani M, Favaloro EJ, Lippi G. Patient safety and quality in laboratory and hemostasis testing: a renewed loop? *Semin Thromb Hemost.* 2012;38: 553–558.
- [19] Preston FE, Lippi G, Favaloro EJ, et al. Quality issues in laboratory haemostasis. *Haemophilia.* 2010;16: 93–99.
- [20] Lippi G, Favaloro E. Causes of errors in medical laboratories. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013. p. 22–31.
- [21] Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, et al. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J.* 2016;14:49.
- [22] Salvagno GL, Lippi G, Bassi A, et al. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatients samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract.* 2008;14:351–353.
- [23] Grecu DS, Vlad DC, Dumitrascu V. Quality indicators in the preanalytical phase of testing in a stat laboratory. *Lab Med.* 2014;45:74–81.
- [24] Dikmen ZG, Pinar A, Akbiyik F. Specimen rejection in laboratory medicine: necessary for patient safety? *Biochem Med.* 2015;25:377–385.
- [25] Adcock D. Sample integrity and preanalytical variables. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013. p. 45–56.
- [26] Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice*. Washington, DC: AACC Press; 2001. p. 67–90.
- [27] de Maat MP, van Schie M, Kluft C, et al. Biological variation of hemostasis variables in thrombosis and bleeding: consequences for performance specifications. *Clin Chem.* 2016;62:1639–1646.
- [28] Favaloro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. *Lab Med.* 2012;43:1–10.
- [29] Hunt BJ, Parratt R, Cable M, et al. Activation of coagulation and platelets is affected by the hydrophobicity of artificial surfaces. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8:223–231.
- [30] Loeffen R, Kleinegris MC, Loubele ST, et al. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2544–2554.
- [31] Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, et al. Influence of the needle bore size used for collecting venous blood samples on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:1009–1014.
- [32] Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. No influence of a butterfly device on routine coagulation assays and D-dimer measurement. *J Thromb Haemost.* 2005;3: 389–391.
- [33] Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, et al. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:621–628.
- [34] CLSI. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays. CLSI document H21-A5. 5th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- [35] Leroy-Matheron C, Gouault-Heilmann M. Influence of conditions of blood sampling on coagulation activation markers (prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-antithrombin complexes and D-dimers) measurements. *Thromb Res.* 1994;74:399–407.
- [36] Gosselin RC, Janatpour K, Larkin EC, et al. Comparison of samples obtained from 3.2% sodium citrate glass and two 3.2% sodium citrate plastic blood collection tubes used in coagulation testing. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:843–848.

- [37] Yavaş S, Ayaz S, Köse SK, et al. Influence of blood collection systems on coagulation tests. *Turk J Haematol.* 2012;29:367–375.
- [38] Oude Elferink RF, Loot AE, Van De Klashorst CG, et al. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015; 75:230–238.
- [39] Schutgens RE, Haas FJ, Ruven HJ, et al. No influence of heparin plasma and other (pre)analytic variables on D-dimer determinations. *Clin Chem.* 2002;48: 1611–1613.
- [40] Vukovich TC, Hamwi A, Bieglmayer C. D-dimer testing within the routine clinical chemistry profile. *Clin Chem.* 1998;44:1557–1558.
- [41] Lippi G, Salvagno GL, Rossi L, et al. Analytical performances of the D-dimer assay for the Immulite 2000 automated immunoassay analyser. *Int J Lab Haematol.* 2007;29:415–420.
- [42] Lacroix R, Judicone C, Poncelet P, et al. Impact of pre-analytical parameters on the measurement of circulating microparticles: towards standardization of protocol. *J Thromb Haemost.* 2012;10:437–446.
- [43] Le Quellec S, Paris M, Nougier C, et al. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thromb Res.* 2017;153:7–13.
- [44] Wallin O, Soderberg J, Grankvist K, et al. Preanalytical effects of pneumatic tube transport on routine haematology, coagulation parameters, platelet function and global coagulation. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:1443–1449.
- [45] Boudaoud L, Divaret Marie G, Bezeaud PA. Rapid centrifugation for routine coagulation testing. *Ann Biol Clin.* 2006;64:315–317.
- [46] Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, et al. Influence of temperature and time before centrifugation of specimens for routine coagulation testing. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:462–467.
- [47] Toulon P, Metge S, Hangard M, et al. Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *Int J Lab Hem.* 2017;39:458–468.
- [48] Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ. Performance of two relatively new quantitative D-dimer assays (Innovance D-dimer and AxsYM D-dimer) for the exclusion of deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2009;124:701–705.
- [49] Lippi G, Avanzini P, Zobbi V, et al. Influence of mechanical hemolysis of blood on two D-dimer immunoassays. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:461–463.
- [50] Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:764–772.
- [51] Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost.* 2012;39: 258–266.
- [52] Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, et al. Blood sample quality. *Diagnosis (Berl).* 2018. DOI: 10.1515/dx-2018-0018.
- [53] Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Interference of blood cell lysis on routine coagulation testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:181–184.
- [54] D'Angelo G, Villa C, Tamborini A, et al. Evaluation of the main coagulation tests in the presence of hemolysis in healthy subjects and patients on oral anti-coagulant therapy. *Int Jnl Lab Hem.* 2015;37: 819–833.
- [55] Carraro P, Servidio G, Plebani M. Hemolyzed specimens: a reason for rejection or a clinical challenge? *Clin Chem.* 2000;46:306–307.
- [56] Lippi G, Ippolito L, Tondelli MT, et al. Interference from heterophilic antibodies in D-dimer assessment. A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25: 277–279.
- [57] Mugler K, Lefkowitz JB. False-positive D-dimer result in a patient with Castleman disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:328–331.
- [58] Pittet JL, de Moerloose P, Reber G, et al. VIDAS D-dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem.* 1996;42:410–415.
- [59] La'ulu SL, Dominguez CM, Roberts WL. Performance characteristics of the AxsYM D-dimer assay. *Clin Chim Acta.* 2008;390:148–151.
- [60] Park SJ, Chi HS, Chun SH, et al. Evaluation of performance including influence by interfering substances of the innovance D-dimer assay on the Sysmex coagulation analyzer. *Clin Exp Thromb Hemost.* 2018; 4:11–14.
- [61] Chen L, Chen Y. Performance evaluation of the Sysmex CS-5100 automated coagulation analyzer. *Clin Lab.* 2015;61:653–660.
- [62] Flieder T, Gripp T, Knabbe C, et al. The Sysmex CS-5100 coagulation analyzer offers comparable analytical performance and excellent throughput capabilities. *Pract Lab Med.* 2016;6:38–47.
- [63] Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26:555–559.
- [64] Roller RE, Lahousen T, Lipp RW, et al. Elevated D-dimer results in a healthy patient. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:501–502.
- [65] Wu XY, Yin YF, Teng JL, et al. IgMk paraprotein from gammopathy patient can bind to cardiolipin and interfere with coagulation assay: a case report. *BMC Immunol.* 2017;18:32.
- [66] Gardiner C, Pennaneac'h C, Mackie IJ, et al. Falsely elevated D-dimer results in a healthy patient on account of heterophile antibodies. *Br J Haematol.* 2003;122:871–873.
- [67] Rouviere JA, Devignes J, de Maistre E, et al. Discrepancy between two methods of D-dimers measurement: one case of human anti-mouse antibody interference. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008;66: 441–446.
- [68] Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical

- implications and detection algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39:830–850.
- [69] Bohm-Weigert M, Wissel T, Muth H, et al. Long- and short-term in vitro D-dimer stability measured with innovance D-Dimer. *Thromb Haemost.* 2010;103:461–465.
- [70] Betsou F, Roussel B, Guillaume N, et al. Long-term stability of coagulation variables: protein S as a biomarker for preanalytical storage-related variations in human plasma. *Thromb Haemost.* 2009;101:1172–1175.
- [71] Foshat M, Bates S, Russo W, et al. Effect of freezing plasma at -20 degrees C for 2 weeks on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, dilute Russell viper venom time, activated protein C resistance, and D-dimer levels. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21:41–47.
- [72] Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:229–236.
- [73] Bastin P, Favresse J, Streel C, et al. Assessment of in vitro stability: a call for harmonization across studies. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:e121–e124.
- [74] Topic E, Nikolac N, Panteghini M, et al. How to assess the quality of your analytical method? *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1707–1718.
- [75] Zurcher M, Sulzer I, Barizzi G, et al. Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature. *Thromb Haemost.* 2008;99:416–426.
- [76] Kemkes-Matthes B, Fischer R, Peetz D. Influence of 8 and 24-h storage of whole blood at ambient temperature on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, thrombin time, antithrombin and D-dimer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:215–220.
- [77] Rimac V, Coen Herak D. Is it acceptable to use coagulation plasma samples stored at room temperature and 4 degrees C for 24 hours for additional prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin, and D-dimer testing? *Int J Lab Hem.* 2017;39:475–481.
- [78] Zhao Y, Lv G. Influence of temperature and storage duration on measurement of activated partial thromboplastin time, D-dimers, fibrinogen, prothrombin time and thrombin time, in citrate-anticoagulated whole blood specimens. *Int Jnl Lab Hem.* 2013;35:566–570.
- [79] Caliezi C, Reber G, Lammle B, et al. Agreement of D-dimer results measured by a rapid ELISA (VIDAS) before and after storage during 24h or transportation of the original whole blood samples. *Thromb Haemost.* 2000;83:177–178.
- [80] Gosselin RC, Dwyre DW. Determining the effect of freezing on coagulation testing: comparison of results between fresh and once frozen-thawed plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:69–74.
- [81] Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, et al. An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res.* 1983;31:767–778.
- [82] Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:94–100.
- [83] Lippi G, Lima-Oliveira G, Brocco G, et al. Estimating the intra- and inter-individual imprecision of manual pipetting. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:962–966.
- [84] Lippi G, Ippolito L, Russello T, et al. Analytical performance of the new ACL AcuStar HemosIL D-Dimer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:164–167.
- [85] Salvagno GL, Lippi G, Manzato F, et al. Analytical comparison of AxSYM, HemosIL DD HS and innovance D-dimer immunoassays with the Vidas D-dimer. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:475–477.
- [86] van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, et al. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing-comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost.* 2000;83:191–198.
- [87] Mountain D, Jacobs I, Haig A. The VIDAS D-dimer test for venous thromboembolism: a prospective surveillance study shows maintenance of sensitivity and specificity when used in normal clinical practice. *Am J Emerg Med.* 2007;25:464–471.
- [88] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190–195.
- [89] Sidelmann JJ, Gram J, Larsen A, et al. Analytical and clinical validation of a new point-of-care testing system for determination of D-Dimer in human blood. *Thromb Res.* 2010;126:524–530.
- [90] Helmersson-Karlqvist J, Karlsson B, Fredriksson A, et al. Evaluation of the Alere D-dimer test for point of care testing. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38:250.
- [91] Lucassen WA, Erkens PM, Geersing GJ, et al. Qualitative point-of-care D-dimer testing compared with quantitative D-dimer testing in excluding pulmonary embolism in primary care. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1004–1009.
- [92] Sen B, Kesteven P, Avery P. Comparison of D-dimer point of care test (POCT) against current laboratory test in patients with suspected venous thromboembolism (VTE) presenting to the emergency department (ED). *J Clin Pathol.* 2014;67:437–440.
- [93] Marquardt U, Apau D. Point-of-care D-dimer testing in emergency departments. *Emerg Nurse.* 2015;23:29–35.
- [94] Rooney KD, Schilling UM. Point-of-care testing in the overcrowded emergency department-can it make a difference? *Crit Care.* 2014;18:692.
- [95] Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJ, et al. Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. *Clin Chem.* 2010;56:1758–1766.
- [96] Dempfle CE, Zips S, Ergul H, et al. The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Thromb Haemost.* 2001;86:1204–1209.
- [97] Meijer P, Haverkate F, Kluft C, et al. A model for the harmonisation of test results of different quantitative D-dimer methods. *Thromb Haemost.* 2006;95:567–572.

- [98] Spannagl M, Haverkate F, Reinauer H, et al. The performance of quantitative D-dimer assays in laboratory routine. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16: 439–443.
- [99] Olson JD, Cunningham MT, Higgins RA, et al. D-dimer: simple test, tough problems. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1030–1038.
- [100] Jennings I, Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thromb Haemost*. 2007;98:1127–1135.
- [101] Madoiwa S, Kitajima I, Ohmori T, et al. Distinct reactivity of the commercially available monoclonal antibodies of D-dimer and plasma FDP testing to the molecular variants of fibrin degradation products. *Thromb Res*. 2013;132:457–464.
- [102] Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonisation of D-dimer assays. Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 1997;77:1031–1033.
- [103] Longstaff C, Adcock D, Olson JD, et al. Harmonisation of D-dimer – A call for action. *Thromb Res*. 2016;137: 219–220.
- [104] Dempfle CE. D-dimer assays: the current status and new assay technologies. *Thromb Res*. 2006;118: 569–571.
- [105] Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, et al. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:287–293.
- [106] Goodwin AJ, Higgins RA, Moser KA, et al. Issues surrounding age-adjusted d-dimer cutoffs that practicing physicians need to know when evaluating patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2017;166:361–363.
- [107] Giannitsis E, Mair J, Christersson C, et al. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:69–80.
- [108] Tripodi A, Chantarangkul V. Performance of quantitative D-dimer methods: results of the Italian external quality assessment scheme. *J Thromb Haemost*. 2007;5:184–185.
- [109] Kitchen S. Quality assurance in hemostasis. A European versus North American perspective. *Lab Hematol*. 2004;10:175–177.
- [110] Siragusa S. D-dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism. *Int Emergency Med*. 2006;1:59–66.
- [111] Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, et al. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol*. 2004;124:15–25.
- [112] Pernod G, Wu H, de Maistre E, et al. Validation of STA-Liatest D-Di assay for exclusion of pulmonary embolism according to the latest Clinical and Laboratory Standard Institute/Food and Drug Administration guideline. Results of a multicenter management study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28:254–260.
- [113] Boeer K, Siegmund R, Schmidt D, et al. Comparison of six D-dimer assays for the detection of clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20:141–145.
- [114] Coen Herak D, Milos M, Zadro R. Evaluation of the innovance D-DIMER analytical performance. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:945–951.
- [115] de Moerloose P, Palareti G, Aguilar C, et al. A multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay for exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:505–512.
- [116] Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448–460.
- [117] Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*. 2011;86:217–220.
- [118] Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2492.
- [119] Douma RA, le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. 2010;340:c1475.
- [120] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. 2014;311:1117–1124.
- [121] Pernod G, Maignan M, Marlu R. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies: comment. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2553–2554.
- [122] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006;95: 362–372.
- [123] Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103:718–727.
- [124] Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, et al. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl 1): S86–S91.
- [125] Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, et al. The DIPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: An observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Br J Haematol*. 2018;180:694–704.
- [126] Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, et al. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med*. 2014;25: 45–48.
- [127] Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem*. 2011;57:1256–1262.
- [128] Garcia Suquia A, Alonso-Fernandez A, de la Pena M, et al. High D-dimer levels after stopping

- anticoagulants in pulmonary embolism with sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2015;46:1691–1700.
- [129] Lippi G, Mattiuzzi C, Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2015;114:958–963.
- [130] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Assoc. 2011;42:1158–1192.
- [131] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2012;10:582–589.
- [132] Alons IM, Jellema K, Wermer MJ, et al. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol*. 2015;15:118.
- [133] Cui JS, Jing ZP, Zhuang SJ, et al. D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e471.
- [134] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–e369.
- [135] Suzuki T, Distant A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*. 2009; 119:2702–2707.
- [136] Shimony A, Fillon KB, Mottillo S, et al. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2011;107:1227–1234.
- [137] Watanabe H, Horita N, Shibata Y, et al. Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Sci Rep*. 2016;6:26893.
- [138] Nazerian P, Morello F, Vanni S, et al. Combined use of aortic dissection detection risk score and D-dimer in the diagnostic workup of suspected acute aortic dissection. *Int J Cardiol*. 2014;175:78–82.
- [139] Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation*. 2011;123:2213–2218.
- [140] Fang Z, Zhu XH, Wei X, et al. The diagnostic value of combined D-dimer with other indicators in suspected acute aortic dissection patients. *Int J Cardiol*. 2018;268:215.
- [141] Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus d-dimer for acute aortic syndromes: the ADVISED prospective multicenter study. *Circulation*. 2018;137:250–258.
- [142] Akyildiz H, Akcan A, Ozturk A, et al. The correlation of the D-dimer test and biphasic computed tomography with mesenteric computed tomography angiography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Am J Surg*. 2009;197:429–433.
- [143] Chiu YH, Huang MK, How CK, et al. D-dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia. *Am J Emerg Med*. 2009;27:975–979.
- [144] Sun Y, Wang L, Wei X, et al. Analysis of a Chinese pedigree with Zellweger syndrome reveals a novel PEX1 mutation by next-generation sequencing. *Clin Chim Acta*. 2013;417:57–61.
- [145] Yang S, Fan X, Ding W, et al. D-dimer as an early marker of severity in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e270.
- [146] Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:257–263.
- [147] Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42:253–270.
- [148] Yikilmaz A, Karahan OI, Senol S, et al. Value of multislice computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol*. 2011;80: 297–302.
- [149] Sun DL, Li SM, Cen YY, et al. Accuracy of using serum D-dimer for diagnosis of acute intestinal ischemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96: e6380.
- [150] Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, et al. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med*. 2003; 114:276–282.
- [151] Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589–602.
- [152] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3–14.
- [153] Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx003.
- [154] Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost*. 2016;116:967–974.
- [155] Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379: 1835–1846.
- [156] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary

- embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159:445–453.
- [157] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14–18.
- [158] Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *Jmcp.* 2007;13:475–486.
- [159] Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, et al. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:809–815.
- [160] Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, et al. Direct medical costs attributable to venous thromboembolism among persons hospitalized for major operation: a population-based longitudinal study. *Surgery.* 2015;157:423–431.
- [161] Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, et al. Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness. *Am J Manag Care.* 2015;21:e255–e263.
- [162] Grosse SD. Incidence-based cost estimates require population-based incidence data. A critique of Mahan et al. *Thromb Haemost.* 2011;107:192–193.
- [163] CLSI. Quantitative D-dimer for exclusion of venous thromboembolic disease. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2011.
- [164] Weitz JJ, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2411–2420.
- [165] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296–304.
- [166] Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331:259.
- [167] Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886–892.
- [168] Mullier F, Vanpee D, Jamart J, et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25:309–315.
- [169] Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b2990.
- [170] Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *Jama.* 2003;290:2849–2858.
- [171] Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama.* 1994;271:703–707.
- [172] Fagan TJ. Letter: nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med.* 1975;293:257.
- [173] Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1291–1296.
- [174] Righini M, Perrier A, De Moerloose P, et al. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1059–1071.
- [175] Gardiner C, Pennaneac'h C, Walford C, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2005;128:842–848.
- [176] Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med.* 1998;243:15–23.
- [177] Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1764–1769.
- [178] Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, et al. Factors associated with adverse outcomes in outpatients presenting with pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:390.
- [179] Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2013;62:117–124 e2.
- [180] van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the years study): a prospective, multi-centre, cohort study. *Lancet.* 2017;390:289–297.
- [181] Kristoffersen AH, Ajzner E, Bauca JM, et al. Pre- and post-test probabilities of venous thromboembolism and diagnostic accuracy of D-dimer, estimated by European clinicians working in emergency departments. *Thromb Res.* 2017;159:19–23.
- [182] Kristoffersen AH, Ajzner E, Rogic D, et al. Is D-dimer used according to clinical algorithms in the diagnostic work-up of patients with suspicion of venous thromboembolism? A study in six European countries. *Thromb Res.* 2016;142:1–7.
- [183] Le Gal G, Righini M, Wells PS. D-dimer for pulmonary embolism. *Jama.* 2015;313:1668–1669.
- [184] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35:3033–3069.
- [185] Linkins LA, Bates SM, Lang E, et al. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2013;158:93–100.
- [186] Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:e123–e127.
- [187] Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected

- pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144:157–164.
- [188] Bates SM, Takach Lapner S, Douketis JD, et al. Rapid quantitative D-dimer to exclude pulmonary embolism: a prospective cohort management study. *J Thromb Haemost.* 2016;14:504–509.
- [189] Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:673–682.
- [190] Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, et al. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost.* 2005;94:206–210.
- [191] Farm M, Siddiqui A, Onelöv L, et al. Age-adjusted D-dimer cutoffs for DVT and pulmonary embolism: a comparison of five assays. *Blood.* 2016;128:1419–1419.
- [192] Prochaska JH, Frank B, Nagler M, et al. Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis. *Sci Rep.* 2017;7:4591.
- [193] Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;163:701–711.
- [194] Solberg R, Glass G. Adjusting D-dimer cutoffs: brief literature summary and issues in clinical use. *Am J Emerg Med.* 2018;36:2105–2107.
- [195] Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Jr, et al. Potential impact of adjusting the threshold of the quantitative D-dimer based on pretest probability of acute pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2009;16:325–332.
- [196] Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, et al. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1256–1260.
- [197] Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA, et al. Comparison of clinical probability-adjusted D-dimer and age-adjusted D-dimer interpretation to exclude venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2017;117:1937–1943.
- [198] Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, et al. D-dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost.* 2012;10:572–581.
- [199] van der Pol LM, van der Hulle T, Mairuhu ATA, et al. Combination of pulmonary embolism rule-out criteria and YEARS algorithm in a European cohort of patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2018;118:547–552.
- [200] Desciak MC, Martin DE. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. *J Clin Anesth.* 2011;23:153–165.
- [201] Penalzoa AKC, Verschuren F, Vielle B, et al. D-dimer relevance score. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1–1322.
- [202] Wang M, Lu S, Li S, et al. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. *Clin Chim Acta.* 2013;425:176–180.
- [203] Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005;51:825–829.
- [204] Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148:27–30.
- [205] Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, et al. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2017;31:31–36.
- [206] Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline-Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology.* 2012;262:635–646.
- [207] Sökücü S, Gökçe S, Güllüoğlu M, et al. The role of the non-invasive serum marker FibroTest-ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with naïve chronic hepatitis B infection. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:699–703.
- [208] Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1340.
- [209] Carrier M, Lee AY, Bates SM, et al. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res.* 2008;123:177–183.
- [210] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377–5382.
- [211] Robert-Ebadi H, Bertoletti L, Combescure C, et al. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112:614–620.
- [212] Lindner G, Funk GC, Pfortmueller CA, et al. D-dimer to rule out pulmonary embolism in renal insufficiency. *Am J Med.* 2014;127:343–347.
- [213] Karami-Djurabi R, Klok FA, Kooiman J, et al. D-dimer testing in patients with suspected pulmonary embolism and impaired renal function. *Am J Med.* 2009;122:1050–1053.
- [214] Douketis J, Toseito A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
- [215] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780–1789.
- [216] Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica.* 2008;93:900–907.
- [217] Legnani C, Cini M, Cosmi B, et al. Age and gender specific cut-off values to improve the performance of

- D-dimer assays to predict the risk of venous thromboembolism recurrence. *Intern Emerg Med*. 2013;8:229–236.
- [218] Lippl G, Favalaro EJ, Cervellin G. A review of the value of D-dimer testing for prediction of recurrent venous thromboembolism with increasing age. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:634–639.
- [219] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008;149:481–490.
- [220] Nagler M, Ten Cate H, Prins MH, et al. Risk factors for recurrence in deep vein thrombosis patients following a tailored anticoagulant treatment incorporating residual vein obstruction. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:299–309.
- [221] Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:523–526.
- [222] Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1019–1025.
- [223] Tosetto A, Testa S, Martinelli I, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1963–1970.
- [224] Ensor J, Riley RD, Moore D, et al. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 2016;6:e011190.
- [225] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121:1630–1636.
- [226] Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost*. 2015;13:775–781.
- [227] Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065.
- [228] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Cmaj*. 2008;179:417–426.
- [229] Ageno W, Squizzato A, Wells PS, et al. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1597–1602.
- [230] Gibson CM, Jennings LK, Chi G, et al. Association of D-dimer levels with clinical event rates and the efficacy of betrixaban versus enoxaparin in the APEX trial. *TH Open*. 2018;02:e16–e24.
- [231] Gibson C, Spyropoulos A, Cohen A, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open*. 2017;01:e56–e65.
- [232] Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, et al. The design and rationale for the acute medically ill venous thromboembolism prevention with extended duration betrixaban (APEX) study. *Am Heart J*. 2014;167:335–341.
- [233] Desjardins L, Bara L, Boutitie F, et al. Correlation of plasma coagulation parameters with thromboprophylaxis, patient characteristics, and outcome in the MEDENOX study. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:519–526.
- [234] Fan J, Li X, Cheng Y, et al. Measurement of D-dimer as aid in risk evaluation of VTE in elderly patients hospitalized for acute illness: a prospective, multicenter study in China. *Cim*. 2011;34:96–104.
- [235] Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11:761–767.
- [236] Wada H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2017;15:17.
- [237] Hayakawa M, Gando S, Hoshino H. A Prospective comparison of new Japanese criteria for disseminated intravascular coagulation: new Japanese criteria versus ISTH criteria. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:172–181.
- [238] Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016;14:42.
- [239] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*. 2009;145:24–33.
- [240] Gris JC, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, et al. Fibrin-related markers in patients with septic shock: individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:1228–1230.

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 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

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

Отдел глобального нормативно-правового регулирования

Дата: 27 мая 2020 года

Подпись [подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования]

D-димер: Преданалитические, аналитические, постаналитические переменные и клиническое применение

Жульен Фаврессе, Джузеппе Липпи, Пьер-Мари Рой, Бернар Шательен, Хью Жакмин, Хуго тен Кейт и Франсуа Муллер

Для цитирования: Julien Favresse, Giuseppe Lippi, Pierre-Marie Roy, Bernard Chatelain, Hugues Jacqmin, Hugo ten Cate & Francois Mullier (2018) D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 55:8, 548-577, DOI: [10.1080/10408363.2018.1529734](https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734)

Ссылка на данную статью: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734>

© 2019 Автор(ы) Опубликовано "Информа ЮК Лимитед", под торговой маркой "Тэйлор энд Френсис Групп".

Опубликована онлайн: 10 января 2019 г.

Подать вашу статью в данный журнал

Просмотров статьи: 3455

Просмотр связанных статей

Просмотр данных Crossmark

Цитируемые статьи: 1 просмотр цитируемых статей

Полные условия доступа и использования можно найти на
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iclb20>



D-димер: Преданалитические, аналитические, постаналитические переменные и клиническое применение

Фаврессе^a, Джузеппе Липпи^b, Пьер-Мари Рой^c, Бернар Шательен^a, Хью Жакмин^a,
Готтен Кейт^d и Франсуа Муллер^a*

CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Hematology Laboratory, Université Catholique de Louvain, Намюр, Бельгия; ^bОтдел клинической биохимии, Университетский госпиталь Вероны, Верона, Италия; ^cDépartement de médecine d'urgence, CHU d'Angers, Institut MITOVASC, Université d'Angers, Анжер, Франция; ^dОтделение внутренних болезней, Институт сердечно-сосудистых заболеваний, Медицинский центр Университета Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды

СИНОПСИС

D-димер — растворимый продукт разрушения фибрина, образующийся в процессе опосредованного плазмином разрушения перекрёстно-связанного фибрина. Поэтому D-димер можно рассматривать биомаркером активации коагуляции и фибринолиза, а его рутинно используют для исключения венозной тромбоэмболии (ВТЭ). D-димер всё чаще применяется для оценки риска рецидива ВТЭ и, чтобы помочь определить оптимальную продолжительность терапии антикоагулянтами у пациентов с ВТЭ, для диагностики диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови и для скрининга пациентов терапевтического профиля, несущих повышенный риск ВТЭ. Этот обзор нацелен на (1) пересмотр определения D-димера; (2) обсуждение преданалитических переменных, оказывающих влияние на измерение D-димера; (3) экспертизу и сравнение характеристик применения анализа и некоторых постаналитических переменных (например, различные единицы измерения и скорректированные для возраста пограничные значения) и (4) обсуждение применения измерения D-димера в различных клинических ситуациях.

Сокращения: ОПА: острое расслоение аорты; ACCF: Фонд американского кардиологического колледжа; РА: расслоение аорты; АНА: Американская кардиологическая ассоциация; ОМИ: острая мезентериальная ишемия; аЧТВ: активированное частичное тромбопластиновое время; АСА: Американская ассоциация инсульта; ИМТ: индекс массы тела; САР: Колледж американских патологоанатомов; ПКР: правило клинического решения; СЛИА: хемилюминесцентный ферментный иммунометрический анализ; СЛСИ: Институт клинических и лабораторных стандартов; КПП: клинические правила прогнозирования; КТ: компьютерная томография; КТАЛ: КТ-ангиография лёгких; КВ: коэффициент вариации; ТМВ: тромбоз мозговых вен; DD/E: комплекс D-димер/фрагмент Е; DDU: единицы D-димера; ДВС: диссеминированное внутрисосудистое свёртывание; DiPER: диагноз ТЭЛА при беременности; ТГВ: тромбоз глубоких вен; рСКФ: рассчитанная скорость клубочковой фильтрации; ELFA: иммуноферментный флуоресцентный анализ; ELISA: твердофазный иммуноферментный анализ; ESC: Европейское кардиологическое общество; ESTES: Европейское общество травматологии и экстренной хирургии; З/О: замораживание/оттаивание; F1 + 2: фрагменты протромбина 1 + 2; FACT: испытание сравнения анализов тромбина; FDA: Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам; ПФ: продукты разрушения фибрина; FV: фактор V; FVIII: фактор VIII; G: размер; ВОП: врач общей практики; ВМФ: высокомолекулярный фибриноген; ОР: отношение рисков; ЗД: здоровые добровольцы; ISO: Международная организация по стандартизации; ISTH: Международное общество тромбоза и гемостаза; а/в: внутривенно; НМФ: низкомолекулярный фибриноген; NNT: число подвергнутых исследованию на одного пациента, у которого установлен диагноз; ОПЦ: отрицательная прогностическая ценность; ТЭЛА: тромбоз легочной артерии; ПЭТ: полиэтилен терефталат; МОП: место оказания помощи; ППЦ: положительная прогностическая ценность; ПВ: протромбиновое время; ПНП: пневмочта; ШР: шкала риска; Кот: комнатная температура; ВВА: время выполнения анализа; ТАП: тканевой активатор плазминогена; ТВ: тромбиновое время; ВРГ: верхняя референсная граница; АВК: антагонист витамина K; ВТЭ: венозная тромбоэмболия; ВОЗ: Всемирная Организация Здравоохранения

ИСТОРИЯ ПОДГОТОВКИ СТАТЬИ

Получена 23-го июня 2018 г.
Рецензирована 31-го августа 2018 г.
Принята 25-го сентября 2018 г.
Опубликована онлайн 10-го января 2019 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

D-димер;
преданалитическая;
аналитическая;
постаналитическая;
венозная тромбоэмболия

Введение: что такое D-димер?

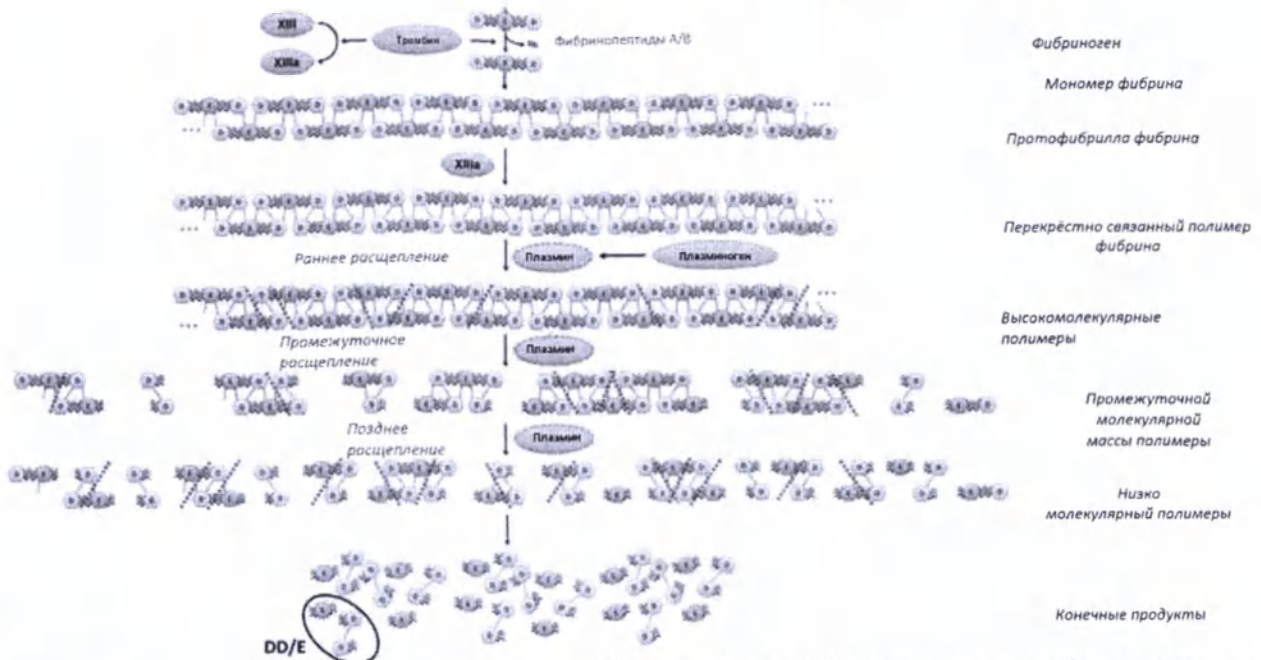
D-димер — обобщающий термин, относящийся к многочисленным пептидным фрагментам, получаемым при опосредованной плазмином разрушении перекрёстно-связанного фибрина. Их присутствие отражает сопутствующую активацию как свёртывания крови, так и

фибринолиза [1-4]. Первый этап образования D-димера вовлекает катализируемое тромбином превращение фибриногена в мономеры фибрина (рис. 1). Человеческий фибриноген является растворимым гликопротеидом плазмы крови, состоящим из трёх разных пар полипептидных цепей (A α -, B β -, и Y-), соединяющих

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Francois Mullier @ francois.mullier@uclouvain.be @ CHU UCL Namur, Hematology Laboratory, Université Catholique de Louvain, Avenue G. Therasse, 1, 5530 Yvoir, Бельгия

© 2018 Автор(ы) Опубликовано "Информ ЮК Лимитед", под торговой маркой "Тейлор энд Френсис Групп".

Данная статья с открытым доступом распространяется в соответствии с положениями некоммерческой лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial по авторским правам (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), которая допускает использование и распространение в любых средствах массовой информации при условии, что оригинальная работа правильно цитируется, использование носит некоммерческий характер и не было внесено изменений или адаптаций.



два наружных D-домена с центральным E-доменом [5,6]. Тромбин ферментативно расщепляет два скрытых места полимеризации, расположенные на E-домене, таким образом, приводя к образованию как высокосамoadгезивных мономеров фибрина, так и фибринопептидов А и В [1]. Затем мономеры фибрина связываются друг с другом, образуя растворимую сеть [1]. Одновременно комплекс между растворимыми полимерами фибрина, тромбина и XIII фактора способствуют образованию XIIIa фактора, который катализирует образование перекрёстосвязанного полимера фибрина посредством межмолекулярных связей, образующихся между остатками лизина и глутамина, таким образом, создавая возможность для формирования стабильных и нерастворимых сгустков [1,4]. Позднее, фибринолитический путь приводит к разрушению стабилизированных сгустков через активацию плазмина [4]. Плазмин активируется из плазминогена тканевым активатором плазминогена (ТАП) на поверхности фибрина и расщепляет фибрин в определённых местах [7]. Продукты данной реакции традиционно называются продуктами разрушения фибрина (ПРФ), а их молекулярная масса находится в широком диапазоне. На первых этапах фибринолиза, ПРФ крупные. Постоянное разрушение приводит к образованию комплекса D-димер/фрагмент Е (DD/E), который обладает двумя ковалентно-связанными D-доменами [4]. Ввиду вариабельной степени опосредованного плазмином протеолиза, образцы плазмы крови содержат смесь комплексов фрагментов фибрина, включающих один или несколько мотивов D-димера, чья молекулярная масса варьирует от 228 кДа (DD/E) до нескольких тысяч кДа (X-олигомеры) [8,9]. Эти ПРФ могут быть получены как из нерастворимого фибринового сгустка, так и из растворимых полимеров фибрина [1].

Разрушение как фибриногена, так и фибрина плазмином уравнивается многочисленными ферментативными модуляторами (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, α -2-антиплазмин, и α -2-макроглобулин), чьи функции также состоят в ограничении фибринолиза в месте повреждения [3].

Термин "фрагмент D-димера" исходно применялся для описания конечных продуктов разрушения плазмином (устойчивых к дальнейшему разрушению плазмином) из фактора XIIIa-перекрёстно связанного фибринового сгустка, которые являются фрагменто DD/E [1,10]. Однако фактический антиген D-димера, который может выявляться современными иммуноферментными методами не обязательно относится к комплексу DD/E [1]. Фактически, термин D-димер включает широкую смесь продуктов разрушения перекрёстно-связанного фибрина с молекулярной массой сходной с диапазоном от 190 до более чем 10 000 кДа [9]. Фрагменты D-димера, главным образом, удаляются посредством почечного клиренса и катаболизма в ретикулоэндотелиальной системе. Период полувыведения из плазмы крови D-димера составляет 8 ч [11], что намного дольше, чем таковой комплекса тромбин-анти тромбин (10-15 мин) или фрагментов протромбина 1 + 2 (F 1 + 2; 90 мин). В нормальных физиологических условиях, примерно 2-3% фибриногена превращается в фибрин, который сразу же поступает в фибринолитический путь. Таким образом, D-димер является измеримым в небольших количествах у взрослых субъектов и склонен к повышению по мере старения [4,12].

Фибринолиз и фибринолиз рассматриваются по отдельности; фибринолиз приводит к образованию фрагментов X, D, Y и E (продукты разрушения фибриногена), в то время как фибринолиз приводит к образованию более сложных фрагментов, называемых X-олигомерами, которые содержат D и E

фрагменты в различных последовательностях [1,4]. Только полимеры фибрина, которые подвергаются образованию перекрёстных связей под действием XIII фактора, приведут к образованию фрагментов, содержащих ковалентные связи между двумя соседними D-доменами (то есть, D-димеру). Таким образом, D-димер (DD/E-фрагмент) должен рассматриваться как специфический ПРФ, который распознаётся большинством антител реагентов, применяемых в лабораторном исследовании тромбоза [3]. Предполагается, что в настоящее время коммерческие иммунологические анализы D-димера распознают эпитоп на продуктах разрушения перекрёстно-связанного фактором XIIIa фибрина. Применяющиеся моноклональные антитела не должны распознавать продукты разрушения фибриногена (например, X, Y, D, E) на неперекрёстно-связанных ПРФ, но они прогнозируемо распознают только эпитопы, представленные в фрагменте D домена фибрина перекрёстно-связанного фактором XIIIa [1,4]. Гаффни и др. обнаружили, что антигенные детерминанты анализа D-димера являются частью полипептидов в D-доме, который является конформационно реактивным только после того как белок модифицируется фактором XIII и плазмином [10]. Примечательно, что каждое моноклональное антитело обладает своей собственной специфичностью в отношении ПРФ [13].

Преданалитические переменные

Согласно ISO 15189:2012 Медицинские лаборатории — Требования к качеству и компетенциям (ISO, Международная организация по стандартизации), стандарту ISO, который применяется для аккредитации лабораторий, преданалитическая фаза определяется как "процесс, который начинается, в хронологическом порядке, от запроса врача и включает запрос на исследование, подготовку и идентификацию пациента, сбор первичных образцов и их транспортировку в или в пределах лаборатории и заканчивающийся с началом аналитического исследования" [14].

Преданалитическая фаза в гемостазиологических лабораториях

В настоящее время чётко установлено, что большинство ошибок, отмечаемых в гемостазиологических лабораториях, связаны с преданалитическими мероприятиями [15-20]. Преданалитические ошибки имеют частоту 60–70%, частоту, которая намного выше, чем возникающая в аналитической (например, 10–15%) и постаналитической фазе (например, 15–20%) [20]. Преданалитические ошибки связаны, главным образом, с интенсивными мануальными действиями [20,21].

В течение 2-летнего периода наблюдения Сальвано и др. изучали все преданалитические ошибки, выявленные в местной коагулографической лаборатории и обнаружили, что большинство частых преданалитических проблем были связаны с неполученными лабораторией образцами (49,3%), гемолизом (19,5%), образованием сгустка (14,2%) и неадекватным объ-

ёмом образца (13,7%) [22]. Они также продемонстрировали, что преданалитические проблемы могут выявляться в 5,5% всех коагулографических образцов [22]. В другом исследовании, проведённом Гречу и др. в течение 1-летнего периода выявилось, что коагулографические образцы были основным источником преданалитических ошибок в их гематологической лаборатории (43,2%), тогда как образцы с неадекватным объёмом встречались реже [23]. Недавно Дикмен и др. провели аналогичное исследование в течение 1-летнего периода и наблюдали, что свернувшиеся образцы (35%) и неадекватный объём (13%) были основными причинами отбраковки образцов [24]. Они обнаружили, что частота отбраковки образцов для коагулографических исследований была выше (13,3%), чем для всех остальных исследований (например, 3,2% для биохимических анализов, 9,8% для газов крови и 9,8% для общего анализа мочи) [24].

Источники ухудшения преданалитических переменных качества образца можно разделить на три основных категории: (i) забор образца (например, размер иглы, пробирки); (ii) доставка образца в лабораторию (например, пневмопочта (ПнП), температура) и (iii) обработка образца (например, центрифугирование, гемолизированные образцы). Хранение и стабильность образцов, а также эффект замораживания-оттаивания, также являются частью преданалитического процесса [25].

Важно, что каждый преданалитический этап уязвим для ошибок. По этой причине соблюдение преданалитических рекомендаций на каждом этапе процесса обязательно для сохранения целостности образца [25]. Будет обсуждаться влияние каждой из этих преданалитических переменных на измерение D-димера в современных гемостазиологических лабораториях.

При обзоре литературы по эффектам преданалитических переменных в отношении D-димера, создаётся впечатление, что статистический анализ часто применялся для оценки значимых преданалитических изменений. Отсутствие значительных искажений рассматривается в качестве всестороннего индикатора того, что преданалитическая переменная не оказывает существенного влияния на частные аналиты. Однако значимые различия не обязательно наследуются соответственно клинической значимости. По этой причине клинический критерий также рекомендуется для точной оценки влияния преданалитических переменных на частные аналиты. В отношении D-димера, клинически приемлемое пограничное значение 10% часто применяется для оценки значимых преданалитических изменений (особенно для оценки влияния искажающих веществ и для выполнения исследований стабильности). К сожалению, данное 10% пограничное значение не было получено на основе данных биологической вариации (то есть, изменений референсных значений [26]) поскольку такие данные до сих пор отсутствуют в области гемостазиологических показателей. По этой причине необходимы дальнейшая валидация данного эмпирического 10% пограничного значения и организация исследований биологической вариации [27].

Преданалитические переменные, затрагивающие измерение D-димера

Сбор образцов

Иглы типа "бабочка" и размер просвета иглы

В настоящее время рекомендуется использовать прямые иглы с диаметром, варьирующим от 19 до 22 размера (G) [21]. Образцы крови следует получать посредством относительно нетравматичной венопункции. Чрезмерных манипуляций на вене иглой следует избегать, чтобы ограничить риск образования сгустков [25], которые, как обнаруживается, потенциально оказывают влияние на концентрацию D-димера [28]. Использование устройств типа "бабочка" (маленькая игла, прикреплённая к гибким пластиковым крылышкам и соединённая с гибкой трубкой) обычно не рекомендуется ввиду того, что прохождение крови через трубку способно привести к усилению повреждения сдвига, таким образом, потенциально запуская активацию гемостаза, повреждение эритроцитов (то есть, гемолиз); также они более дорогостоящи [21,29,30].

Интересно, что Липпи и др. обнаружили, что использование устройства типа "бабочка" (21G, трубка длиной 300 мм) не вносило значимых искажений в значения D-димера, измеренные с помощью иммуноанализатора Mini Vidas® ("БиоМерье", Марси Л'Этуаль, Франция) по сравнению с обычными прямыми иглами (21 G) [31]. Данное наблюдение подразумевает, что потенциальной активацией системы гемостаза, возникающей внутри трубки устройства типа "бабочка", независимо от её состава, можно пренебречь в отношении измерений D-димера.

Липпи и др. также обнаружили клинически пренебрежимые искажения при использовании устройств типа "бабочка" с различными размерами игл (21, 23 или 25G), когда производилось измерение D-димера снова с помощью иммуноанализатора Mini Vidas® [32]. Учитывая всё это вместе, использование устройств типа "бабочка", даже с иглами небольшого размера, создаёт впечатление, что они представляют собой жизнеспособный вариант стандартным прямым иглам [31,32]. Однако прямые иглы для венопункции предпочтительнее, особенно когда запрашивается выполнение коагулографических анализов [33]. Использование устройств типа "бабочка" можно, таким образом, рассматривать у отдельных лиц (пожилые, онкологические больные, дети или пациенты отделений скорой медицинской помощи) [21,33]. Когда кровь собирают, используя систему для забора образца с крылышками (или внутривенные катетеры), обязательным считается выбрасывать пробирку для удаления воздуха внутри трубки, что может сопровождаться забором неадекватного объёма крови [34].

Материал пробирки

Неактивирующий материал (покрытое силиконом стекло или полипропиленовый пластик) предпочтительнее для гемостазиологических исследований, поскольку он предотвращает инициирование образования сгустка, вызванного ложной активацией гемостаза в пробирке для образцов крови [25].

Для сравнения применения различных материалов пробирок для забора крови выполнено несколько исследований. Леруа-Матерон и др. обнаружили отсутствие значимых различий измеренных значений D-димера (анализ ELISA Asserachrom®), используя стеклянные или полиэтилен-терефталатные (ПЭТ) пластиковые пробирки для образцов крови (Vacutainer®, "Бектон Дикинсон" (БД)) [35]. Жосслин и др. также не удалось найти статистически значимые различия для значений D-димера (усовершенствованный D-димер) при использовании пластиковых (Vacutainer®, "БД" и Vacuette®, "Грейнер Био-уан" (полипропилен)) и стеклянных пробирок с цитратом для забора образцов крови (3,2%) [36]. Недавно Явас и др. провели сравнение трёх пластиковых цитратных пробирок (Vacutainer®, "БД"; Vacutainer® Plus Plastic, "БД" и Vacuette®, "Грейнер Био-уан") со стандартными стеклянными пробирками (Vacutainer®, "БД"), и также им не удалось обнаружить статистически значимые различия [37]. Таким образом, создаётся впечатление, что качество измерений D-димера не зависит существенно от типа пробирок для забора образцов.

Образец с антикоагулянтом (или добавка в пробирку)

Использование пробирок для забора крови, содержащих 3,2% (105–109 ммоль/л) антикоагулянта буферрированного цитрата натрия в настоящее время рекомендуется Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для подавляющего большинства гемостазиологических анализов [25,34]. Отношение крови к антикоагулянту 9/1 рекомендуется по той причине, что антикоагулянт цитрат натрия может применяться только в жидкой форме [25]. Неспособность правильно заполнить цитратным антикоагулянтом пробирку, как правило, приведёт к увеличению времени свёртывания (ПВ, аЧТВ и ТВ), а также способна привести к недооценке содержания D-димера и фибриногена [28]. Таким образом, образец необходимо проверять на качество (например, свёртывание, недозаполнение или переполнение) [4]. Также кровь должна свободно перетекать в пробирку и её следует сразу же перемешивать в течение 30 с после флеботомии (то есть, используя от 3 до 6 полных переворотов), таким образом, гарантировав полное распределение антикоагулянтной активности [25]. Образцы сыворотки крови и гепаринизированной/ЭДТА плазмы крови нельзя принять в качестве образцов, поскольку эти добавки оказывают значительное влияние на анализы, основанные на оценке сгустка крови (например, ПВ, аЧТВ, FV, FVIII) [25,28].

Однако несколько анализов D-димера (включая экспресс-тесты) позволяют использовать цитратную, гепаринизированную или ЭДТА-плазму крови (Pathfast®, Tina-quant® ("Рош", Швейцария)), AQT-90® ("Радиометер", Дания), Simplify[®] ("Аджен Инк.", Австралия)), в то время как для других рекомендуется использовать кровь только с цитратным антикоагулянтом (например, Vidas®, BCS®, STA-Liatest® ("Диагностика Стаго", Асньер, Франция), Immulite® ("Сименс", США)) [38]. Шутгенс и др. наблюдали более высокую среднюю концентрацию D-димера (Tina-quant[®] D-димер) в пробирках для

да крови с гепарином (2510 мкг/л) по сравнению с цитратом (10 мкг/л), хотя различие не достигало статистически значимого уровня [39]. Более высокая концентрация D-димера в гепаринизированной плазме крови, вероятно, может объясняться введением коэффициента разведения в пробирках для образцов крови. Хотя Липпи и др. сообщали, что гепаринизированные и цитратные образцы приносят идентичные значения D-димера (D-dimer test, "Аджен Биохемикал"), они рекомендовали использовать рабочий коэффициент 0,84, чтобы учитывать разведение цитратным антикоагулянтом, процесс, который может вносить искажения в повседневной практике [40]. Локальная оценка других матриц должна подвергаться валидации перед их использованием в клинической практике, особенно когда производитель рекомендует использовать только цитратные образцы. Липпи и др. обнаружили только умеренное искажение значений D-димера (Immulate® 2000 D-димер) между пробирками для забора крови с литийгепарином и цитратом натрия [41]. Основное преимущество в использовании других антикоагулянтов (например, гепарина) заключается в возможности измерения содержания других аналитов (например, электролитов, сердечных тропонинов). Однако коэффициент разведения способен быть искажающим фактором и может требовать настройки специфических алгоритмов для корректировки данных. По этой причине другие антикоагулянты должны подвергаться локальной валидации или их применение следует оставлять на случай особых обстоятельств; таким образом, буферрированный цитрат натрия (3,2% или 105–109 ммоль/л) остаётся рекомендованной матрицей образца [33].

Примечательно, что впервые D-димер измеряли в образцах сыворотки крови с предварительно удалённым фибриногеном, чтобы избежать перекрёстной реактивности с поликлональными антителами [4]. Однако ложноположительные результаты часто отмечаются у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, тогда как ложно-отрицательные значения также наблюдаются, когда ПРФ застревают в сгустке. Утрата фибринопептида А также сопровождается деградацией неперекрёстно-связанных ПРФ [4].

Применение жгута

Жгуты традиционно применяются для временной обструкции венозного кровотока и, таким образом, помогают лицу, выполняющему флеботомию идентифицировать точку венозного доступа. Часто рекомендуется снимать жгут как только игла оказывается в вене или когда начинается заполнение первой пробирки и никогда не оставлять жгут затянутым на месте более 1–2 мин [21,25]. Наиболее значимые недостатки длительного наложения жгута включают гемоконцентрацию и образование сгустка, что может подвергнуть опасности качество коагулографических анализов [21,25,32]. Более подробно, Липпи и др. наблюдали, что значения D-димера (Mini Vidas® иммуноанализатор) были значительно повышены, на 13,4%, при изменении образцов, собранных через 3 мин венозного стаза [32]. Меньшие различия также наблюдались спустя 1 мин стаза (среднее увеличение 7,9%) [32].

Доставка образца в лабораторию

Образцы следует доставлять в лабораторию при температуре (15–22 °C), в самые сжатые сроки (обычно <1 ч) после забора образца [34]. Стабильность D-димера будет обсуждаться ниже. Образцы крови доставляются в вертикальном положении, а крышечки снимать не следует [21,25]. Транспортировка образцов крови в вертикальном, а не горизонтальном положении ограничивает величину образования микрочастиц *in vitro* [21,42]. Хотя расположение кабинета для забора крови рядом с лабораторией является наилучшим вариантом для ограничения преаналитической вариативности, во многих стационарных лечебных учреждениях образцы крови доставляются с помощью ПнП [21]. ПнП обладает большими преимуществами в отношении уменьшения времени выполнения анализа (BBA), но эти системы требуются подвергать валидации перед использованием ввиду того, что чрезмерное ускорение/торможение, радиальная сила тяжести, вибрации и изменения атмосферного давления способны запускать активацию тромбоцитов и гемолиз [21,43,44].

Шутгенсу и др. не удалось обнаружить статистически значимые различия между значениями D-димера (Tina-quant® D-dimer), измеренными в образцах, доставленных с помощью ПнП (длиной примерно 100 м) по сравнению с теми, которые были доставлены вручную [39]. Валлин и др. также не обнаружили существенных различий в значениях D-димера (анализ MediRox® Никопинг, Швеция), доставленных в лабораторию с помощью ПнП (длиной примерно 500 м) по сравнению с теми, которые были доставлены в лабораторию напрямую [44]. В отличие от этих исследований Ле Келлье и др. наблюдали статистически значимые различия значений D-димера (DDi-HS 500®, HemosIL®) в образцах доставленных с помощью ПнП (длиной примерно 2000 м) по сравнению с образцами транспортированными на автомобиле (среднее различие 7,4%) [43]. Тем не менее разночтения на уровне пограничного значения D-димера 500 мкг/л могли наблюдаться только в 1 из 39 образцов (510 мкг/л для ПнП и 490 мкг/л при доставке автомобильным транспортом), а общие различия оставались в пределах внутрианалитической погрешности анализа D-димера. Хотя данные в литературе как кажется уверяют в слабом влиянии ПнП на результаты анализа D-димера, рекомендуется, чтобы каждая лаборатория оценивала состояние своей локальной ПнП поскольку системы неоднородны в отношении длины, внутреннего диаметра, максимальной мощности ускорения и скорости [43].

Обработка образцов

До выполнения аналитической методики образцы следует тщательно проверить на наличие несоответствующих добавок, ошибок идентификации, недостаточного объёма (игнорирование соотношения 9/1) и даже наличия сгустков. Неподходящие образцы затем следует отбраковывать, а результаты анализов скрывать, чтобы обеспечить безопасность пациентов [21].

центрифугирование

включая анализаторы D-димера в цельной крови для экспресс-диагностики в месте оказания помощи (МОП), образцы центрифугируются при комнатной температуре на скорости 500xg в течение, как минимум, 15 мин так, чтобы плазма крови могла быть надёжно отделена от клеточных компонентов [34]. Однако согласно Бернарду и др. не наблюдалось различий значений D-димера (анализ Vidas^R) при сравнении образцов, центрифугированных при 4500xg в течение 2 мин, а не 1500xg в течение 15–20 мин [45]. Использование меньшей длительности центрифугирования, несомненно эффективно в экстренных ситуациях для уменьшения ВВА. Образцы можно хранить при комнатной температуре до 8 ч и при 4 °C до 24 ч (нецентрифугированные образцы цитратной крови) перед измерением концентрации D-димера [4,46,47]. Эльф и др. центрифугировали образцы крови при 4 °C и измеряли концентрацию D-димера с помощью количественных анализов Innovance[®] and AxsYM[®] ("Эбботт", США) [48], хотя отсутствовали доказательства в поддержку холодного центрифугирования для выполнения анализа на D-димер.

Искажающие вещества

Типы искажений, возникающие в преданалитической фазе коагулографических исследований, обычно разделяют на парапротеинемию, гипербилирубинемия, липемию и наиболее изученный гемолиз [20].

In vitro- гемолиз продолжает представлять собой частую причину преданалитических проблем в клинических лабораториях с распространённостью, варьирующей в пределах 30–70% всех непригодных образцов [22,49–52]. Причины гемолиза образцов могут возникать из-за характеристик пациента или заболевания (например, гемолитическая анемия, метаболические расстройства, возбудители инфекционных заболеваний, кровезаменители на основе гемоглобина), флеботомии (например, калибр иглы, длительность наложения жгута, травматичный забор крови, отсутствие смешивания или интенсивное смешивание пробирок с кровью), транспортировки образца (например, ПНП, длительность, отделение скорой медицинской помощи или интенсивной терапии), обработки (например, задержка перед центрифугированием, повторное центрифугирование образца, длительность/температура транспортировки) [50,51]. Искажения также зависят от применяемого аналитического метода (фотометрический, коагулографический, иммунологический). Рекомендации CLSI H21-A5 по забору, транспортировке и обработке образцов крови для выполнения коагулографических анализов и молекулярных гемостазиологических анализов плазмы крови не рекомендуют анализировать образцы с видимым гемолизом ввиду возможных искажений коагулографических анализов из-за высвобождения прокоагуляционных факторов из повреждённых клеток [34].

Липпи и др. продемонстрировали, что существенное повышение уровня D-димера (анализ Vidas^R) может наблюдаться в образцах содержащих лизат цельной крови с конечной концентрацией 2,7%, полученный в цикле замораживания-оттаивания (–70 °C) [53]. Однако клинически значимая вариация (10%) наблюдалась только при концентрациях внеклеточного гемоглобина выше 13,6 г/л (или концентрация конечного лизата примерно 6,4%) [51,53]. В другом исследовании, выполненном теми же авторами,

оценивали влияние механического гемолиза (шприц, снабжённый тонкой иглой (30G, 0,3 x 8 мм) на два анализа D-димера (HemosIL AcuStar^R ("Верфен", США) и HemosIL HS^R ("Верфен", USA)) [49]. Концентрация D-димера, измеренная с помощью HemosIL HS^R достигала клинически значимого снижения (–5%) при индексе гемолиза в диапазоне 5,5–7,0 г/л внеклеточного гемоглобина. Большой гемолиз (то есть, 11,5–15,0 г/л внеклеточного гемоглобина) требовался для достижения того же уровня снижения D-димера (–5%) при использовании анализа D-димера AucStar [49]. Однако искажение никогда не превышало клинически значимой границы 10%. Д'Анжело и др. недавно описали статистически значимое различие значений D-димера при средней степени гемолиза (внеклеточный гемоглобин 0,5 г/л), достигнутого либо посредством теплового шока при –80 °C (+6,2%) или посредством механического повреждения (гомогенизатор с вращающимся лезвием в течение 30 с) (+14,9%) при измерении посредством анализа BCSxp^R ("Сименс Хелскейр") [54].

Сравнение исследований, в которых оценивается искажение под действием гемолиза представляет собой большую проблему. Во-первых, применяются различные анализы на D-димер с различными составами реагентов. Во-вторых, применяются различные методики для получения гемолизированных образцов (замораживание и оттаивание цельной крови с антикоагулянтном, механический лизис цельной крови с антикоагулянтном посредством аспирации через тонкую иглу или с помощью гомогенизатора с вращающимся лезвием. В то время как образцы с введённым гемолизатом или раствором чистого гемоглобина рассматриваются непригодными (лизис лейкоцитов и тромбоцитов учитывается), предпочтительнее механический гемолиз, полученный при помощи шприца, снабжённого тонкой иглой (поскольку он более точно воспроизводит разрушение клеток, обусловленное травматическим забором крови) по сравнению с методом замораживания-оттаивания, который страдает отсутствием стандартизации среди исследований (например, различные температуры (–70 °C [53] или –80 °C [54]) и длительность замораживания [51]). В-третьих, использование клинического пограничного значения, полученного из исследований биологической вариабельности, должно быть предпочтительнее оценки аналитического искажения [51]. В-четвёртых, выбор образцов крови способен создавать различные результаты и выводы; необязательно, что данные, полученные у здоровых добровольцев аналогичны таковым, полученным у пациентов отделений интенсивной терапии, или у пациентов подвергающихся многочисленным методам лечения (а именно приёму антиагрегентов препаратов или антикоагулянтов) [51].

Отбраковка всех гемолизированных образцов рекомендуется CLSI. Большая часть гемолизированных образцов (±95%) из клинических лабораторий подвергаются гемолизу только средней степени (концентрация внеклеточного гемоглобина 0,3–0,6 г/л) [49,50,55]. Таким образом, когда концентрация внеклеточного гемоглобина ниже порога отсутствия искажений (то есть, <3 г/л), значения D-димера могут оставаться надёжными и могут безопасно доводиться до сведения врачей [49]. Примечательно, отказ от отбраковки всех гемолизированных образцов уменьшит количество дополнительных образцов крови и может сократить продолжительность процесса принятия клинического решения, таким образом, благоприятно влияя на нагрузку на персонал, комфорт пациента и затраты [49,51].

влияние липемии, гипербилирубинемии и парапротеинемии широко обсуждается в литературе [51,56,57]. В ранней публикации Питте и др. не удалось обнаружить какого-либо влияния липемии (концентрация триглицеридов 9,7 г/л) и гипербилирубинемии (концентрация билирубина 485 мг/л, 829 мкмоль/л) на анализ D-димера Vidas [58]. Недавно Лаулу и др. обнаружили аналогичную картину с анализом D-димера AxSYM в клинически значимых различий (<10% отклонения от базового уровня) после добавления билирубина (конечная концентрация 292 мг/л, 499,4 мкмоль/л) и триглицеридов (конечная концентрация 41,6 г/л) [59].

Анализ на D-димер Innovance на анализаторе Sysmex CA-500 также производит впечатление не подверженного влиянию билирубина (как свободного, так и конъюгированного) билирубина в концентрации до 1000 мг/л,

710,4 мкмоль/л [60]. Однако ложные результаты измерения D-димера наблюдались на анализаторе STA после добавления концентрации свободного билирубина (от 800 мг/л, 368,3 мкмоль/л) [60]. Согласно Срут и др. D-димер, измеренный с помощью анализатора Sysmex CS-5100, также был свободен от искажений под действием триглицеридов и свободного билирубина [61]. Более того, посредством проверки не было возможным выявить липемические образцы концентрации триглицеридов >4 г/л при анализе D-димера CS-5100 в трёх из четырёх образцов [62]. Необнаруженный образец имел крайне высокую концентрацию триглицеридов (9,43 г/л).

В отношении искажений под действием парапротеинемии Маглер и др. описали случай пациента с болезнью Каслмана, сопровождающейся повышенным уровнем D-димера [57]. Во время изучения данной находки не было обнаружено полос D-димера при Вестерн-блоттинге по сравнению с D-димером, измеренным посредством коагулографического анализатора STAR. Связанная с болезнью Каслмана у пациента моноклональная гаммапатия была идентифицирована в качестве причины ложноположительного результата анализа D-димера. Искажения под действием парапротеинемии также предполагались в другой статье, опубликованной Роллер и др. и их нельзя было исключить в публикациях Ву и др. и Хуанга и др. [63-65].

Ложные концентрации D-димера, обусловленные гетерофильными антителами также описываются в литературе [56,66,67]. Потенциальные искажения при анализе D-димера всегда следует подозревать при возникновении расхождений с клинической картиной. Гетерофильные блокирующие реагенты могут применяться с целью преодолеть проблему [56,57]. Сравнение с другим методом для того, чтобы указать на наличие искажений также является хорошим выбором для поиска искажений [57,68].

Стабильность, хранение и эффекты замораживания-оттаивания

В настоящее время рекомендуется, чтобы образцы держали при комнатной температуре (15–25 °C) не более 4 ч до выполнения анализа [21]. Однако как обсуждается ниже в нескольких исследованиях показано, что D-димер может быть стабилен в течение более продолжительного времени. Это особенно важное соображение, поскольку врачи часто просят добавить анализ на D-димер к образцам, уже доставленным из отделения скорой медицинской помощи.

Подробная информация по стабильности D-димера показана

в табл. 1. За исключением публикации Шутгенса и др. для оценки стабильности данного аналита использовались цитратные образцы [39]. Стабильность D-димера подробно изучалась как в плазме крови, так и цельной крови. Кратко, D-димер стабилен в течение, как минимум, 24 ч (в плазме крови/цельной крови) при комнатной температуре (КоТ) или при 2–8 °C при использовании множества различных иммунологических анализов D-димера. Только Бом-Вейгерт и др. и Тулон и др. указывали на стабильность D-димера в плазме крови в течение соответственно 6 и 8 ч, но это было обусловлено тем, что они не откладывали выполнение анализа на более длительный период времени [47,69]. Замороженные образцы также могут применяться в ситуациях, когда требуется более длительный период хранения (то есть, месяцы или годы), особенно для исследовательских целей [69-72].

Для оценки стабильности анализируемых веществ доступно несколько критериев [73]. Как обсуждалось выше статистический анализ применяется часто, а отсутствие значимых искажений рассматривается в качестве достоверного индикатора стабильности. Однако значимые различия не обязательно наследуются соответственно клинической значимости [74]. По этой причине клинический критерий также рекомендуется для точной оценки влияния стабильности конкретного анализируемого соединения. Также продемонстрировано, что применение различных критериев стабильности способно оказать мощное влияние на результаты исследований стабильности [73]. Таким образом настоятельно рекомендуется использовать несколько критериев. Во всех исследованиях, опубликованных к настоящему времени применяли несколько критериев стабильности, исключая исследование, выполненное Бецу и др. [70]. Обзор исследований стабильности D-димера продемонстрировал, что клиническое пограничное значение 10% применялось наиболее часто [69,71,72,75-78]. Однако данное пограничное значение 10% не было получено на основе данных биологической вариации. Требуется дополнительное подтверждение данного эмпирического пограничного значения 10%, даже несмотря на то, что нельзя найти расхождений при статистическом подходе, доступном в литературе. Анализ расхождений на основе пограничного значения, использованного для исключения венозной тромбозмболии (ВТЭ), как оценивалось Калези и др., Бум-Вейгертом и др. и Тулоном и др. [47,69,79] также является критерием, который кажется обоснованным.

Исследования Шутгенса, Цуорхера и Жосслина также продемонстрировало, что процедура замораживания-оттаивания не оказывала значимого эффекта на концентрацию D-димера, измеренного тремя разными анализами D-димера [39,75,80]. Бум-Вейгерт и др. оценили влияние четырёх циклов замораживания-оттаивания (–60 °C или ниже) и не смогли найти клинически значимых изменений значений D-димера в плазме крови (среднее отклонение всегда было <10%) [69].

В заключение в то время, как D-димер, главным образом, применялся для экстренной диагностики и при необходимости быстрого измерения, информация о стабильности требовалась, когда образцы хранились в центральных лабораториях, и, когда они

Таблица 1. Стабильность D-димера.

Плазма/цельная кровь							
Стабильность	Условия	Антикоагулянт		Анализ D-димера	Количество	Критерии стабильности	Ссылка
24 ч	КоТ	Гепарин	Плазма	Tina-quant ("Рош")	17 пациентов	t-критерий Стьюдента и уравнение регрессии	[39]
24 ч	КоТ	Цитрат	Плазма	Tina-quant ("Рош")	15 пациентов	t-критерий Стьюдента и уравнение регрессии	[39]
6 ч	КоТ	Цитрат	Плазма	Innovance* ("Сименс")	40 пациентов	10% отклонение от исходного уровня, уравнение регрессии и несоответствие пограничному уровню 0,5 мг/л ФЭЕ 10% отклонение от исходного уровня, анализ ковариат, уравнение	[69]
24 ч	КоТ	Цитрат	Плазма	Innovance* ("Сименс")	80 пациентов	регрессии и коэффициент корреляции Пирсона Коэффициент корреляции Спирмена, уравнение регрессии	[78]
24 ч	КоТ	Цитрат	Цельная кровь	Vidas* ("биоМерье")	117 пациентов	и несоответствие при пограничном уровне 500 нг/мл ФЭЕ 10–20% отклонение от исходного уровня, t-критерий Стьюдента и	[79]
24 ч	КоТ	Цитрат	Цельная кровь	Innovance* ("Сименс")	44 пациентов	уравнение регрессии	[76]
24 ч	КоТ	Цитрат	Цельная кровь	ACL-TOP* ("Верфен")	26 пациентов	парный t-критерий Уилкоксона, уравнение регрессии и	[46]
52 ч	КоТ	Цитрат	Цельная кровь	Asserachrom* ("Старо")	59 пациентов	График смещения	[75]
8 ч	КоТ	Цитрат	Цельная кровь	ACL-TOP* ("Верфен")	144 пациентов	Дисперсионный анализ, 10% отклонение от исходного уровня	[47]
24 ч	2-8 °C	Цитрат	Плазма	Innovance* ("Сименс")	40 пациентов	Дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента или критерий ранговых знаков Уилкоксона, график Бленда-Альтмана и несоответствие при пограничном уровне 0,5 нг/мл ФЭЕ	[69]
24 ч	4°C	Цитрат	Плазма	Innovance* ("Сименс")	80 пациентов	10% отклонение от исходного уровня, уравнение регрессии и несоответствие пограничному уровню 0,5 мг/л ФЭЕ 10% отклонение от исходного уровня, анализ ковариат, уравнение	[78]
24 ч	4°C	Цитрат	Плазма	Vidas* ("биоМерье")	20 пациентов	регрессии и коэффициент корреляции Пирсона парный t-критерий Уилкоксона, 10% отклонение от исходного уровня	[77]
24 ч	4°C	Цитрат	Цельная кровь	ACL-TOP* ("Верфен")	26 пациентов	парный t-критерий Уилкоксона, уравнение регрессии и	[46]
24 мес	–24 и –75 °C	Цитрат	Плазма	STA-Liatest* ("Старо")	Пул плазмы (6 пациентов)	График смещения	[72]
2 нед	–20°C	Цитрат	Плазма	STA-Liatest* ("Старо")	23 ч и 18 пациентов	Статистическое изменение ^б , 5-10% отклонение от исходного уровня	[71]
36 мес	–60 °C (или меньше)	Цитрат	Плазма	Innovance* ("Сименс")	40 пациентов	Парный t-критерий, 10% отклонение от исходного уровня	[69]
9 лет	–80 °C	Цитрат	Плазма	STA-Liatest* ("Старо")	60 пациентов	10% отклонение от исходного уровня, уравнение регрессии и несоответствие при пограничном уровне 0,5 мг/л ФЭЕ парный t-критерий Уилкоксона	[70]

КоТ: комнатная температура; ФЭЕ: фибриноген-эквивалентные единицы; ЗД: здоровые добровольцы.

^аиспользуется платформа Sysmex CA 7000.^бспецифический метод анализа не указывается.

Таблица 2. Специфические преданалитические данные в отношении анализа D-димера.

Преданалитические переменные	Общие рекомендации в гемостазиологических лабораториях	Специфические данные в отношении анализа D-димера
Сбор образцов		
Размер иглы	19-22G	23-25 G также является допустимым
Устройства типа "бабочка"	Не рекомендуется	Допустимо
Материал пробирки	Неактивирующий материал (покрытое силиконом стекло или полипропиленовый)	Стекло или пластик
Образец с антикоагулянтом	Цитрат натрия 3,2% (105–109 ммоль/л)	Цитрат натрия или гепарин*
Применение жгута	Снимается, как только игла оказывается в вене (максимум 1–2 мин)	Более длительное использование жгута (то есть, 3 мин) не допускается
Доставка образца в лабораторию	При Кот (15–22 °C), в вертикальном положении, обычно <1 ч	ПНП допускается
Обработка образцов		
Центрифугирование	При Кот, 1500xg в течение, как минимум, 15 мин	Допускается более быстрый протокол (при Кот, 4500xg в
Искажающие вещества	Не анализируются образцы с гемолизом	Внеклеточный гемоглобин, то есть <3 г/л допускается
Стабильность, хранение и эффекты замораживания-оттаивания	При Кот (15–22 °C), не более 4 ч	Как минимум 24 ч при Кот или при 2–8 °C или годы при –60 до –80 °C Отсутствие влияния процедуры замораживания-оттаивания

G: размер; Кот: комнатная температура; ПНП: пневмопочта; 3/О: замораживание/оттаивание. Требуется коэффициент поправки (разведение).

использовались в исследованиях окружающей среды [33]. В табл. 2 обобщаются специфические преданалитические данные в отношении анализа D-димера.

Преданалитические переменные

Анализ D-димера

Первое поколение анализа D-димера, которое было разработано в 1970-х годах, было способно выявлять как фибриноген, так и ПРФ методами поликлональных антител [2]. Эти иммунологические анализы могут выполняться только в сыворотке крови, чтобы избежать перекрёстной реактивности фибриногена, возникающей при высоких концентрациях в плазме крови. Однако ложноположительные результаты часто отмечались у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, а ложноотрицательные результаты отмечались в образцах, в которых образовывались сгустки и когда продукты разрушения абсорбируются в сгусток.

Потеря фибринопептида А во время подготовки сыворотки крови ухудшает выявление неперекрёстно связанных ПРФ [4]. Измерение ПРФ исходно выполнялось с применением (среди других) методов на основе фиксации и агглютинации на латексе, подавления гемагглютинации, агглютинации стафилококка, иммуноэлектрофореза и иммунодиффузии [3].

Значительное прибавление специфичности и чувствительности в первой половине 1980-х годов достигалось посредством внедрения моноклональных антител, нацеленных на D-домены [3]. Эти иммунологические анализы допускают специфическое нацеливание на эпитопы D-димера, которых лишены как ПРФ, так и неперекрёстно связанные фрагменты фибрина [4,81]. Использование плазмы, таким образом, возможно, ввиду минимальной перекрёстной реактивности фибриногена (или ПРФ). С момента, когда было разработано первое моноклональное антитело Риланом и др. в 1983 г. (3B6), было создано и использовано в лабораторной практике более 20 моноклональных антител [9,81]. Методики первого поколения были представлены, главным образом, количественной иммунологической реакцией агглютинации на латексе с применением покрытых антителами микрочастиц латекса и требует визуальной проверки агглютинации [1,3,4,82]. Разработка автоматизированных иммунологических анализов латекс-агглютинации второго поколения (или усиленного латексом иммунотурбидиметрического анализа) позволила

количественно измерять D-димер посредством регистрации скорости агрегации в ответ на D-димер [1,2]. Как только D-димер добавлен микрочастицы латекса агглютинируют, предотвращая, таким образом прохождению света через раствор. Увеличение поглощения света измеряется фотометром прямо пропорционально концентрации D-димера [3]. Усиленный латексом иммунотурбидиметрический анализ является быстрым методом и достигает сопоставимой чувствительностью с традиционным твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA) [3].

Анализы ELISA на микропланшетах использовались до анализов латекс-агглютинации, главным образом, для исследовательских целей [1]. В этих анализах иммобилизованные антитела связываются с антигеном D-димера на планшете. После инкубации меченые антитела добавляются в лунку и связываются с иммобилизованным антигеном D-димера (сендвич-анализ) для прохождения колориметрической реакции [1,2]. Хотя микропланшетные ELISA являются крайне чувствительными к D-димеру и длительное время рассматривались референсными методами [1-3], они являются ручными, требуют техническими навыками, затратны по времени (то есть, примерно 2–4 ч) и страдают высокой степенью аналитической неточности [2,83].

В середине 1990-х годов компания "биоМерье" разработала анализ на основе ELISA с флуоресцентной конечной точкой выявления (иммунофлуоресцентный ферментативный анализ (ELFA)) [3,58]. Данный анализ демонстрирует чувствительность и специфичность аналогичную таковой у микропланшетной ELISA с большими преимуществами будучи автоматизированным, таким образом, достигая более точных результатов за более короткое время (30 мин) [3,58]. Анализ Vidas® до сих пор рассматривается референсным готовым количественным иммуноанализом [84-86] и является самой валидированной клинически методикой измерения D-димера [38,48,85,87-89].

Недавно был разработан хемилюминесцентный ферментативный иммунометрический анализ, который демонстрирует чувствительность аналогичную методам ELISA и усиленного латексом

иммунотурбидиметрического анализа [3,41,84]. Применяются намагниченные частицы, покрытые моноклональными антителами, специфичными к D-димеру; инкубация анти-D-димер антител, меченых изоломином приводит к хемилюминесцентной реакции, которая является прямо пропорциональной концентрации D-димера [3].

Использование методов анализа D-димера, применяемых в

оказания помощи, особенно привлекательно для врачей первичной практики (ВОП), поскольку количественные анализы D-димера не всегда легко доступны в сельской местности, на выездных или при посещении на дому [90-92]. В таких условиях ВОП направляет пациента в центральную лабораторию [91]. Основной интерес при МОП-анализов D-димера состоит в возможности быстрого скрининга пациентов с тромбозомболическую болезнь, таким образом, приводя к снижению перегруженности лечебных учреждений, вызывающих неотложную помощь [3,90,93,94]. Большая часть МОП-анализов, в которых применяется цельная кровь, являются гомогенными, используют моноклональные антитела, обладают коротким BBA [3,90]. В реакциях гемагглютинации (например, SimplyRED®), бивалентные антитела специфичны к эритроцитам и D-димеру. В присутствии D-димера в крови, возникает агглютинация эритроцитов, что даёт количественный результат [3,4]. Также существуют методики выявления на основе иммунохроматографии (например, Clearview Simplify®), флюоресценции (например, мини-анализатор Vidas®[®], Triage®[®], Stratus CS®[®]), и флуориметрии (например, Pathfast®[®]). Продолжают использовать немногочисленные полуколичественные анализы (например, Dade Dimertest, NyoCard®) [3,95]. В недавнем обзоре Райли и др. собрали различные МОП-анализы D-димера, доступные на рынке [3]. В табл. 3 обобщаются основные характеристики анализов D-димера.

Межлабораторная вариация

Вариабельность среди анализов

В исследовании испытания сравнения анализов фибрина (FACT), опубликованном в 2001 г., оценили 23 количественных анализа D-димера (15 усиленных латексом иммунологических анализов, 6 ELISA и 2 мембранных иммунологических анализа) [96]. Авторы обнаружили, что средние значения, полученные в 39 образцах варьировали от 630 мкг/л до 13 350 мкг/л (примерно в 21 раз) с двумя анализами, демонстрирующими значимую перекрёстную реактивность в отношении продуктов разрушения фибрина. Также было обнаружено, что ELISA и усиленные латексом иммунологические анализы были более реактивными в отношении низкомолекулярного перекрёстно связанного фибрина и высокомолекулярного фибрина, соответственно [96]. Соответственно в исследовании Мейер и др., проведённом в 357 лабораториях с применением 7 часто используемых иммунологических анализов D-димера, было обнаружено, что некоторые анализы дают в 20 раз более высокие концентрации D-димера по сравнению с другими [97]. В другом исследовании из 423 лабораторий, сравнивающим значения D-димера, также была продемонстрирована высокая вариабельность результатов близких к пограничному значению, использованному для исключения ВТЭ [98]. В 2014 г. в опросе, включающем 3800 лабораторий,

Таблица 3. Характеристики анализов D-димера [2,3,41,84,91,165,174].

Тип	ELISA		ELFA		Реакция агглютинации без усиления латексом		CLIA		Иммунобидиметрический анализ, усиленный частицами		МОП-анализ	
	Количественный	Качественный	Количественный	Качественный	Количественный/полу-количественный	Качественный	Количественный	Качественный	Количественный	Качественный	Количественный	Качественный
TAT	2-4 ч	Количественный	35-40 мин	Количественный	Экспресс-тест	Количественный	25-40 мин	Количественный	15 мин	Количественный	Количественный	Количественный
Преимущества	Рассматривается как золотой стандарт, чувствительный, высокая специфичность	Рассматривается как референсный метод, наиболее валидированный метод, чувствительный, автоматизация, более широкий от наблюдателя	Рассматривается как референсный метод, наиболее валидированный метод, чувствительный, автоматизация, более широкий от наблюдателя	Рассматривается как референсный метод, наиболее валидированный метод, чувствительный, автоматизация, более широкий от наблюдателя	Быстрый, недорогой	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый	Чувствительность, быстрый, недорогой, мультиматричный, независимый
Недостатки	В высокой степени выполняется вручную, требует технических навыков	В высокой степени выполняется вручную, требует технических навыков	В высокой степени выполняется вручную, требует технических навыков	В высокой степени выполняется вручную, требует технических навыков	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя	Средняя чувствительность, ручная, зависимый от наблюдателя
Примеры	Asserachrom® ("Staro") Enzygnost® ("Beckman") ("Дейд-Беринг")	Vidas® ("BioMérieux")	Vidas® ("BioMérieux")	Vidas® ("BioMérieux")	Dimertest latex® ("ИЛ"), Fibrinosticon® ("БиоМерье"), Dade Dimertest® ("Сименс")	AcuStar® ("Beckman"), Immulin® ("Сименс")	Tina-quant® ("Roche"), STA-Liatest® ("Staro"), Hemosil HS® ("Берген") Innovance® ("Дейд-Беринг")	Tina-quant® ("Roche"), STA-Liatest® ("Staro"), Hemosil HS® ("Берген") Innovance® ("Дейд-Беринг")	Tina-quant® ("Roche"), STA-Liatest® ("Staro"), Hemosil HS® ("Берген") Innovance® ("Дейд-Беринг")	Tina-quant® ("Roche"), STA-Liatest® ("Staro"), Hemosil HS® ("Берген") Innovance® ("Дейд-Беринг")	Tina-quant® ("Roche"), STA-Liatest® ("Staro"), Hemosil HS® ("Берген") Innovance® ("Дейд-Беринг")	Tina-quant® ("Roche"), STA-Liatest® ("Staro"), Hemosil HS® ("Берген") Innovance® ("Дейд-Беринг")

Y: ELFA: Иммунофлуоресцентный ферментный анализ; CLIA: Хемолюминесцентный ферментный иммунометрический анализ; МОП: место оказания помощи.

ELISA: Твердофазный иммуноферментный анализ

ет по коагулографическим ресурсам Американского общества патологоанатомов (CAP) обнаружил, что коэффициент вариации (КВ) между методами достигал 42%. На основании четырёх отчётов UKNEQAS (апрель 2017 г., сентябрь 2017 г. и январь 2018 г.), КВ между методами (после исключения выбросов) составил 33,4%, 42%, 41,8%, 30,9% и 18%, 19,3%, 17,7% и 19% для не-ФЭЕ и ФЭЕ, соответственно; эти опросы включали 736 и 752 лабораторий.

Лаборатории

Контролируемый лизис фибриновых сгустков применяется, главным образом, для получения калибровочных материалов. Следовательно, производители убеждены, что лизис является воспроизводимым с целью поддержания одинакового диапазона размера продуктов разрушения, поскольку эффективность анализа может изменяться соответственно относительному количеству высокомолекулярного фибриногена (ВМФ) или низкомолекулярного фибриногена (НМФ) [9,96]. Анализы D-димера могут калиброваться эквивалентами D-димера, очищенными фрагментами фибрина, или соответственно количеству фибриногена, использованному для приготовления калибратора [9]. Единицы D-димера, таким образом, способны варьировать согласно типу используемого калибратора, то есть, единицы D-димера (DDU) или фибриноген-эквивалентные единицы (ФЭЕ) [9,96,100].

Стандартизация против гармонизации

Гетерогенность фрагментов, полученных при расщеплении плазмином перекрёстно связанного фибрина (из НМФ или ВМФ) [9], использование моноклональных антител с различной специфичностью к эпитопам D-димера [1,96,101,102], отсутствием международно сертифицированных внутренних контролей или калибраторов [103] и использование разных единиц измерения и клинических пограничных значений являются источниками большей межлабораторной вариабельности, делая, таким образом, стандартизацию анализа D-димера затруднительной, если не недостижимой целью [9,13,99,101,102,104-108]. Ввиду того, что требования по стандартизации анализа D-димера нельзя соблюсти, менее строгие процедуры гармонизации, на основе использования математических моделей, предложены для того, чтобы сделать результаты, полученные с помощью различных анализов более сопоставимыми [96,97,100,102].

Первая попытка достигнуть гармонизации анализов D-димера была опубликована в 1997 г. Нейвенхузенем и др. [102]. Были подготовлены различные пулы пациентов с различными заболеваниями и протестированы с помощью 5 разных анализов D-димера (один микролатексный и четыре микропланшетных ELISA), а "консенсусное значение пула" (соответствующее среднему результату D-димера каждого анализа) было отнесено к каждому пулу. Результаты каждого пула, полученные на основе индивидуальных анализов, затем были разделены по соответствующему "консенсусному значению пула" и усреднены. Образцы, использованные для приготовления пулов, также были подвергнуты измерению для проверки того, что данная модель может широко применяться.

Значения квадратического коэффициента регрессии варьировали от 0,7 до 0,92, что привело авторов к заключению о том, что использование коэффициента пересчёта может быть осуществимым подходом для гармонизации данных, полученных различными путями [102].

Вторая попытка была опубликована Dempfle и др. в 2001 г. Всего было протестировано 39 индивидуальных образцов с помощью 23 анализов D-димера (включая усиленный микролатексом, мембранный и ELISA-анализ) [96]. Для каждого анализа был рассчитан коэффициент пересчёта путём использования среднего значения для каждого образца, измеренного с помощью всех анализов и для каждого образца, значение медианы, полученное со всеми образцами. Было обнаружено, что для улучшения корреляции между большинством анализов умножение индивидуальных значений анализа образцов на соответствующий коэффициент пересчёта является эффективным.

Третья попытка была предпринята Мейером в 2006 г. [97]. Пул плазмы от 50 пациентов, разведённый нормальной плазмой крови использовался для приготовления пяти различных образцов, которые затем распределялись в рамках опроса внешнего контроля качества среди 502 участников с использованием семи различных анализов D-димера. Для каждого анализа D-димера, средние результаты каждого образца наносили на график относительно количества добавленного пула (анализ-специфичный график регрессии). Медиана результатов средних результатов, полученных с каждым анализом D-димера, также наносилась на график относительно количества добавленного пула (см. график регрессии). Таким образом, гармонизированные результаты могут быть рассчитаны по измеренным результатам путём использования пересечения и наклона обоих графиков регрессии (анализ-специфичный и референсный). Авторы продемонстрировали, что значительное снижение вариации между анализами наблюдалась путём внедрения данной модели.

Четвёртая попытка была опубликована Дженнингсом в 2007 г. [100]. Три калибратора и два тестовых образца были доставлены в более чем 500 лабораторий, в которых использовали 9 разных методик анализа D-димера и, которые участвовали в опросе внешнего контроля качества UK NEQAS. Результаты отдельных лабораторий для калибраторов были нанесены на график относительно медианы результатов, полученных со всеми иммунологическими анализами D-димера. Индивидуальный график регрессии использовался для пересчёта данных, полученных на основе двух тестовых образцов, в гармонизированные результаты. Данный подход был эффективен в улучшении согласованности между центрами после калибровки с существенным улучшением межлабораторной вариабельности для двух образцов (от 25,9% до 11,6% и от 22,4% до 7,7% для результатов, сообщённых в виде ФЭЕ; от 55,3% до 21,6% и от 40,8% до 11,6% для результатов, сообщённых в DDU).

Гармонизация анализов D-димера может быть особенно эффективной для диагностики и мониторинга диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), поскольку высокая вариабельность между анализами D-димера [96,98] способна оказать прямое влияние на оценку

привести к ошибочной классификации. Гармонизация методов D-димера способна обеспечить лучшую точность и улучшить расчёт оценки ДВС [9]. Однако существенная гетерогенность и проблемы попыток стандартизации делают идентификацию уникального диагностического пограничного значения ещё более сложным клинически спорным ввиду того, что ложно-отрицательные результаты оказывают неблагоприятное влияние на лечение пациента [9].

Тем не менее, упомянутые выше подходы указывают на то, что гармонизация осуществима и должна рассматриваться в большем масштабе [103]. Дальнейшая валидация этих целей с большим количеством систем анализа требуется для подтверждения того, что такие модели могут экстраполироваться на все иммунологические анализы D-димера [9,97,100]. Недавно запрос на гармонизацию был изучен подкомитетами по стандартизации в области фибринолиза и ДВС ISTH [103]. Использование большого числа образцов от пациентов с различными клиническими состояниями может быть эффективным для выработки стабильного лиофилизированного референсного материала, содержащего высокие концентрации D-димера как из НМФ, так и из ВМФ [103]. Диапазон значений D-димера можно генерировать из этого референсного материала, чтобы получить график регрессии для иммунологических анализов D-димера. Использование моноклональных антител, демонстрирующих высокое сродство к низко- и среднемoleкулярным типам ПРФ, в сочетании с нацеливанием моноклональных антител на формы с большей молекулярной массой также может представлять собой осуществимую альтернативу [101]. Продолжение дискуссии между производителями, учёными и врачами обязательна для достижения лучшей гармонизации.

Рекомендации по выполнению анализов D-димера

Ввиду гетерогенности различных иммунологических анализов D-димера (то есть, формата, антител) и отсутствия стандартизации/гармонизации, аналитические и клинические характеристики выполнения местного метода всегда следует оценивать перед внедрением в стратегии ведения при ВТЭ [109,110].

Пограничное значение, используемое для ВТЭ требуется подтвердить на локальном уровне, используя, как указывается Британским комитетом по стандартам в гематологических рекомендациях, минимум у 200 субъектов [1,111]. Несколько производителей также рекомендуют местную валидацию пограничных значений [1]. Однако данный подход может быть непрактичным для всех лабораторий; по этой причине может использоваться пограничное значение, предложенное производителем [4], при условии, что надёжные валидационные исследования проведены в другом месте, и, что не обнаружена значимая вариабельность между партиями [9]. Пограничные значения были клинически валидированы в проспективных исследованиях для ряда анализов (например, Vidas®, AxSYM®, STA-Liatest®). Это может учитываться при выборе анализа на D-димер [1,4,48,85,87,88,107,112]. Иными словами, рекомендуется сравнение с валидованными ана-

лизами. Производители должны быть в курсе современной литературы в отношении использования их иммунологических анализов и обновлять свои пограничные значения, когда это показано [113].

Опрос CAP продемонстрировал, что 488 лабораторий из 1506 в США использовали пограничные значения выше рекомендованных в литературе или производителем [99]. Европейский опрос также подчеркнул, что соответственно 24% и 55% участников, использовали более низкие или высокие пограничные значения, чем рекомендовалось [9].

В актуальном итальянском согласительном документе рекомендуется использовать сертифицированные количественные иммунологические анализы для исследования плазмы крови у пациентов отделений скорой медицинской помощи [33]. Также рекомендуется, что иммунологические анализы D-димера должны обладать неточностью <10% близко к диагностическому пограничному значению и диапазону измерения и линейность 50–5000 мкг/л ФЭЕ. Важно, что анализ D-димера не должен реагировать с фибриногеном или ПРФ и предпочтительнее не должен реагировать с фибрином и фрагментами фибриногена, высвободившимися при протеолизе, опосредованном различными ферментами [103].

Врачам требуется быть осведомлёнными в отношении характеристик выполнения анализа D-димера, который они используют, поскольку D-димер представляет собой смесь продуктов разрушения перекрёстно-связанного фибрина с гетерогенной молекулярной массой [1,9,105]. Более того, лаборатории всегда должны использовать клинически валидированные пограничные значения, поскольку данный диагностический порог играет ключевую роль при принятии клинических решений [1].

Постаналитические переменные

Согласно стандарту ISO 15189:2012 постаналитическая фаза определяется как "процесс после изучения, включающий систематическую экспертизу, форматирование и интерпретацию, авторизацию для обнародования, сообщение и передачу результатов и хранение образцов исследований" [14].

Хотя в настоящее время чётко установлено, что большая часть проблем в гемостазиологических лабораториях возникает в преданалитическую фазу (60–70%), [20] постаналитическая фаза до сих пор вызывает большое число диагностических ошибок (15–20%), которые способны угрожать безопасности пациента [105]. Здесь авторы обсуждают постаналитические проблемы, которые являются специфическими для измерений D-димера.

Единицы измерения D-димера

В настоящее время в клинических лабораториях используют

единицы измерения D-димера: ФЭЕ и DDU. С одной стороны ФЭЕ сравнивает массу D-димера с таковой фибриногена, а калибраторы приготавливают из очищенного с помощью плазминовой деградации фибриногенового сгустка в присутствии XIII фактора. С другой стороны, DDU определяет массу рассчитанного веса D-димера, а калибраторы состоят из очищенного D-димера [4]. ФЭЕ (340 кД) и DDU (195 кД) могут применяться взаимозаменяемо, если умножить на 2, поскольку ФЭЕ округлённо в два раза превосходит массу одного DDU [2, 3, 33]. Ещё одна сложность возникает из-за использования 7 различных единиц измерения (то есть, нг/мл, мг/л, мкг/л, нг/мл, г/мл и мг/дл) для сообщения результатов анализа D-димера [3]. Кроме того, результат одного и того же анализа D-димера в настоящее время может сообщаться в разных единицах измерения [2, 114, 115]. Таким образом, существует, как минимум, 14 сочетаний измерений D-димера.

Как было недавно изучено Олсон и Липпи большинство клинических лабораторий (59% и 60%, соответственно) использовали ФЭЕ для измерений D-димера, в то время как ведущей единицей измерения были мг/л, затем нг/мл, в обоих опросах [99, 105]. Среди единиц измерения, которые могут быть приняты, "мкг/л" (или "нг/мл"), вероятно являются единицами измерения, которые лучше всего подходят для Международной системы (СИ) и также рекомендуются Итальянским согласительным документом [33, 105]. В ряде лабораторий (8% в опросе CAP) даже не знали о типе единиц измерения, который они использовали [9, 99, 116].

Использование различных единиц (ФЭЕ или DDU, а также различных единиц измерения) является затруднительным для врачей, вызывая путаницу и потенциально приводя к ошибочной классификации или ошибочному диагнозу у пациентов [3, 4, 105]. Тот факт, что 33% из 1500 американских лабораторий изменили свои единицы измерения D-димера с рекомендованных производителем делает ситуацию ещё более сложной [99]. Эти вариации ещё больше запутывают ситуацию с диагностическим обоснованием, особенно когда соседние лаборатории используют разные единицы [99]. Клинические лаборатории должны своевременно сообщать о любых изменениях единиц измерения D-димера своим клиентам. Ещё более важно, что достижение повсеместного согласия по одинаковой единице измерения является настоятельной потребностью для достижения гармонизации иммунологического анализа D-димера [99, 103].

Возраст-специфичные пограничные значения

Значения D-димера обычно повышаются параллельно старению, таким образом, приводя к высокой доли пожилых пациентов с уровнями D-димера выше традиционных пограничных значений при 500 мкг/л ФЭЕ [1, 4, 33, 99, 103, 105, 117, 118]. Использование скорректированных по возрасту пограничных значений (то есть, [скорректированное по возрасту пограничное значение, мкг/л

ФЭЕ] = [возраст в годах] x 10) в настоящее время рекомендуется повсеместно для сообщения результатов анализа D-димера (см. ниже) [33, 118-120]. Использование этих пограничных значений позволяет значительно повысить положительную прогностическую ценность (ППЦ) без существенного ухудшения отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) и, в конечном итоге, улучшить клиническую применимость измерения D-димера у пожилых пациентов (то есть, в возрасте 50 лет и старше) с низкой клинической вероятностью [12, 33, 118-120]. Наиболее валидированным для этой цели является анализ Vidas® ("биоМерье") [120]. Однако стратегия коррекции по возрасту кажется менее эффективной с анализом STA-Liatest® [121]. Анализ различных популяций с различными иммунологическими анализами может объяснить, как минимум, отчасти, такие разночтения. Это подчёркивает, что полученные со специфическими анализами D-димера, результаты нельзя экстраполировать с одного анализа на другой [121].

Однако международный опрос по сообщению результатов анализа D-димера продемонстрировал, что опубликованные рекомендации по использованию скорректированных по возрасту пограничных значений пока ещё не внедряются широко в практику (то есть, менее 10% клинических лабораторий применяет данный подход на практике) [105].

Вместе с 14 сочетаниями единиц измерения D-димера, использование скорректированных по возрасту пограничных значений дополнительно усложняет принятие клинических решений — существует около 30 различных способов сообщения результатов анализа на D-димер [105]. Международные усилия требуются для стандартизации сообщения результатов анализа D-димера, чтобы проложить путь для широкого применения скорректированных по возрасту пограничных значений [106]. Специфические пограничные значения, использованные для беременных и детей также предложены [106, 122, 123]. Однако поскольку D-димер физиологически повышается в ходе беременности, идентификация точного диагностического порога D-димера будет затруднительным [124]. Исследование биомаркёров диагностики ТЭЛА при беременности (DiPEP) недавно продемонстрировало, что ни один биомаркёр не обладает диагностической эффективностью для установления диагноза ВТЭ при беременности или в послеродовом периоде [125].

Время выполнения

ВВА является ключевым аспектом сообщения результатов анализа D-димера, поскольку данный анализ применяется, главным образом, при экстренных клинических состояниях. Итальянский согласительный документ недавно установил общее ВВА <1 ч, что кажется подходящим для ведения подавляющего большинства запросов на экстренный анализ [33].

Использование иммунологических анализов D-димера характеризуется широким диапазоном линейности (то есть, до 5000 мкг/л) без выполнения дополнительных внешних разведений вместе с использованием более быстрого и валидированного процесса центрифугирования, GyG или надёжных МОП-анализаторов представляет собой ценный подход к снижению ВВА [3, 33, 39, 43-45, 92, 107]. Ручной ELISA не отвечает рекомендованному ВВА тогда как современные анализы D-димера для центральной лаборатории с

ностью аналитического процесса, варьирующим в пределах 15–40 мин с большей вероятностью отвечает 1-му критерию (табл. 3).

Замечательно, учитывая период полувыведения 6–8 ч для димера, повторные анализы в течение данного временного интервала не имеют клинического обоснования [33]. В рандомизированном исследовании 81% участников утверждал, что измеряли D-димер 24 в сутки [98].

Клиническое применение

Более 30 лет назад было обнаружено, что D-димер является важным биомаркером как активации коагуляции, так и нарушения фибрина [8]. С этого момента D-димер изменяется при нескольких клинических состояниях. Наиболее широко D-димер применяется для исключения ВТЭ у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью; D-димер в настоящее время рассматривается в качестве биохимического золотого стандарта [1,4,33,98,126]. Анализ D-димера также применим для оценки риска рецидива тромбоза и в качестве руководства для антикоагулянтной терапии, для диагностики и мониторинга ДВС, для исключения острого расслоения аорты (ОРА) и для прогнозирования и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжёлыми инфекциями и сепсисом [1,4,127]. Изучены и другие способы клинического применения (например, прогнозирование болезни периферических артерий, идентификация вазокклюзионного криза при серповидно-клеточной анемии, скрининг внутрисердечных тромбов, прогнозирование ВТЭ при синдроме апноэ во сне), но клиническая валидация до сих пор не проведена для данных состояний [4,128,129].

Ниже, авторы обсуждают роль D-димера для исключения ВТЭ, для прогнозирования рецидива ВТЭ, для прогнозирования тромбоза у госпитализированных пациентов терапевтического профиля и для диагностики и мониторинга ДВС.

Авторы кратко представляют здесь некоторые показания, обсуждавшиеся в литературе, а именно тромбоз мозговых вен (ТМВ), ОРА и острую мезентериальную ишемию (ОМИ).

Некоторые показания для измерения D-димера

Тромбоз мозговых вен

Согласно утверждению рекомендаций Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) и Американской ассоциации острых нарушений мозгового кровообращения (American Stroke Association, ASA), нормальный уровень D-димера, полученный с помощью чувствительного анализа способен помочь в идентификации пациентов с низкой вероятностью ТМВ. Однако класс и уровень доказательств являются низкими (IIb класс; уровень доказательности В), а использование D-димера рассматривается чрезмерным при высокой степени клинического подозрения на ТМВ [130]. Ввиду вариабельности клинических проявлений диагноз ТМВ редко подтверждается посредством нейровизуализирующих исследований, которые, однако остаются золотым стандартом диагностики ТМВ [131]. Валидированные оценки претестовой клинической вероятности в помощь врачу в диагностике ТМВ также отсутствуют [131]. Мета-анализ, выполненный Дентали и др. (включено 14

исследований; 1134 пациента) обнаружил среднюю чувствительность и специфичность для D-димера 93,9% и 89,7%, соответственно, у пациентов с подозрением на ТМВ. Риск ложноотрицательных результатов анализа D-димера включает большую длительность симптомов, ограниченное вовлечение мозговых синусов и изолированную головную боль [131].

Для подтверждения этих данных в дальнейшем необходимы проспективные исследования. Недавний мета-анализ, выполненный Алонс и др. (включено восемь исследований; 636 пациентов) продемонстрировал, что D-димер обладает высокой ОПЦ у пациентов низкого риска с изолированной головной болью для исключения ТМВ [132]. Пациенты низкого риска определяются по отсутствию изменений неврологического статуса, нормальным результатам стандартной КТ головы (компьютерной томографии) и отсутствию факторов риска, например, послеродовой период и беременность. Чувствительность, специфичность, ОПЦ и ППЦ для диагностики ТМВ составили 97,8%, 84,9%, 33,1% и 99,8%, соответственно [132]. Нормальные уровни D-димера, таким образом, снижает частоту выполнения ненужного нейровизуализирующего исследования.

Острое расслоение аорты

Симптомы ОРА обычно включают боль в спине и/или животе, остро возникшую разрывающую боль в грудной клетке, асимметричное артериальное давление и расширение средостения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки [133]. Однако у многих пациентов симптомы неспецифичны, а не установленный диагноз может быть фатальным [133]. В диагностике ОРА в настоящее время полагаются на визуализирующие методы (то есть, магнитно-резонансная томография, эхокардиография, КТ с контрастированием (I класс; уровень доказательности В) [133,134]. Потенциальная применимость D-димера основывается на возможности исключения ОРА у пациентов с низкой клинической вероятностью, поскольку D-димер описывается как устойчиво повышенный при ОРА [4,133,135]. Анализ D-димера также является быстрым, экономичным и более доступным, чем визуализирующие исследования [136]. В мета-анализе Кви и др. (включено пять исследований; 743 пациента) обнаружено, что чувствительность и специфичность в диагностике ОРА составила 94,5% и 69,1%, соответственно [133]. Аналогичные характеристики выполнения были получены в мета-анализе, проведённом Ватанабе и др. (включено 12 исследований; 2827 пациента; чувствительность и специфичность составила 95,2% и 60,4%, соответственно) [137]. Уровень D-димера может, таким образом, использоваться для исключения ОРА у пациентов с низкой вероятностью заболевания [133,137]. Согласно рекомендациям фонда Американского кардиологического колледжа (American College of Cardiology Foundation, ACCF) и АНА D-димер нельзя использовать для исключения болезни у пациентов высокого риска, а также в них не рекомендуется скрининг D-димера для всех пациентов, подвергающихся обследованию по поводу расслоения аорты (РА) [134]. Чувствительность и частота неэффективности D-димера у пациентов с оценкой риска выявления РА (ADD-RS) 0, ≤ 1 , и 1 (высокий риск РА) составили 100% и 0%, 98,7% и 0,8%, и 97,5% и 4,2%, соответственно [138]. ADD-RS позволяет стандартизировать

анку претестовой вероятности синдром острого расслоения аорты [139]. Комбинированная ADD-RS (0 или ≤ 1) с отрицательным D-димером превосходила изолированное измерение D-димера в диагностике ОПА [138,140,141]. Однако точность D-димера была обнаружена ниже (частота неэффективности 4%) у пациентов высокого риска (ADD-RS 1); таким образом D-димер не был приемлемым для исключения диагноза РА в данных условиях [141]. В заключение, отсутствие маркёров риска ОПА в сочетании с отрицательным результатом анализа D-димера с уверенностью говорит против диагноза РА [138,141]. Объединение ADD-RS с D-димером может рассматриваться для стандартизации диагноза РА [141].

Острая мезентериальная ишемия

Интерес к D-димеру в диагностике ОМИ также признаётся в литературе [142-145]. Существует четыре причины ОМИ: артериальный тромбоз (15–20%), венозный тромбоз (5%), артериальная эмболия (50%) и неокклюзионная мезентериальная ишемия (20–30%) [146,147]. Неспособность распознать ОМИ является причиной высокой смертности [147]. Чувствительность и специфичность спиральной КТ для выявления ОМИ определяется на уровне 93,3% и 95,9%, соответственно [148]. Согласно рекомендациям Европейского общества травматологии и экстренной хирургии (European Society for Trauma and Emergency Surgery, ESTES), опубликованным в 2016 г., D-димер не позволяет отличить пациентов с ОМИ от пациентов без ОМИ [147]. Более того, наблюдалось отсутствие корреляции между уровнем D-димера в сыворотке крови и тяжестью ОМИ [143]. Однако в рекомендациях цитируется только статья Чиу и др. (проспективное исследование, выполненное на 67 пациентах), которая была опубликована в 2009 г. [143,147]. В 2017 г. мета-анализ, выполненный Сан и др. включал больше исследований (12 исследований; 1300 пациентов), восемь из которых рассматривали ОМИ. В четырёх других исследованиях имели дело со странгуляционной кишечной непроходимостью, острым некрозом кишечника и смешанными типами острой ишемии кишечника, которые можно объединить под термином "острая ишемия кишечника"; рассчитанная чувствительность и специфичность составили 94% и 50%, соответственно [149]. Измерение D-димера, поэтому, может быть эффективным для выявления пациентов с ОМИ. Требуется дополнительная валидация этих результатов в крупных многоцентровых клинических исследованиях.

Исключение диагноза венозной тромбоземболии

Хотя уровни D-димера повышаются практически во всех

случаях острого ВТЭ, любые другие состояния, при которых повышается синтез или разрушение фибрина также способны создавать повышенные значения D-димера [2]. Эти состояния, перечисленные в табл. 4, включают инфекции, злокачественные опухоли, хроническое воспаление, старение, беременность, недавно перенесённое хирургическое вмешательство и травму. Крупное ретроспективное исследование 1647 пациентов продемонстрировало, что наиболее распространённые причины положительных результатов анализа D-димера были связаны с инфекциями, затем ВТЭ, обмороком, сердечной недостаточностью, травмой и злокачественными опухолями [126]. Это особо следует учитывать у госпитализированных пациентов, поскольку D-димер способен повышаться и по другим причинам, кроме ВТЭ и ДВС [1]. Бротман и др. обнаружили, что только 22% госпитализированных пациентов имеют нормальные уровни D-димера [150]. Таким образом, анализ D-димера не должен рассматриваться специфичным для ВТЭ [1,2,4,33], и его следует использовать, главным образом для исключения ВТЭ, поскольку низкие значения D-димера отражают отсутствие значимой (продолжающейся) активации свёртывания крови [1,151].

Эпидемиология ВТЭ

ВТЭ, включая как ТГВ, так и ТЭЛА, является жизнеугрожающим состоянием с частотой, варьирующей от 104 до 183 на 100 000 человеко-лет в Европе [152]. Заболеваемость в целом выше среди мужчин старше 45 лет, а также женщин детородного возраста [152]. Распространённость ВТЭ оценивается в 422 случая на 100 000 человек для изолированного ТГВ (69,9%), ТЭЛА (23,7%) или обоих состояний (6,4%) [117]. Частота случаев ВТЭ кажется немного выше у женщин по сравнению с мужчинами в США [117]. Заболеваемость ВТЭ также, как известно, резко повышается с возрастом [153].

Следует отметить, что в течение последних десятилетий общая заболеваемость ВТЭ существенно снизилась [154]. Более широкое внедрение тромбопрофилактики у госпитализированных пациентов может, как минимум, отчасти, объяснить этот результат. Специфично, что заболеваемость изолированным ТГВ также снизилась в то время как заболеваемость изолированной ТЭЛА повысилась [154]. Данное несоответствие может быть объяснено отсутствием значительного улучшения точности ультразвуковой диагностики ТГВ, тогда как улучшенное разрешение визуализирующих исследований применяется для диагностики ТЭЛА (то есть, мультidetекторная КТ) [154].

Таблица 4. Причины повышения D-димера [1,126,127,164].

Острый респираторный дистресс-синдром	крови	Посттрансплантационные осложнения
Пожилыи возраст	Сердечная недостаточность	Беременность или послеродовой период
Болезнь Альцгеймера	HELLP-синдром	Недавно перенесённое хирургическое вмешательство
Аневризма	Гемолиз (серповидно-клеточная анемия)	Болезни почек
Расслоение аорты	Кровотечение	Тяжёлая хроническая крапивница
Артрит	Госпитализация	Тромболитическая терапия
Фибрилляция предсердий	Воспалительные болезни кишечника	Травма
Ожоги	Ишемическая кардиомиопатия	Венозный или артериальный тромбоз
Злокачественные опухоли	Заболевание печени	
Хроническое воспаление	Локализованная или системная инфекция	
Инвалидность	Неонатальный период	
Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание	Панкреатит	

олько факторов связаны с повышенным риском ВТЭ, а объёмные хирургические вмешательства, госпитализация по поводу острых терапевтических заболеваний (например, почечной недостаточности, сахарного диабета или пневмонии), травму/переломы, тромбофилию, ожирение, злокачественное новообразование, беременность или послеродовой период, длительные периоды обездвиженности и приём пероральных контрацептивов [152,153,155]. В целом выживаемость после ТЭЛА является прогнозируемо хуже, чем после изолированного ТГВ. Выживаемость для ТГВ через 3 мес составляет 91,9% и 72,7%, соответственно, тогда как для ТЭЛА 62,8% и 47,5%, соответственно [152,156].

ВТЭ является главной проблемой здравоохранения по всему миру с рассчитанной заболеваемостью 3,0–3,3 случая на 1000 госпитализаций в год и частотой повторной госпитализации 4% [152,157–159]. По сравнению с госпитализированными контрольными субъектами, скорректированные средние прогнозируемые затраты были в 1,5–2,5 раза выше для пациентов с ВТЭ. Разница в затратах была наибольшей в течение первых 3 мес [160,161]. Общие ежегодные затраты на ВТЭ в 2007 г. варьировали от \$7594 до \$16 644 на пациента в США [158]. Относимые на счёт ВТЭ затраты оцениваются в 10 миллиардов долларов США.

[162]. Также рассчитано, что число случаев ВТЭ среди взрослых, как минимум, удвоится к 2050 г. (0,95 миллиона в 2006 г. до 1,82 миллионов согласно прогнозам к 2050 г.) [117].

Выполнение анализа D-димера

Согласно Агентству США по пищевым продуктам и лекарственным веществам (FDA) спецификации для чувствительности и ОПЦ анализа D-димера, применяемого для исключения ВТЭ должны составлять >95% (при нижней границе ДИ ≥90%) и ≥97% (при нижней границе ДИ ≥95%), соответственно [163]. CLSI предоставляет немного более строгие рекомендации для чувствительности и ОПЦ, захватывая ≥97% (при нижней границе ДИ ≥90%) и ≥98% (при нижней границе ДИ ≥95%), соответственно.

[163]. На основании этих требований, анализы D-димера можно классифицировать на две основные категории: (1) с высокой чувствительностью (>95%) и низкой специфичностью (<40%) и (2) с умеренной чувствительностью (80–94%) и высокой специфичностью (до 70%) [164]. Количественные лабораторные анализы с большей вероятностью обладают более высокой ОПЦ по сравнению с полуколичественными и качественными анализами [3]. Мета-анализ, опубликованный Ди-Низио и др., который включал 113 исследований, продемонстрировал, что ELFA (например, Vidas[®], Stratus DS[®] ("Сименс", США), AxSYM[®]), микропланшетные ELISA (например, Asserachrom[®], Enzygnost[®]) и латексные количественные иммуноанализы (второе поколение анализов на основе латекса [2]) (например, Tina-quant[®], STA-Liatest[®]) обладают более высокой чувствительностью (медиана, ≥95%), но меньшей специфичностью (медиана, ±50%) [165]. Они также обнаружили, что агглютинация цельной крови, латексный полуколичественный или количественный анализ обладают низкой чувствительностью (медиана, 84%) и высокой специфичностью (медиана, 76%) [165]. Эти результаты также

подтвердились в мета-анализе Штейна и др., который включал 78 исследований [151]. Аналогично Рой и др. обнаружили, что анализа ELFA демонстрируют наивысшее значение исключения (наиболее низкое соотношение отрицательной вероятности, см. ниже), а анализы с агглютинацией цельной крови наиболее низкое [166]. Специфичность МОП-анализов D-димера с цельной кровью в целом выше, чем лабораторных анализов D-димера (71% и 69% для ТГВ и ТЭЛА, соответственно), означая, что число пациентов, у которых ВТЭ можно исключить увеличилось [91]. Однако чувствительность является низкой (83% и 87% для ТГВ и ТЭЛА, соответственно) по сравнению с анализами D-димера в центральной лаборатории [165]. В более актуальных исследованиях также обнаружены оптимальные диагностические характеристики выполнения для современных лабораторных иммунологических анализов D-димера (например, STA-Liatest[®], HemosIL HS 500[®], HemosIL AcuStar[®], Innovance[®] ("Сименс", США), Tina-Quant[®]) [38,48,84,112,114,167,168]. Не все МОП-анализы D-димера подходят для использования с целью исключения ВТЭ [107]. Некоторые МОП-анализы одобрены только в качестве вспомогательных для диагностики и продолжают требовать дополнительных методов исследования для надёжного исключения ВТЭ [107]. Также важно знать одобрило ли FDA данный анализ для исключения ВТЭ [107]. К настоящему времени немногие МОП-анализы D-димера отвечают характеристикам выполнения, рекомендованным CLSI [95,107]. Количественные МОП-анализы находят себя более надёжными, чем качественные МОП-анализы, особенно у пациентов с низкой претестовой вероятностью ВТЭ [91,107,169]. Учитывая совокупно, ВОП должен взвесить преимущества быстро выполняемого МОП-анализа D-димера относительно недостатков более слабых общих характеристик выполнения [91].

Примечательно, что ОПЦ подвергается прямому влиянию распространённости заболевания [38]. Например, распространённость ТГВ варьирует между 10–50% [38]. По этой причине требуется точная интерпретация характеристик выполнения иммунологических анализов D-димера. Отношение отрицательной вероятности может быть наиболее точным критерием для оценки диагностических характеристик выполнения анализа D-димера [170,171]. Отношение отрицательной вероятности представляет собой величину изменения шансов или вероятность болезни после получения результата анализа [172]. Индекс числа пациентов, требуемых для анализа (NNT) или число пациентов, у которых D-димер должен быть измерён для исключения одного случая ВТЭ, также может использоваться для сравнения диагностического выхода выпускаемых промышленно иммунологических анализов D-димера [168,173,174].

Правила клинического прогнозирования (ПКП)

Широко продемонстрировано, что оценка средствами клинических шкал оценки должно сочетаться с анализом D-димера для улучшения диагностической специфичности результата D-димера и улучшения диагностической точности [2,4,33,120,153,175]. Целью оценки клинической вероятности является зависимость распространённости

Таблица 5. Правила клинического прогнозирования для ТЭЛА (адаптировано из Ригини и др. [174]).

Шкала Уэллса		Женевская		Пересмотренная	
Пункты	Баллы	Пункты	Баллы	Пункты	Баллы
Предшествующая ТЭЛА или ТГВ	1,5	Предшествующая ТЭЛА или	2	Возраст >65	1
Частота сердечных сокращений >100	1,5	Частота сердечных	1	Предшествующая ТЭЛА или ТГВ	3
Недавнее хирургическое вмешательство	1,5	Недавно перенесённое	3	Хирургическое вмешательство или	2
Клинические признаки ТГВ	3	Возраст		Активное злокачественное	2
Альтернативный диагноз менее	3	60-79	1	Односторонняя боль в конечности	3
Кровохарканье	1	≥80	2	Кровохарканье	2
Злокачественные опухоли	1	Газы артериальной крови		Частота сердечных сокращений	
		CO ₂ (кПа)		75-94	3
		<4,8	2	≥95	5
		4,8-5,19	1	Боль в нижней конечности при	4
				глубоких вен и односторонний	
		O ₂ (кПа)			
		<6,5	4		
		6,5-7,99	3		
		8-9,49	2		
		9,5-10,99	1		
		Обзорная рентгенография			
		Ателектаз	1		
		Подъём купола	1		
Клиническая вероятность	Клиническая	Клиническая вероятность			
Низкий	<2	Низкий	0-4	Низкий	0-3
Промежуточной	2-6	Промежуточной	5-8	Промежуточной	4-10
Высокий	>6	Высокий	≥9	Высокий	≥11
Дихотомизированный					
ТЭЛА маловероятна	≤4				
ТЭЛА вероятна	>4				

точной интерпретации диагностических методов исследования D-димера путём выявления подгрупп пациентов в зависимости от различных уровней распространённости ВТЭ: низкая (<10%), средняя (примерно 30%), высокая (>50%) или "маловероятная" (±10%) и "вероятная" (±35%) [155]. Существуют дополнительные аспекты, которые поддерживают использование D-димера в сочетании с КПП, например, тот факт, что некоторые пациенты с тромбозом могут иметь ложно-отрицательную концентрацию D-димера из-за гипофибринолитического состояния, небольших тромбов (то есть, дистального ТГВ или изолированной субсегментарной ТЭЛА), антикоагулянтной терапии или, если анализ на D-димер выполняется слишком рано или слишком поздно после тромбоза [1,2,4,33,48].

КПП извлекают из клинических исследований и включают признаки, симптомов и факторов риска ВТЭ [2]. Использование двухуровневых оценок обычно предпочтительнее, поскольку они носят прямой характер, а трёхуровневые оценки зависят от чувствительности анализа на D-димер (который редко известен врачам) [153,175]. Шкала оценки Уэллса и женевская шкала оценки (модифицированная или не модифицированная) — это два КПП, главным образом, используемых при ТЭЛА, тогда как шкала Уэллса особенно применима при ТГВ [155,169,174,176]. Эти шкалы для ТЭЛА показаны в табл. 5. Диагностические характеристики выполнения этих КПП обнаруживают себя почти сопоставимыми [119,177-179]. Другие КПП также валидированы и могут применяться в рутинной практике (например, Эмпирик, Шарлотты или упрощённая женевская шкала) [1,177,180]. Качественная КПП не должна содержать субъективных переменных и должна быть точной, воспроизводимой, легко

запоминаемой и предлагает стандартизированный подход по сравнению с клинической оценкой (особенно для неопытных врачей) [1,155]. Однако расчёт претестовой вероятности может оставаться субъективным [181,182]. Эти алгоритмы рассматриваются клинически валидированными, когда ряд тромбозоболоческих событий спустя 3 мес достигает 1-2% по сравнению с золотым стандартом (ангиография лёгочной артерии для ТЭЛА и венография для ТГВ) [183].

Различные алгоритмы, сочетающие КПП и измерение D-димера предложены и включены в международные рекомендации [33,155,164,184]. "низкая" или "маловероятная" вероятность обычно прослеживается посредством анализа D-димера. ВТЭ может быть исключена, когда значения D-димера находятся ниже специфического для метода пограничного значения. В этих условиях использование затратных по времени, дорогостоящих и менее безопасных (то есть, из-за облучения и/или введения контрастных препаратов) методов будет ненужным [2]. Однако, когда клиническая вероятность "высокая или вероятная" или "средняя/высокая", анализ D-димера неэффективен и должны применяться рентгенологические методы [2,185]. Положительный результат анализа на D-димер также может служить пусковым событием для проведения визуализирующих методов исследования [2]. Для ТГВ они будут включать ультразвуковое исследование [183] или доплерографию [183]. Для ТЭЛА наиболее часто применяемые методики включают КТ-ангиографию лёгочной артерии (КТАЛА) [183] или контрастную или неконтрастную магнитно-резонансную томографию, особенно когда КТАЛА не рекомендуется [183]. В ряде исследований, основанных на специфических алгоритмах сделан вывод о том, что отрицательный результат D-димера у пациентов со "оценкой" также способен безопасно исключить эпизод ВТЭ, таким образом, улучшая применимость анализа D-димера и уменьшая использование визуализирующих методов исследования [155,180]. В ряде других исследований, включающих мета-анализ 1660 пациентов, продемонстрировано, что нормальная концентрация D-димера вместе с низкой оценкой по шкалам

обладает ОПЦ до 95% [3,116,119,186]. Однако в современной практике такие клинические шаблоны не всегда соблюдаются [181,182]. В недавнем исследовании, который включал 487 врачей из шести стран, только 10% использовали шкалы претестовой вероятности, а 10% делали или подтверждали ТГВ на основании только результатов анализа D-димера. Более того, существенное количество врачей до сих пор назначает анализ D-димера у пациентов с высокой вероятностью ВТЭ, тогда как другие назначают визуализирующие методы исследования в случаях низкой претестовой вероятности. Такое разбазаривание ресурсов может привести к отрицательному влиянию на ресурсы здравоохранения [181,182]. Более того, в крупном исследовании, которое включало 1117 центров и 1529 пациентов с подозрением на ТЭЛА, диагностические мероприятия были несоответствующими у 662 пациентов (43%): у 36 (429 (8%)) пациентов с подтвержденной ТЭЛА и 626 из 110 (6%) пациентов, у которых ТЭЛА была исключена [187]. Одним из независимых факторов риска несоответствующего лечения является отсутствие письменных алгоритмов, которые включали шкалу оценки клинической вероятности. Основные усилия, поэтому, должны гармонизировать применение различных алгоритмов КПП.

В недавнем проспективном исследовании на основе 808 пациентов обнаружено, что низкий уровень D-димера (<750 мкг/л ФЭЕ), измеренный с помощью анализа D-димера MDA (многоцветный анализ агглютинации на латексе, "биоМерье"), может использоваться изолированно для исключения ТЭЛА без необходимости в оценке КПП [188]. Теоретическим преимуществом ограничения применения КПП является снижение затрат, относимых на счёт визуализирующих методов исследования (например, КТАЛА и вентиляционно-перфузионного сканирования лёгких) и профилактика осложнений [188]. Однако анализ MDA в настоящее время на рынке отсутствует. Более того, число пациентов с высокой претестовой вероятностью был абсолютно низким в данном исследовании [188]. С другой стороны анализ D-димера обладает ограниченной клинической ценностью у пациентов с высокой оценкой КПП, у которых распространённость ВТЭ высока (то есть, имеется низкая ОПЦ) [164]. Дополнительные исследования других анализов D-димера необходимы для подтверждения обнаруженных результатов. Тем не менее, использование анализа D-димера в качестве изолированного метода исследования не одобряется широко в большинстве рекомендаций и согласительных документов [12,4,33,38,127,164,175,183,189]. Это понятно, поскольку высокий процент смертельных исходов у нелеченных пациентов является основным риском гиподиагностики ВТЭ [183,185].

Скорректированное по возрасту пограничное значение

Как обсуждалось ранее, значения D-димера склонны к повышению с возрастом, таким образом, приводя к большей доле у пожилых пациентов (примерно 60%) со значениями D-димера выше традиционных пограничных значений 500 мкг/л ФЭЕ [1,4,33,105,117,118,190]. Специфичность D-димера для ВТЭ у пожилых пациентов (0–18%, >80 лет) ниже по сравнению с более молодыми пациентами (49–67%, <50 лет). По этой причине пожилые пациенты с меньшей вероятностью имеют

отрицательные результаты D-димера, когда ВТЭ отсутствует [12,118], а высокое число этих пациентов с низкой клинической оценкой может подвергаться ненужным визуализирующим методам исследования из-за высоких значений D-димера [118]. Это обусловлено консолидированной доказательной базой, которая демонстрирует, что распространённость ВТЭ повышается с возрастом [12,119,152,174].

Скорректированные по возрасту пограничные значения валидируются и рекомендуются по причине того, что их применение увеличивает диагностическую специфичность без существенного ухудшения ОПЦ [33,119,173,191–193]. Расчёт скорректированного по возрасту пограничного значения основывается на следующем уравнении: "скорректированное по возрасту пограничное значение, мкг/л ФЭЕ = возраст в годах $\times$ 10 [119]". Таким образом, скорректированное по возрасту пограничное значение у 70-летних пациентов составляет 700 мкг/л ФЭЕ (а не 500 мкг/л ФЭЕ). Коэффициент умножения "10" немного округляется для улучшения практичности и клинической применимости [119].

В исследовании ADJUST PE, которое включало более 3000 пациентов, проспективно продемонстрировано, что сочетание скорректированного по возрасту пограничного значения и клиническая оценка (шкала Уэллса или пересмотренная женевская шкала) сопровождалась более высокой долей пациентов, у которых ТЭЛА могла быть безопасно исключена без дополнительной КТАЛА [120,194]. Во множестве других исследований продемонстрировано, что число пациентов, у которых можно исключить ВТЭ значительно увеличивается после применения скорректированных по возрасту пограничных значений, а данный подход также находит себя экономически выгодным ввиду того, что меньшее число пациентов с низкой клинической оценкой потребует подвергнуть дорогостоящим визуализирующим исследованиям [120,168,174,183,194].

В недавнем мета-анализе оценивали клиническую эффективность скорректированных по возрасту пограничных значений у 12497 пожилых пациентов и пришли к выводу о том, что чувствительность составила >97% во всех возрастных категориях [118]. Прибавка в специфичности (до 23% лучшая специфичность по сравнению с фиксированным пограничным значением) была особенно желательна у пациентов старше 75 лет [118,120]. Данная стратегия была валидирована как для ТЭЛА, так и для ТГВ со множеством выпускаемых иммунологических анализов D-димера [38,119,120,168,191]. В частности, Оуде Эльферинк и др. обнаружили, что ОПЦ 9 иммунологических анализов D-димера всегда была >97% [38]. В другом исследовании обнаружена ОПЦ >99% при использовании пяти разных иммунологических анализов D-димера [168].

Недавно Фарм и др. сообщили, что 4 анализа D-димера демонстрируют чувствительность >95% и ОПЦ >97%, тогда как только один метод (MediRox®, Швеция) демонстрировал немного меньшую чувствительность (94%) [191]. Хотя скорректированные по возрасту пограничные значения кажутся эффективными, следует соблюдать осторожность с недостаточно или не подвергшимися валидации иммунологическими анализами D-димера [106]. Недавно использование скорректированных по возрасту пограничных

ий для исключения ТЭЛА также поддерживалось европейским кардиологическим обществом (European Society of Cardiology, ESC) [184].

Интересно, что в недавнем исследовании продемонстрировано, что скорректированные по возрасту пороговые значения также могут быть эффективны у более молодых пациентов. Прохаска и др. [192] провели клиническое исследование, которое включало 500 пациентов с подозрением на ТГВ и сообщили, что пограничное значение D-димера 500 мкг/л ФЭЕ обладает меньшей чувствительностью у пациентов в возрасте 76,1% по сравнению с пожилыми пациентами (92,9%). Меньшая чувствительность в особенности обнаруживалась у женщин и пациентов с неспровоцированным ТГВ, с низкой гемодинамической нагрузкой и с дистальной ТГВ [192]. Однако использование более низкого пограничного значения у молодых пациентов (250 мкг/л ФЭЕ) было эффективным при значительном увеличении чувствительности данного метода исследования до 92,4%. Тем не менее, дополнительные исследования потребуются, чтобы подтвердить результаты данного предварительного обсервационного исследования.

Скорректированные по клинической вероятности пограничные значения

Также предложено использовать скорректированные по клинической вероятности пограничные значения [2,195-197]. Линкинс и др. использовали низкое (200 мкг/л ФЭЕ), промежуточное или "традиционное" (500 мкг/л ФЭЕ) и высокое (1000 мкг/л ФЭЕ) пограничное значение D-димера (анализ D-димера MDA) для пациентов с высокой, средней и низкой претестовой вероятностью, соответственно [196]. В целом 571 пациент был изучен ретроспективно. Хотя авторам не удалось выявить различную чувствительность и ОПЦ среди групп для диагностики ВТЭ, использование скорректированных по клинической вероятности пограничных значений повышает специфичность анализа D-димера по сравнению с традиционным подходом (то есть, 44,7% против 60,4%) [196]. В другом исследовании, опубликованном Кабрхелем и др., 7940 пациентов с подозрением на ТЭЛА и основанном на шести различных анализах D-димера, сообщались аналогичные данные [195]. Использование более высоких (традиционное x2), традиционных (идентичные) и более низких (традиционное.2) пограничных значений у пациентов с низкой, промежуточной и высокой претестовой вероятностью демонстрирует более высокую специфичность (75% против 58%) и аналогичную ОПЦ (99,1% против 99,5%) [195]. Клайн и др. также указали на использование более высокого пограничного значения D-димера (1000 мкг/л вместо 500 мкг/л) у более молодых пациентов (то есть, в возрасте <50 лет) с низкой клинической оценкой ТЭЛА (стратегия коррекции по клинической вероятности). Авторы обнаружили существенное снижение потребности в выполнении ненужных ангиографий легочной артерии, но также наблюдали небольшое снижение частоты диагностики изолированной субсегментарной ТЭЛА [198]. Аналогично Линкинс и др. сообщили, что модификация пограничных значений D-димера согласно клинической претестовой вероятности ТГВ (<500 мкг/л для средней и низкой претестовой вероятности, соответственно) может сопровождаться сниженной потребностью в выполнении ультразвукового исследования без ухудшения ОПЦ метода исследования [185].

Недавно ван дер Хулл и др. проспективно провели валидацию диагностического алгоритма, включающего правило принятия клинического решения YEARS (ПКР) (клинические признаки ТГВ, кровохарканье, ТЭЛА, как наиболее вероятный диагноз) и различные пограничные значения D-димера у 3465

пациентов с подозрением на ТЭЛА. Среди 2946 (85%) пациентов, у которых ТЭЛА была исключена (отсутствие ПКР YEARS и D-димер <1000 мкг/л или, как минимум, одно ПКР YEARS и D-димер <500 мкг/л), частота ВТЭ в течение 3-месячного периода наблюдения составила только 0,61% (95% ДИ: 0,36%–0,96%) [180]. Кроме того, наблюдалось 14% снижение применения КТАЛА [180]. На основании данного последнего исследования ван дер Поль и др. обнаружили, что скорректированное по возрасту пограничное значение скорректированное по возрасту не добавило ценности к алгоритму YEARS [199].

Таках Лапнер недавно сравнил обе стратегии коррекции по возрасту и клинической вероятности [197]. Для данной цели 1649 пациентов с низкой или средней клинической вероятностью после оценки первого ВТЭ-события подверглись изучению ретроспективно. Авторы обнаружили, что ОПЦ было аналогичным в обеих группах (99,7% против 99,6%), но также наблюдали существенно более высокую частоту отрицательных результатов анализа D-димера (STA-Liatest®) при использовании стратегии коррекции по клинической вероятности по сравнению со стратегией коррекции по возрасту (56,1% против 50,9%) [197]. Согласно этим недавним находкам, можно заключить, что пограничные значения, скорректированные по клинической вероятности, могут быть более эффективными по сравнению с пограничными значениями, скорректированными по возрасту для ограничения числа визуализирующих исследований. Однако данное заключение требует подтверждения посредством дальнейших проспективных исследований с применением различных иммунологических анализов D-димера.

Диагностика ВТЭ в специфических популяциях

У пациентов, недавно перенесших хирургическое вмешательство D-димер, обычно повышается, а диагностика ВТЭ, по этой причине, является затруднительным. Ни одно КПП не является валидизированным, а только глобальное клиническое суждение врача можно использовать для оценки КПП [200]. Однако клиническое суждение критикуется за отсутствие стандартизации и сложности в обучении. По этой причине врачи выполняют визуализирующие исследования во всех случаях подозрения на ВТЭ. Тем не менее, Пеналуза и др. разработали шкалу оценки, состоящую из 9 переменных для оценки применимости измерений D-димера, используя данные от 4537 пациентов, которым был проведен высокочувствительный анализ D-димера (Vidas® для 2079 пациентов, STA-Liatest® для 1783 пациентов и MDA® для 675 пациентов) [201]. Эти 9 переменных были независимо связаны с риском ложноположительного значения D-димера (женский пол: +1, возраст 65-84 лет: +4, возраст >85 лет: +8, частота сердечных сокращений >95/мин: +1, насыщение крови кислородом <95%: +2, температура >38,5 °C: +3, наличие ВТЭ в анамнезе: +1, хирургическое вмешательство под общей анестезией в течение 4 нед: +2, активное злокачественное новообразование: +3, беременность или послеродовой период в течение 4 нед: +4). У пациентов с невысоким КПП и оценкой релевантности ≤8, как минимум, у 10% количественный анализ D-димера ниже 500 мкг/л, означая, что у пациентов с недавно перенесенным хирургическим вмешательством измерение D-димера может оставаться эффективным, как минимум, если отсутствуют другие факторы риска ложноположительных результатов. Несомненно, отрицательный результат D-димера сохраняет свою чувствительность и ОПЦ [200].

Аналогично уровни D-димера повышаются физиологически во время беременности и в послеродовом периоде. В исследовании, которое включало 1343 беременных с

ведёнными измерениями D-димера с применением имметрического метода (STA-Liatest®), частота результатов D-димера ниже обычного пограничного значения (мкг/л) у здоровых беременных составила 85%, 29% и 4,1% в первом, второго и третьего триместров, соответственно [202]. Аналогичные результаты наблюдались с этими анализами (MDA^R и анализом HemosIL HS®) [203,204]. В послеродовом периоде D-димер возвращался к нормальному уровню около 6-й недели. В случае подозрения на ТЭЛА, поскольку визуализирующие методы исследования могут подвергать мать и плод облучению, способность исключить ТЭЛА при помощи нерентгенографических методов имеет ключевое значение [107]. Чтобы улучшить применимость результатов D-димера, предложены, но ещё не валидированы в полном проспективном исследовании специфические пограничные значения [124]. Однако, снова, отрицательный результат D-димера сохраняет свою чувствительность и ОПЦ [107]. Два крупных исследования продолжаются в настоящее время по данной теме и могут дать важную информацию по лучшему алгоритму для исключения ВТЭ у беременных [205]. В настоящее время, чтобы избежать выполнения визуализирующих исследований, измерение D-димера до сих пор рекомендуется у беременных с подозрением ВТЭ и высоким КПП, как минимум, при подозрении на ТЭЛА [206]. У пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием значимость D-димера в диагностике ВТЭ снижается [107]. Распространённость ВТЭ повышается (ВТЭ встречается до 20% онкологических пациентов), а ОПЦ, по этой причине, снижается [107,207]. Крупный мета-анализ 10002 пациентов продемонстрировал, что распространённость как низкой оценки по шкале Уэллса и отрицательное значение D-димера среди онкологических пациентов составила только 9% [208]. Также показано, что 88–94% пациентов со злокачественными новообразованиями требуют дополнительных методов исследования для исключения ВТЭ [209]. Однако измерение D-димера, поскольку включено в алгоритм, может быть эффективным для идентификации онкологических пациентов с низким или высоким риском ВТЭ [210].

Исключение ВТЭ у пациентов с болезнями почек также является затруднительным, учитывая, что фрагменты D-димера элиминируются, главным образом, посредством почечного клиренса и катаболизма в ретикулоэндотелиальной системе [11]. Таким образом, Роберт-Эбади и др. продемонстрировали, что концентрации D-димера увеличиваются соответственно состоянию почек, а доля отрицательных результатов D-димера снизилась с 46% до 11% при нормальном состоянии почек (≥ 90 мл/мин) и средней степени почечной недостаточности (30–59 мл/мин), соответственно [211]. Кроме того, Линдер и др. показали, что 100% пациентов с низкой рСКФ (<30 мл/мин; $n = 29$) имеют положительное значение D-димера [212]. Специфичность, таким образом будет пропорциональна снижению, соответствующему состоянию почечной

недостаточности [212,213]. Возможность использования скорректированных по функциональному состоянию почек пограничных значений должна быть верифицирована в посвящённых специально этому вопросу исследованиях [212].

Прогнозирование рецидива ВТЭ

Риск рецидива во время 1-летнего наблюдения после первого эпизода ВТЭ выше у мужчин (9,5%), чем у женщин (5,3%) и склонно также увеличиваться со временем (9,1% и 19,7% у мужчин и женщин через 3 года, соответственно) [214]. Интересно, что высокое значение D-димера сопровождается повышенным риском рецидива ВТЭ [127]. На основании этого указывается, что продолжительность антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭ может комбинироваться с результатами анализа D-димера [1,215]. В исследовании PROLONG значение D-димера увеличивалось спустя 1 мес после прекращения приёма антагонистов витамина К (ABK) у 608 пациентов с ВТЭ, получавших антикоагулянты, которые получали лечение в течение, как минимум, 3 мес [215]. Пациенты с нормальными значениями D-димера измеренными с помощью анализа D-димера Clearview Simplify^R (количественный анализ с цельной кровью) не возобновляли приём антикоагулянтов, тогда как у пациентов с патологическими значениями D-димера случайным образом распределялись для получения или не получения новой антикоагулянтной терапии. Патологическая концентрация D-димера наблюдалась примерно у 37% пациентов. Среди них новый эпизод ВТЭ возник у 15; пациентов, которые прекратили приём ABK, тогда как события ВТЭ развивались только у 2,9% тех пациентов, которые получали терапию ABK (скорректированное отношение рисков [OR] 4,26; 95% ДИ 1,23–14,6; $p = 0,02$). Ленани и др. повторно проанализировали данные исследования PROLONG, чтобы оценить пограничные значения D-димера для нескольких количественных анализов (Vidas®, Innovance®, HemosIL® и STA-Liatest®) [216]. На основании post-hoc-анализа они определили специфичные для возраста пограничные значения и идентифицировали более высокое пороговое значение для пожилых пациентов (то есть, в возрасте старше 70 лет) [216]. Использование стратегии на основании специфичных для метода пограничных значений, скорректированных по возрасту и полу, таким образом, рекомендуется для более точного прогнозирования рецидивирования ВТЭ [217,218]. Использование результатов количественных методов вместо качественных (то есть, положительный или отрицательный) может быть более подходящим для достижения данной цели [216–218]. Мета-анализ Дукетис и др., который включал 1818 пациентов из семи проспективных исследований, обнаружил, что значения D-димера было существенным предвестником ВТЭ (OR 2,59; 95% ДИ 1,90–3,52; $p < 0,001$) [214]. В целом значения D-димера выше диагностического порогового значения спустя 3 мес антикоагулянтной терапии у пациентов с первым неспровоцированным событием ВТЭ сопровождалось удвоенным

и рецидива по сравнению с пациентами с меньшими значениями D-димера [2,219]. Риск рецидива ВТЭ был сходным у молодых и пожилых пациентов. Недавно Налер и др. продемонстрировали, что повышение значений D-димера (D-dimer and Innovance®) наблюдались после отмены антикоагулянтной терапии спустя 1 мес (ОР 3,3; 95% ДИ 1,8–5,1) у пациентов мужского пола (ОР 2,8; 95% ДИ 1,5–5,1), а использование гормональных контрацептивов (ОР 0,1; 95% ДИ 0,0–0,9), было значимым предвестником рецидива ТГВ у 479 пациентов, у которых был установлен диагноз проксимального ТГВ [220]. Эти авторы также обнаружили, что высокие значения VIII фактора (ОР 2,2; 95% ДИ 1,2–4,0) могут быть предвестниками рецидива ВТЭ [220]. Важно дифференцировать между спровоцированной и неспровоцированной ВТЭ. Пациенты со спровоцированной ВТЭ после хирургического вмешательства, травмы нижней конечности и ортопедической иммобилизацией или госпитализацией по поводу терапевтического заболевания) имеют крайне низкий риск рецидива по сравнению с пациентами с неспровоцированной ВТЭ, которые имеют более высокий риск рецидива через два года ($\pm 20\%$) [221].

Для прогнозирования риска рецидива неспровоцированной ВТЭ разработано несколько моделей. В исследовании в реальном времени Тосетто и др., выполненном с различными анализами D-димера в девяти центрах повышение значений D-димера после прекращения антикоагулянтной терапии с пороговым значением 500 мкг/л с количественным анализом (результат "положительный" результат при качественном анализе), молодой возраст (< 50 лет), мужской пол и ВТЭ не сопровождаемая гормональной терапией у женщин идентифицировались в качестве наилучших предвестников рецидива ВТЭ (площадь под графиком, 0,71) [222]. Диагностические характеристики выполнения модели, включающие все эти переменные обладали большей диагностической эффективностью по сравнению с пороговым анализом D-димера (площадь под графиком 0,61; $p < 0,001$). По этой причине шкала оценки может быть полезной для решения о возможности отмены или возобновления антикоагулянтной терапии после обычного 3-месячного периода. Шкала оценки DASH была ретроспективно валидирована в недавнем независимом когортном исследовании, но шкала, как кажется, работала лучше у более молодых пациентов (< 65 лет) [223]. Насколько известно авторам шкала оценки DASH не была валидирована в рамках интервенционного проспективного исследования. Дополнительные алгоритмы, например, венская и прогностическая модель HERDOO2 также разработаны [224]. Венская прогностическая модель включает D-димер (анализ Assegachrom®), пол и места указательного события [224,225]. Она была валидирована на внешней популяции, но, снова, не в рамках интервенционного исследования [226]. Напротив, модель HERDOO2 недавно была валидирована в интервенционном исследовании, которое включало 3155 пациентов из нескольких стран [227]. Данная модель включала D-димер (измеренный с помощью анализа Vidas®; пороговое значение 250 мкг/л), возраст, индекс массы тела (ИМТ) и посттромботические признаки [224,228]. Вместе с этими значениями комитет по научным вопросам и стандартизации Международного общества тромбоза и гемостаза рекомендует выполнять анализ на D-димер у всех пациентов с клиническим подозрением на рецидив ВТЭ [229]. Однако осторожность следует использовать при экстраполяции этих результатов на

другие иммунологические анализы D-димера. Более того, сохраняются противоречия в отношении наиболее подходящего времени мониторинга D-димера в течение или после отмены антикоагулянтной терапии. Наконец, точное определение "положительного" или "отрицательного" D-димера (то есть, точного пограничного значения) до сих пор остаётся неудовлетворённой потребностью [2,214].

Прогнозирование риска ВТЭ у госпитализированных пациентов

Недавно было обнаружено, что исходный уровень D-димера, измеренный у 7441 госпитализированного пациента, был независимо связан с симптоматической ВТЭ в течение периода примерно 3 мес (скорректированное ОР 2,22; 95% ДИ 1,38–1,58; $p < 0,001$) [230,231]. Пациенты, госпитализированные по поводу острого заболевания (ишемический инсульт, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, ревматические заболевания, инфекции), несут повышенный риск развития ВТЭ [231–234]. Оценка риска для ВТЭ, по этой причине, требуется перед началом тромбопрофилактики [231]. Инструмент оценки Международного регистра медикаментозной профилактики венозной тромбозом (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism, IMPROVE) был разработан с целью стратификации риска у госпитализированных пациентов с терапевтическими заболеваниями. Шкала оценки включает множество клинических переменных, например, перенесённую ВТЭ, диагностированную тромбофилию, имеющийся паралич нижней конечности, имеющееся злокачественное новообразование, иммобилизацию ≥ 7 дней, интенсивную терапию или нахождение в кардиологическом отделении и возраст > 60 лет [231]. Поскольку D-димер является независимым предвестником симптомной ВТЭ, Гибсон и др. сочетали анализ D-димера с инструментом оценки IMPROVE [231]. Уровень D-димера ≥ 2 х верхней референсной границы (ВРГ), измеренный с помощью платформы STA-Liatest, был отнесён к двум дополнительным точкам в новой шкале оценки (IMPROVEDD). Популяция исследования APEX использовалась для валидации данного подхода. Сочетание клинических переменных уже включённых в шкалу оценки IMPROVE с результатами анализа D-димера было эффективным в существенном улучшении дискриминации риска и реклассификации риска у пациентов как через 42, так и 77 дней.

Диагностика и мониторинг диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

ДВС является жизнеугрожающим состоянием, характеризуемым постоянной активацией системы гемостаза с внутрисосудистым образованием тромбина, образованием фибрина и усиленным фибринолизом [3]. ДВС у пациентов может проявляться кровотечением, тромбозом или обоими состояниями [164]. Раннее распознавание ДВС является первостепенной задачей для начала соответствующего лечения, которое обычно включает устранение вызвавшего синдром состояния (например, сепсис, травма или ожоги, акушерские заболевания, отравления, лекарственные препараты, иммунологические расстройства и другие воспалительные заболевания [1]. Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) [235] и Японское министерство здравоохранения и социального благополучия [236] предложили

разных шкалы оценки для диагностики и лечения ДВС. Применение этих систем оценки принесло сходную диагностическую эффективность в отношении ДВС [1,237]. Лабораторными параметрами, включёнными в эти системы, являются число тромбоцитов, фибриноген, протромбиновое время и ПРФ [235,236,238]. Хотя D-димер является наиболее распространённым ПРФ, измеряемым в клинических лабораториях, некоторые авторы указывают, что растворимый фибрин может быть более специфичным для выявления внутрисосудистого образования сгустка. D-димер рассматривается положительным, когда его значение ≥ 2 раза выше BPG [1,4]. Как и для ВТЭ в настоящее время существуют консолидированные доказательства того, что "нормальные" значения D-димера исключают диагноз ДВС [127]. Однако "положительные" значения D-димера нельзя рассматривать специфическими для ДВС, поскольку D-димер может повышаться при большом числе клинических состояний (табл. 4). Повторное выполнение анализа D-димера (то есть, 3 раза в сутки) также важно для мониторинга ДВС [236,238,239]. Измерение D-димера и мономера фибрина позволяет выявлять пациентов с септическим шоком с худшей выживаемостью [240].

Выводы

Сегодня D-димер, становится одним из наиболее часто запрашиваемых коагулографических методов анализа. D-димер, рассматриваемый биомаркером активации коагуляции и фибринолиза, применяется, главным образом, для исключения ВТЭ. Отрицательное значение D-димера вместе с низкой клинической вероятностью позволяет безопасно исключить ВТЭ при подозрении на неё. В настоящее время рекомендуется применять анализы D-димера с крайне высокой чувствительностью и ОПЦ для безопасного исключения ВТЭ ($\geq 95\%$ и $\geq 97\%$, соответственно). Однако положительные значения D-димера всегда провоцируют проведение визуализирующих исследований для подтверждения ВТЭ, учитывая, что широкий диапазон заболеваний и состояний характеризуется повышением D-димера (то есть, старение, воспаление, злокачественные новообразования, почечная недостаточность). Недавно использование скорректированных по возрасту пограничных значений для безопасного исключения ВТЭ было предложено с целью существенного повышения ППЦ без существенного ухудшения ОПЦ, так, чтобы, в конечном итоге, улучшить клиническую применимость измерений D-димера у пожилых пациентов с низкой клинической вероятностью. Даже несмотря на то, что эти скорректированные пограничные значения предлагаются в нескольких рекомендациях, многие лаборатории до сих пор их не применяют. По этой причине необходимы большие усилия по внедрению в практику этих рекомендаций. Исключение ВТЭ у специфических групп пациентов (то есть, беременных, пациентов с сердечной недостаточностью, злокачественными опухолями, периоперационный период) также является

затруднительным. Применение МОП-анализов D-димера в качестве быстрых скринингового инструмента является особенно привлекательным для ВОП, поскольку количественные анализы D-димера центральных лабораторий не всегда легко доступны. Однако не все МОП-анализы D-димера являются подходящими для использования с целью исключения ВТЭ и должны применяться только те МОП-анализы, которые были валидированы в клинических испытаниях и разрешены к применению FDA.

Измерение D-димера также эффективно в прогнозировании риска рецидива ВТЭ и риска ВТЭ у госпитализированных пациентов, а также с целью диагностики и мониторинга ДВС. Другие появляющиеся показания (то есть, прогнозирование болезни периферических артерий, скрининг внутрисердечных тромбов) требуют дополнительных исследований.

Преданалитические требования имеют первостепенное значение в гемостазиологической лаборатории. Тем не менее, литература уверяет в отношении нескольких преданалитических переменных, которые оказывают влияние на результаты D-димера (размер иглы, устройства типа "бабочка", использование ПНП, *in vitro* гемолиз, стабильность). В ряде специфических условий (то есть, экстренные ситуации, пожилые пациенты, задержка перед центрифугированием), результаты анализа D-димера могут сообщаться врачу без ухудшения лечения пациента.

Основным недостатком анализов D-димера является высокая вариабельность, наблюдаемая между иммунологическими анализами. Такая вариабельность объясняется теми фактами, что D-димер состоит из смеси большого числа продуктов разрушения перекрёстно-связанного фибрина, применением различных моноклональных антител, отсутствием международных сертифицированных внутренних контролей или калибраторов и использованием различных единиц измерения и клинических пограничных значений. Дополнительные исследования требуются для достижения гармонизации измерений D-димера. Продолжение дискуссии между производителями, учёными и врачами обязательна для достижения этой цели.

Благодарности

Авторы хотят поблагодарить мистера Николаса Бэйлли за редактирование рисунков и таблиц.

Заявление о конфликте интересов

Авторы не сообщили о потенциальном конфликте интересов.

ORCID

Джузеппе Линни <http://orcid.org/0000-0001-9523-9054>
Франсуа Муллер <http://orcid.org/0000-0001-6947-6099>

Литература

- [1] Адам С. С., Кей Н. С., Гринберг К. С. Антиген D-димера:

- актуальные идеи и будущие перспективы. *Blood*. 2009; 113:2878-2887.
- Линкинс Л.А., Такач Лапнер С. Обзор анализов D-димера: хороший, плохой и злой. *Int J Lab Hematol*. 2017;39 (Suppl 1):98-103.
- Райли Р.С., Жильбер А.Р., Далтон Д.Б. и др. Широко применяемые типы и клиническое применение анализа D-димера. *Lab Med*. 2016;47:90-102.
- Трахил Д., Липпи Д., Фавалоро Э.Д. Анализ D-димера: лабораторные аспекты и актуальные вопросы. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:91-104.
- Бломбак Б. Фибриноген и фибрин — белки со сложными ролями в гемостазе и тромбозе. *Thromb Res*. 1996;83:1-75.
- Сидельманн Д.Д., Грам Д., Есперсен Я. и др. Образование и лизис фибринового сгустка: основные механизмы. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:605-618.
- Медвед Л., Невенхузен В. Молекулярные механизмы инициации фибринолиза фибрином. *Thromb Haemost*. 2003;89:409-419.
- Гаффни П.Д., Лэйн Д.А., Каккар В.В. и др. Описание растворимого комплекса D-димер-комплекс Е при расщеплении перекрёстно связанного фибрина. *Thromb Res*. 1975;7:89-99.
- Ребер Д., Де Моерлузе П. Стандартизация анализа D-димера. В: Китчен С., Олсон Д., Престон Ф. Э., ред. Качество в лабораторном гемостазе и тромбозе. 2-е изд. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013. p. 136-146.
- Гаффни П.Д., Эджелл Т. Крейтон-Кемпсфорд Л.Д. и др. Анализ продуктов разрушения фибрина (ПРФ): анализ вопросов стандартизации и целевые антигены в плазме крови. *Bt J Haematol*. 1995;90:187-194.
- Лип Д.И., Лоув Д.Д. D-димер фибрина: эффективный клинический маркер тромбоза? *Clin Sci*. 1995;89:205-214.
- Хаасе К., Йоргенсен М., Эллервик К. и др. Зависимые от возраста и пола референсные интервалы для D-димера: доказательства значительного повышения с возрастом. *Thromb Res*. 2013;132:676-680.
- Демфле К.Э. Валидация, калибровка и специфичность количественного анализа D-димера. *Semin Vasc Med*. 2005; 5:315-320.
- ISO Медицинские лаборатории — требования к качеству и компетенциям. ISO 15189:2012. Женева, Швейцария: Международная организация по стандартизации; 2012.
- Липпи Д., Франчини М., Монтаньяна М. и др. Качество и надёжность рутинных коагулографических исследований: можем ли мы доверять этому образцу? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17: 513-519.
- Плебани М. Ошибки в клинических лабораториях или ошибки в лабораторной медицине? *Clin Chem Lab Med*. 2006;44: 750-759.
- Плебани М., Карраро П. Ошибки в лаборатории: типы и частота. *Clin Chem*. 1997;43:1348-1351.
- Плебани М., Фавалоро Э.Д., Липпи Д. Безопасность пациента и качество в лаборатории и анализа гемостаза: обновлённая петля? *Semin Thromb Hemost*. 2012;38: 553-558.
- Престон Ф. Э., Липпи Д., Фавалоро Э.Д. и др. Вопросы качества при лабораторном гемостазе. *Haemophilia*. 2010;16: 93-99.
- Липпи Д., Фавалоро Э. Причины ошибок в медицинских лабораториях. В: Китчен С., Олсон Д., Престон Ф. Э., ред. Качество в лабораторном гемостазе и тромбозе. 2-е изд. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013. p. 22-31.
- Маньетте А., Шательен М., Шательен Б. и др. Преданалитические вопросы в гемостазиологической лаборатории: руководство для клинических лабораторий. *Thromb J*. 2016;14:49.
- Сальвано Д.Л., Липпи Д., Басси А. и др. Распространённость и тип преданалитических проблем для образцов госпитализированных пациентов в коагулографической лаборатории. *J Eval Clin Pract*. 2008;14:351-353.
- Гречу Д.С., Влад Д. К., Димитрашку В. Индикаторы качества в преданалитической фазе анализа в лаборатории. *Lab Med*. 2014;45:74-81.
- Дикмен З.Д., Пиньяр А., Акбийюк Ф. Отбраковка образца в лабораторной медицине: необходимость для безопасности пациента? *Biochem Med*. 2015;25:377-385.
- Эдкок Д., Целостность образца и преданалитические переменные. В: Китчен С., Олсон Д., Престон Ф. Э., ред. Качество в лабораторном гемостазе и тромбозе. 2-е изд. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013. p. 45-56.
- Фрейзер К. Г. Биологическая вариация: от принципов к практике. Washington, DC: AACC Press; 2001. p. 67-90.
- де Маат М.П., ван Ши М., Клофт К. и др. Биологическая вариация переменных гемостаза при тромбозе и кровотечении: последствия для спецификаций характеристик выполнения. *Clin Chem*. 2016;62:1639-1646.
- Фавалоро Э.Д., Фанк Д.М., Липпи Д. Преданалитические переменные при коагулографическом анализе, связанные с диагностическими ошибками в гемостазе. *Lab Med*. 2012;43:1-10.
- Хант Б. Д., Парратт Р., Кейбл М. и др. На активацию свёртывания крови и тромбоцитов влияет гидрофобность искусственных поверхностей. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8:223-231.
- Лоффен Р., Клейнегрис М.К., Лубеле С.Т. и др. Преаналитические переменные образования тромбина: в направлении стандартной процедур и валидации метода. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2544-2554.
- Липпи Д., Сальвано Д.Л., Монтаньяна М. и др. Влияние размера игл, применяемых для забора образцов венозной крови, на рутинные клинико-биохимические анализы. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:1009-1014.
- Липпи Д., Сальвано Д.Л., Гвиди Д.К. Отсутствие влияния устройств типа "бабочка" на рутинные коагуляционные анализы и измерение D-димера. *J Thromb Haemost*. 2005;3: 389-391.
- Липпи Д., Кервеллин Д., Касагранда Л. и др. Анализ D-димера при подозрении на венозную тромбоземболию в отделении скорой медицинской помощи. Согласительный документ AcEMC, CISMEL, SIBioC и SIMeL. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:621-628.
- CLSI Сбор, транспортировка и обработка образцов крови для тестирования коагуляции плазмы и молекулярного гемостаза. Документ CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов) H21-A5, 5-е изд. Уэйн, Пенсильвания Институт клинических и лабораторных стандартов; 2008.
- Лерой-Матерон К., Гоял-Хельманн М. Влияние условий забора образцов крови на измерения маркеров активации коагуляции (фрагмент протромбина 1 + 2, комплексы тромбинантитромбин и D-димеры). *Thromb Res*. 1994;74:399-407.
- Джосселин Р.К., Джанатпур К., Ларкин Э. К. и др. Сравнение образцов, полученных из стеклянных пробирок с 3,2% цитратом натрия и двух пластиковых пробирок для забора образцов крови с 3,2% цитратом натрия при коагулографических исследованиях. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:843-848.
- Явас С., Айзас С., Косе С.К. и др. Влияние систем забора крови на коагулографические исследования. *Turk J Haematol*.

- 2012;29:367-375.
- Оуде Эльферин Р.Ф., Лут А.Э., Ван Де Класхёрст К.Г. и др. Клиническая оценка восьми разных анализов D-димера для исключения тромбоза глубоких вен у пациентов в условиях первичного звена оказания медицинской помощи. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015; 75:230-238.
- Шутгенс Р.Э., Хаас Ф.Я., Рувен Х.Я. и др. Отсутствие влияния гепаринизированной плазмы крови и других преданалитических переменных на определение D-димера. *Clin Chem*. 2002;48: 1611-1613.
- Вукович Т. К., Хамви А., Бигльмайер К. Анализ D-димера в рамках рутинного клинико-биохимического профиля. *Clin Chem*. 1998;44:1557-1558.
- Липпи Д., Сальвано Д.Л., Росси Л. и др. Аналитические характеристики выполнения анализа D-димера для автоматизированного иммуноаналитического анализатора Immulite 2000. *Int J Lab Haematol*. 2007;29:415-420.
- Лакруа Р., Юдикон К., Поселе П. и др. Влияние преданалитических параметров на измерение циркулирующих микрочастиц: в направлении стандартизации протокола. *J Thromb Haemost*. 2012;10:437-446.
- Ле-Келле С., Пари М., Нуйер К. и др. Преданалитические эффекты транспортировки пневмопочтой на рутинные гематологические и коагулографические анализы, глобальные анализы коагуляции и анализы функции тромбоцитов. *Thromb Res*. 2017;153:7-13.
- Валлин О., Содерберг Я., Гранквист К. и др. Преданалитические эффекты транспортировки пневмопочтой на рутинные гематологические, коагулографические параметры, функции тромбоцитов и глобальную коагуляцию. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1443-1449.
- Будауд Л., Диваре Мари Ж., Безо П.А. Быстрое центрифугирование для рутинных коагулографических исследований. *Ann Biol Clin*. 2006;64:315-317.
- Сальвано Д.Л., Липпи Д., Монтанья М. и др. Влияние температуры и длительности хранения перед центрифугированием образцов на рутинные исследования свёртывающей системы крови. *Int J Lab Hematol*. 2009;31:462-467.
- Тулон П., Меже С., Хангар М. и др. Влияние разной продолжительности хранения при комнатной температуре образцов нецентрифугированной цитратной крови на результаты рутинных коагулографических анализов. Результаты двухцентрового исследования и обзор литературы. *Int J Lab Hem*. 2017;39:458-468.
- Эльф Д.Л., Стрендберг К., Свенссон П.Д. Характеристики выполнения двух относительно новых количественных анализов D-димера (Innovance D-dimer и Axsym D-dimer) для исключения тромбоза глубоких вен. *Thromb Res*. 2009;124:701-705.
- Липпи Д., Аванчини П., Зобби В. и др. Влияние механического гемолиза крови на два иммунологических анализа D-димера. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:461-463.
- Липпи Д., Бланкаэр Н. Бонини П. и др. Гемолиз: обзор ведущих причин непригодности образцов в клинических лабораториях. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:764-772.
- Липпи Д., Плебани М., Фавалоро Э.Д. Искажение результатов коагулографических исследований: внимание к ложному гемолизу, желтухе и липемии. *Semin Thromb Hemost*. 2012;39: 258-266.
- Липпи Д., фон Мейер А., Кадамуро Д. и др. Качество образцов крови. *Diagnosis (Berl)*. 2018. DOI: 10.1515/dx-2018-0018.
- Липпи Д., Монтанья М., Сальвано Д.Л. и др. Искажение под действием лизиса клеток крови при рутинных коагулографических исследованиях. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:181-184.
- Д'Анджело Д., Вилла К., Тамборини А. и др. Оценка основных коагулографических анализов в присутствии гемолиза у здоровых субъектов и пациентов, получающих пероральные антикоагулянты. *Int Jnl Lab Hem*. 2015;37: 819-833.
- Карраро П., Сервидио Д., Плебани М. Гемолизированные образцы: причина для отбраковки или клиническая задача? *Clin Chem*. 2000;46:306-307.
- Липпи Д., Ипполито Л., Тонделли М.Т. и др. Искажение под действием гетерофильных антител при анализе D-димера. Описание клинического случая. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25: 277-279.
- Мурлер К., Лефкович Я.Б. Ложноположительный результат D-димера у пациента с болезнью Каслмана. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:328-331.
- Питтет Я.Л., де Моерлузе П., Ребер Г. и др. VIDAS D-димер: быстрый количественный ELISA для измерения D-димера в плазме крови. *Clin Chem*. 1996;42:410-415.
- Ла'улу С.Л., Доминген К.М., Робертс В.Л. Характеристики выполнения анализа Axsym D-димер. *Clin Chim Acta*. 2008;390:148-151.
- Парк С.Я., Чи Х.С., Чун С.Х. и др. Оценка характеристик выполнения, включая влияние искажающих веществ инновационного анализа D-димера на коагулографическом анализаторе Sysmex. *Clin Exp Thromb Hemost*. 2018; 4:11-14.
- Чен Л., Чен И. Характеристики работы автоматизированного коагулографического анализатора Sysmex CS-5100. *Clin Lab*. 2015;61:653-660.
- Флидер Т., Грипп Т., Кнаббе К. и др. Коагулографический анализатор Sysmex CS-5100 предлагает сопоставимые аналитические характеристики функционирования и превосходную производительность. *Pract Lab Med*. 2016;6:38-47.*
- Хуанг Х., Ли Х., Ли Д. Влияние концентрации моноклонального белка в сыворотке крови на гемостаз у пациентов с множественной миеломой. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015; 26:555-559.
- Роллер Р.Э., Лахоусен Т., Липп Р.В. и др. Повышенные результаты D-димера у здоровых пациентов. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:501-502.
- Ву Ц.И., Ыин И.Ф., Тенг Д.Л. и др. Парепротейн IgMκ, полученный у пациента с гаммопатией, способен связываться с кардиолипином и искажать коагулографические анализы: описание клинического случая. *BMC Immunol*. 2017;18:32.
- Гардинер К., Пеннанеач К., Макки И.Д. и др. Ложно-повышенные результаты D-димера у здоровых пациентов с учётом гетерофильных антител. *Br J Haematol*. 2003;122:871-873.
- Руверье Ж.А., Девинье Ж., де Матре Э. и др. Расхождение между двумя методами измерения D-димера: один случай искажения под действием человеческих противо-мышинных антител. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008;66: 441-446.
- Фаврессе Ж., Бурлаку М.К., Маитье Д. и др. Искажения иммунологических анализов функций щитовидной железы: клиническое

- применение и алгоритм выявления. *Endocr Rev.* 2018;39:830-850.
- [7] Бом-Вейгерт М., Виссель Т., Мут Х. и др. Долго- и краткосрочная *in vitro* стабильность D-димера, измеренного с помощью анализа D-димера Innovance. *Thromb Haemost.* 2010;103: 461-465.
- [8] Бецу Ф., Руссель Б., Жиламе Н. и др. Долгосрочная стабильность коагулографических переменных: белок S в качестве биомаркера для преданалитических связанных с хранением вариаций в плазме крови человека. *Thromb Haemost.* 2009;101:1172-1175.
- [9] Фоша М., Бате С., Руссо В. и др. Влияние замораживания плазмы при -20 градусах Цельсия в течение 2 недель на протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, время разведённого яда гадюки Рассела, резистентность активированного протеина С и уровни D-димера. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21:41-47.
- [10] Вудхамс Б., Жирадо О., Бланко М. Я. и др. Стабильность коагуляционных белков в замороженной плазме крови. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:229-236.
- [11] Бастин П., Фаврессе Ж., Штриль К. и др. Оценка стабильности *in vitro*: запрос на гармонизацию среди исследований. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:e121-e124.
- [12] Топич Э., Николач Н., Пантегини М. и др. Как оценить качество вашего аналитического метода? *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1707-1718.
- [13] Цурхер М., Сульзер И., Барицци Д. и др. Стабильность анализов свёртывающей системы крови, выполненных в плазме крови, полученной из цитратной цельной крови, транспортированной при температуре окружающей среды. *Thromb Haemost.* 2008;99:416-426.
- [14] Кемкес-Маттес Б., Фишер Р., Питц Д. Влияние хранения цельной крови при температуре среды в течение 8 ч и 24 ч на протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин и D-димер. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:215-220.
- [15] Римах В., Козн Херак Д. Приемлемо ли использовать коагулографические образцы плазмы крови, хранившиеся при комнатной температуре и 4 градусах Цельсия в течение 24 ч для дополнительных анализов протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, антитромбина и D-димера? *Int J Lab Hem.* 2017;39:475-481.
- [16] Жао И., Лв Г. Влияние температуры и длительности хранения на измерение активированного частичного тромбопластинового времени, D-димеры, фибриноген, протромбиновое время и тромбиновое время в образцах цитратной цельной крови. *Int Jnl Lab Hem.* 2013; 35:566-570.
- [17] Калиеи К., Ребер Д., Ламмле Б. и др. Согласованность результатов анализа D-димера, измеренного с помощью быстрого твёрдофазного анализа (VIDAS) перед и после хранения в течение 24 ч или транспортировки исходных образцов цельной крови. *Thromb Haemost.* 2000;83:177-178.
- [18] Жосселин Р.К., Двайр Д.В. Определение влияния замораживания на коагулографические анализы: сравнение результатов между свежей и однократно замороженной-оттаянной плазмой крови. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:69-74.
- [19] Рилатт Д.Б., Блейк А. С., Коттис Л.Э. и др. Иммунологический анализ на D-димер человека с использованием моноклональных антител. *Thromb Res.* 1983;31:767-778.
- [20] Гринберг К. С., Дивайн Д.В., Маккри К.М. Измерение уровней D-димера фибрина в плазме крови с использованием моноклональных антител, спаренных с латексными шариками. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:94-100.
- [21] Липпи Д., Лима-Оливейра Д., Брокко Д. и др. Расчёт расхождения результатов ручного пипетирования у одного лаборанта и между лаборантами. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:962-966.
- [22] Липпи Д., Ипполито Л., Русселло Т. и др. Аналитические характеристики применения нового ACL AcuStar HemosIL D-Dimer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:164-167.
- [23] Сальвано Д.Л., Липпи Д., Манцато Ф. и др. Аналитическое сравнение иммунологических иммунологических анализов AxSYM, HemosIL DD HS и innovance D-dimer с Vidas D-dimer. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:475-477.
- [24] ван дер Грааф Ф., ван ден Борн Х., ван дер Колк М. и др. Исключение тромбоза глубоких вен с помощью анализа D-димера (сравнение 13 методов анализа D-димера у 99 амбулаторных пациентов с подозрением на тромбоз глубоких вен с применением венографии в качестве эталонного метода исследования). *Thromb Haemost.* 2000;83:191-198.
- [25] Маунтин Д., Якобс И., Хейг А. Анализ D-димера VIDAS при венозной тромбозии: исследование проспективного надзора демонстрирует поддержание чувствительности и специфичности при использовании в обычной клинической практике. *Am J Emerg Med.* 2007;25:464-471.
- [26] Перрье А., Демараис С., Мирон М. Д. и др. Неинвазивная диагностика венозной тромбозии у амбулаторных пациентов. *Lancet.* 1999;353:190-195.
- [27] Сидельманн Д.Д., Грам Д., Ларсен А. и др. Аналитическая и клиническая валидация новой системы анализа в месте оказания помощи для определения D-димера в крови человека. *Thromb Res.* 2010;126:524-530.
- [28] Хельмерссон-Карлквист Д., Карлссон Б., Фредрикссон А. и др. Оценка анализа D-димера Alere для исследования в месте оказания помощи. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38:250.
- [29] Лукассен В.А., Эркенс П.М., Гирсинг Г.Я. и др. Количественный анализ D-димера в месте оказания помощи в сравнении* с качественным анализом D-димера при исключении тромбозии легочной артерии в рамках первичного звена медицинской помощи. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1004-1009.
- [30] Сен Б., Кестевен П., Авери П. Сравнение метода анализа D-димера в месте оказания помощи (РОСТ) против современного лабораторного анализа у пациентов с подозрением на венозную тромбозию (ВТЭ), обратившихся в отделение скорой медицинской помощи (ОСМП). *J Clin Pathol.* 2014;67:437-440.
- [31] Марквардт У., Апау Д. Анализ D-димера в месте оказания помощи в отделениях скорой медицинской помощи. *Emerg Nurse.* 2015;23: 29-35.
- [32] Руни К.Д., Шиллинг У.М. Анализ в месте оказания помощи в перегруженном отделении скорой медицинской помощи — можем ли мы изменить ситуацию? *Crit Care.* 2014;18:692.
- [33] Гирсинг Г.Я., Толль Д.Б., Янссен К.Д. и др. Диагностическая точность и удобство применения 5 анализов D-димера для применения в месте оказания помощи для исключения тромбоза глубоких вен. *Clin Chem.* 2010;56:1758-1766.
- [34] Демпфле К.Э., Зипс С., Эрполь Х. и др. Испытание сравнения анализа фибрина (FACT): корреляция анализов растворимого фибрина с D-димером. *Thromb Haemost.* 2001;86: 1204-1209.
- [35] Мейер П., Хаверкейт Ф., Клофт К. и др. Модель для гармонизации результатов анализов различных количественных методик D-димера. *Thromb Haemost.* 2006;95: 567-572.

- Шпаннагл М., Хаверкейт Ф., Рейнауэр Х. и др. Характеристики выполнения количественных анализов D-димера в лабораторной практике. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16: 439-443.
- Олсон Д.Д., Каннингем М.Т., Хиггинс Р.А. и др. D-димер: простой метод анализа, трудноразрешимые проблемы. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1030-1038.
- Дженнингс И., Вудс Т.А., Китчен Д.П. и др. Лабораторное измерение D-димера: улучшенная согласованность между методами посредством калибровки. *Thromb Haemost*. 2007;98:1127-1135.
- Мадойва С., Китаджима И., Омори Т. и др. Отличающаяся реактивность представленных на рынке моноклональных антител анализов D-димера и плазменных ПРФ в отношении молекулярных вариантов продуктов разрушения фибрина. *Thromb Res*. 2013;132:457-464.
- Нивенхузен В. Референсный материал для гармонизации анализов D-димера. Подкомитет по фибриногену комитета по научным вопросам и стандартизации Международного общества тромбоза и гемостаза. *Thromb Haemost*. 1997;77:1031-1033.
- Лонгстафф К., Эдкок Д., Олсон Я.Д. и др. Гармонизация D-димера — призыв действовать. *Thromb Res*. 2016;137: 219-220.
- Демпфле К.Э. Анализы D-димера: актуальный статус и новые технологии анализа. *Thromb Res*. 2006;118: 569-571.
- Липпи Д., Триподи А., Симундич А.М. и др. Международный опрос по отчётности анализа D-димера: запрос на стандартизацию. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:287-293.
- Гудвин А. Д., Хиггинс Р. А., Мозер К.А. и др. Вопросы, окружающие скорректированные по возрасту пограничные значения D-димера, которые практикующим врачам следует знать при обследовании пациентов с подозрением на тромбоз легочной артерии. *Ann Intern Med*. 2017;166:361-363.
- Гианнидис Э., Майр Я., Кристерссон К. и др. Как использовать D-димер в экстренной помощи кардиологическим пациентам. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:69-80.
- Триподи А., Чантарангуль В. Характеристики выполнения количественных методов анализа D-димера: результаты итальянской схемы внешней оценки качества. *J Thromb Haemost*. 2007;5:184-185.
- Китчен С. Обеспечение качества в гемостазиологии. Сравнение европейского и североамериканского подходов. *Lab Hematol*. 2004;10:175-177.
- Сирагуса С. Анализ D-димера: преимущества и ограничения в скорой медицинской помощи для ведения пациентов с острой венозной тромбозомболией. *Int Emergency Med*. 2006;1:59-66.
- Килинг Д.М., Макки И.Д., Муди А. и др. Диагностика тромбоза глубоких вен у симптомных амбулаторных пациентов и возможности для клинического обследования и анализа D-димера для снижения потребности в диагностических визуализирующих исследованиях. *Br J Haematol*. 2004;124:15-25.
- Перно Г., Бу Х., де Маистре Э. и др. Валидация анализа STA-Liatest D-Di для исключения тромбозомболии легочной артерии согласно наиболее актуальным рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов/Американского агентства по пищевым продуктам и лекарственным средствам. Результаты многоцентрового исследования лечения. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28:254-260.
- Бозэр К., Зигмунд Р., Шмидт Д. и др. Сравнение шести анализов D-димера для выявления заподозренного клинически тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20:141-145.
- Козн Херак Д., Милош М., Задро Р. Оценка аналитических характеристик выполнения инновационного анализа D-DIMER. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:945-951.
- де Мозрлузе П., Паларети Д., Агилар К. и др. Многоцентровая оценка нового количественного высокочувствительного анализа D-димера для исключения венозной тромбозомболии. *Thromb Haemost*. 2008;100:505-512.
- Лукассен В.А., Гирсинг Г.Я., Эркенс П.М. и др. Правила принятия клинического решения для исключения тромбозомболии легочной артерии: мета-анализ. *Ann Intern Med*. 2011;155:448-460.
- Дительцевейг С.Б., Джонсон Б. Х., Лин Я. и др. Распространённость клинической венозной тромбозомболии в США: современные тенденции и будущие перспективы. *Am J Hematol*. 2011;86:217-220.
- Шутен Х.Я., Гирсинг Г.Я., Кожж Х.Л. и др. Диагностическая точность традиционных и скорректированных по возрасту пограничных значений D-димера у пожилых пациентов с подозрением на венозную тромбозомболию: систематический обзор и метаанализ. *BMJ*. 2013;346:f2492.
- Дума Р.А., ле Галь Г., Зонне М. и др. Возможности значений скорректированного пограничного значения D-димера для улучшения исключения тромбозомболии легочной артерии у пожилых пациентов: ретроспективный анализ трёх крупных когорт. *BMJ*. 2010;340:c1475.
- Ригини М., Ван Эс Я., Ден Экстер П.Л. и др. Скорректированные по возрасту пограничные значения D-димера для исключения тромбозомболии легочной артерии: исследование ADJUST-PE. *Jama*. 2014;311:1117-1124.
- Перно Ж., Майнан М., Марлу Р. Спорность применения скорректированного порога D-димера для исключения венозной тромбозомболии: анализ данных индивидуальных пациентов из двух исследований методов диагностики: комментарий. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2553-2554.
- Монале П., Барнс К., Игнатович В. и др. Развитие гемостаза. Влияние на коагулографические клинические лаборатории. *Thromb Haemost*. 2006;95: 362-372.
- Щечи П.Б., Йоргенсен М., Клайнбард А. и др. Гемостазиологические референсные интервалы при беременности. *Thromb Haemost*. 2010;103:718-727.
- Тромер К., ван дер Поль Л. М., Клок Ф.А. и др. Подводные камни в диагностике тромбозомболии легочной артерии при беременности. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl 1): S86-S91.
- Хант Б. Д., Пармар К., Хорспуль К. и др. Исследование биомаркёров DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy): Обсервационное когортное исследование, усиленное дополнительными случаями для определения диагностической применимости биомаркёров для подозрений для венозной тромбозомболии во время беременности и послеродового периода. *Br J Haematol*. 2018;180:694-704.
- Липпи Д., Бонфанти Л., Сакценти К. и др. Причины повышения D-димера у пациентов, поступающих в крупное городское отделение скорой медицинской помощи. *Eur J Intern Med*. 2014;25: 45-48.
- Триподи А. Анализ D-димера в лабораторной практике. *Clin*

- Chem. 2011;57:1256-1262.
- [3] Гарсия Суая А., Алонсо-Фернандес А. де ла Пенья М. и др. Высокие уровни D-димера после прекращения приёма антикоагулянтов при тромбозмболии легочной артерии при синдроме апноэ во сне. *Eur Respir J*. 2015;46:1691-1700.
- [29] Липпи Д., Маттиуззи К., Франчини М. Синдром апноэ во сне и венозная тромбозмболия. Систематический обзор. *Thromb Haemost*. 2015;114:958-963.
- [30] Шапошник Г., Баринагаррементерия Ф., Браун Р. Д. младший и др. Диагностика и лечение тромбоза мозговых вен: заявление для медицинских работников от Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации инсульта. 2011;42:1158-1192.
- [31] Дентали Ф., Сквизцато А., Марчези К. и др. Анализ D-димера в диагностике тромбоза мозговых вен: систематический обзор и мета-анализ литературы. *J Thromb Haemost*. 2012;10:582-589.
- [32] Алонс И.М., Джеллема К., Вермер М. Я. и др. D-димер для исключения тромбоза мозговых вен: мета-анализ пациентов низкого риска с изолированной головной болью. *BMC Neurol*. 2015;15:118.
- [33] Цуй Ц.С., Цзин Ч.П., Чжуан С.Ц. и др. D-димер в качестве биомаркера при остром расслоении аорты: систематический обзор и мета-анализ. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e471.
- [134] Хирацка Л.Ф., Бакрис Д.Л., Бекман Д.А. и др. Рекомендации 2010 ACCF/ AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM по диагностике и лечению пациентов с поражением грудного отдела аорты: рабочая группа фонда американского кардиологического колледжа/американской кардиологической ассоциации по практическим рекомендациям, Американской ассоциации торакальной хирургии, Американского колледжа рентгенологии, Американской ассоциации инсульта, Общества сердечно-сосудистых анестезиологов, Общества по сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательствам, Общества интервенционной рентгенологии, Общества торакальных хирургов и Общества сосудистой медицины. *Circulation*. 2010;121:e266-e369.
- [135] Сузуки Т., Дистанте А., Зизза А. и др. Диагностика острого расслоения аорты с помощью D-димера: опыт международного регистра подисследования острого расслоения аорты по биомаркерам (IRAD-Bio). *Circulation*. 2009; 119:2702-2707.
- [136] Шимони А., Филион К.Б., Мотилло С. и др. Мета-анализ применимости d-димера для диагностики острого расслоения аорты. *Am J Cardiol*. 2011;107:1227-1234.
- [137] Ватанабе Х., Хорита Н., Шибата И. и др. Точность диагностических методов исследования D-димера для синдрома острого поражения аорты: систематический обзор и мета-анализ 22 исследований с 5000 субъектами. *Sci Rep*. 2016;6:26893.
- [138] Назериан П., Морелло Ф., Ванни С. и др. Комбинированное применение шкалы риска выявления расслоения аорты и D-димер при диагностическом обследовании при подозрении на острое расслоение аорты. *Int J Cardiol*. 2014;175:78-82.
- [139] Роджерс А.М., Херманн Л.К., Бухер А.М. и др. Чувствительность шкалы риска выявления расслоения аорты, нового инструмента на основе рекомендаций для выявления острого расслоения аорты при первичных проявлениях: результаты из международного регистра острого расслоения аорты. *Circulation*. 2011;123:2213-2218.
- [140] Фанг Ж., Жу С.Х., Вей С. и др. Диагностическая ценность сочетания D-димера с другими индикаторами у пациентов с подозрением на острое расслоение аорты. *Int J Cardiol*. 2018;268:215.
- [141] Назериан П., Мюллер К., Созйро А.М. и др. Диагностическая ценность шкалы оценки риска расслоения аорты плюс D-димера при синдромах острого поражения аорты: проспективное многоцентровое исследование ADVISED. *Circulation*. 2018;137:250-258.
- [142] Акилидиз Х., Акчан А., Озюрк А. и др. Корреляция анализа D-димера и бифазной компьютерной томографии с компьютерно-томографической ангиографии брыжеечных сосудов в диагностике острой мезентериальной ишемии. *Am J Surg*. 2009;197:429-433.
- [143] Чиу И.Х., Хуанг М.К., Хоу К.К. и др. D-димер у пациентов с подозрением на острую мезентериальную ишемию. *Am J Emerg Med*. 2009;27:975-979.
- [144] Сун И., Ванг Л., Вей С. и др. Анализ китайских предков с синдромом Зелльвегера выявил новую мутацию PEX1 при секвенировании следующего поколения. *Clin Chim Acta*. 2013;417:57-61.
- [145] Янг С., Фан С., Динг В. и др. D-димер, в качестве раннего маркера тяжести у пациентов с острым тромбозом верхней мезентериальной вены. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e270.
- [146] Хмуд Б., Сингал А.К., Камат П.С. Тромбоз мезентериальных вен. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:257-263.
- [147] Тилсес Я.В., Касамассима А., Курихара Х. и др. Рекомендации ESTES: острая мезентериальная ишемия. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42:253-270.
- [148] Икильмаз А., Карахан О.И., Сенол С. и др. Ценность многосрезовой компьютерной томографии в диагностике острой мезентериальной ишемии. *Eur J Radiol*. 2011;80: 297-302.
- [149] Сун Д.Л., Ли С. М., Цен И.И. и др. Точность использования сывороточного D-димера для диагностики острой кишечной ишемии: мета-анализ. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96: e6380.
- [150] Бротман Д.Д., Сегал Д. Б., Джани Д.Т. и др. Ограничения анализа D-димера у неотобранных пациентов с подозрением на венозную тромбозмболию. *Am J Med*. 2003; 114:276-282.
- [151] Штейн П.Д., Халл Р.Д., Пател К.К. и др. D-димер для исключения острого венозного тромбоза и тромбозмболии легочной артерии: систематический обзор. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
- [152] Хейт Д.А., Спенсер Ф.А., Уайт Р. Х. Эпидемиология венозной тромбозмболии. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14.
- [153] Маццолаи Л., Абоянс В., Аджено В. и др. Диагностика и лечение острого тромбоза глубоких вен: объединённый согласительный документ от рабочих групп Европейского кардиологического общества по аорте и периферическому кровообращению и легочному кровообращению, и функции правого желудочка. *Eur Heart J*. 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx003.
- [154] Деллю А., Тромер К., Ле Вен Ф. и др. Актуальная заболеваемость венозной тромбозмболией и сравнение с 1998 г.: исследование населения в западной Франции. *Thromb Haemost*. 2016;116:967-974.
- [155] Гольдхабер С.З., Бонамо Х. Тромбозмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен. *Lancet*. 2012;379: 1835-1846.

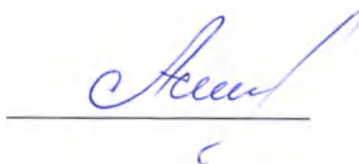
- Хейт Я.А., Сильверштейн М.Д., Мор Д. Н. и др. Предвестники выживаемости после тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии: когортное исследование населения. *Arch Intern Med.* 1999;159:445-453.
- [170] Уайт Р.Х. Эпидемиология венозной тромбоэмболии. *Circulation.* 2003;107:14-18.
- [171] Спирипулос А.К., Лин Х. Прямые медицинские затраты на венозную тромбоэмболию и частота последующих повторных госпитализаций: анализ по административному запросу из 30 организаций по уходу. *Jtscr.* 2007;13:475-486.
- [172] Джа А.К., Ларизготья И., Аудера-Лопез К. и др. Глобальная нагрузка небезопасной медицинской помощи: аналитическое моделирование наблюдательных исследований. *BMJ Qual Saf.* 2013;22: 809-815.
- [173] Кохун К.П., Либсон К.Л., Рэнсом Д.Э. и др. Прямые медицинские затраты, относимые на счёт венозной тромбоэмболии среди лиц, госпитализированных для проведения объёмных хирургических вмешательств: популяционное продольное исследование. *Surgery.* 2015; 157:423-431.
- [174] Кохун К.П., Либсон К.Л., Рэнсом Д.Э. и др. Затраты на венозную тромбоэмболию, связанные с госпитализацией по поводу терапевтических заболеваний. *Am J Manag Care.* 2015; 21:e255-e263.
- [175] Гроссе С.Д. Оценки затрат на основе заболеваемости требуют популяционных данных по заболеваемости. *Критика Махана и др. Thromb Haemost.* 2011;107:192-193.
- [176] CLSI Количественный анализ D-димера для исключения венозной тромбоэмболической болезни. Документ CLSI H59-A. Уэйн, Пенсильвания: Институт клинических и лабораторных стандартов; 2011.
- [177] Вейтц Я.И., Фреденбург Я.К., Эйкельбум Я.В. Тест в контексте: D-димер. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70: 2411-2420.
- [178] Ди Нисио М., Сквизцато А., Руттес А.В. и др. Диагностическая точность анализа D-димера для исключения венозной тромбоэмболии: систематический обзор. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296-304.
- [179] Рой П.М., Коломбет И., Дюрье П. и др. Систематический обзор и мета-анализ стратегий диагностики заподозренной тромбоэмболии легочной артерии. *BMJ.* 2005; 331:259.
- [180] Каррьер М., Ригини М., Джураби Р.К. и др. Анализ D-димера VIDAS в сочетании с клинической претестовой вероятностью для исключения тромбоэмболии легочной артерии. Систематический обзор исследований исходов лечения. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-892.
- [181] Муллье Ф., Ванпи Д., Джамарт Д. и др. Сравнение пяти реагентов D-димера и применение скорректированных по возрасту пограничных значений для диагностики венозной тромбоэмболии в отделении скорой медицинской помощи. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25:309-315.
- [182] Гирсинг Г.Я., Янссен К.Д., Оудега Р. и др. Исключение венозной тромбоэмболии с применением анализов D-димера, выполняемых по месту оказания помощи в амбулаторных условиях: мета-анализ диагностики. *BMJ.* 2009;339:b2990.
- [183] Чунилал С.Д., Эйкельбум Я.В., Атия Д. и др. Имеется ли у данного пациента тромбоэмболия легочной артерии? *Jama.* 2003;290: 2849-2858.
- [184] Джешке Р., Гайятт Г.Х., Саккетт Д.Л. Руководство пользователя медицинского литературы. III. Как использовать статьи, посвящённые диагностическим методам исследования. В. Каковы результаты и помогут ли они мне в оказании помощи моим пациентам? Рабочая группа по доказательной медицине. *Jama.* 1994;271:703-707.
- [185] Фаган Т.Д. Письмо: номограмма для теоремы Байеса. *N Engl J Med.* 1975;293:257.
- [186] Пеналуза А., Рой П.М., Кляйн Д. и др. Характеристики скорректированных по возрасту пограничных значений D-димера для исключения тромбоэмболии легочной артерии. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1291-1296.
- [187] Ригини М., Перрье А., де Моэрлуз П. и др. D-димер для диагностики венозной тромбоэмболии: 20 лет спустя. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1059-1071.
- [188] Гардинер К., Пеннанеа'ч К., Уолфорд К. и др. Оценка быстрых анализов D-димера для исключения тромбоза глубоких вен. *Bt J Haematol.* 2005;128: 842-848.
- [189] Уэллс П.С., Хирш Д., Андерсон Д.Р. и др. Простая клиническая модель диагностики тромбоза глубоких вен в сочетании с импедансной плетизмографией: потенциал для улучшения диагностического процесса. *J Intern Med.* 1998;243:15-23.
- [190] Роберт-Эбади Х., Мостагюр К., Ховенс М.М. и др. Оценка клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии: проспективная валидация упрощённой женеvской шкалы. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1764-1769.
- [191] Спенсер Ф.А., Голдберг Р.Д., Лессар Д. и др. Факторы, связанные с неблагоприятными исходами у амбулаторных пациентов, обращающихся с тромбоэмболией легочной артерии: Worcester Venous Thromboembolism Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:390.
- [192] Пеналуза А., Вершурен Ф., Мейер Д. и др. Сравнение неструктурированного гештальта врача, шкала Уэллса и пересмотренная женеvская шкала для оценки претестовой вероятности при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии. *Ann Emerg Med.* 2013;62:117-124 e2.
- [193] ван дер Хуллс Т., Ченг В.И., Куоджи С. и др. Упрощённая диагностика при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии (исследование в течение нескольких лет): проспективное, многоцентровое, когортное исследование. *Lancet.* 2017;390:289-297.
- [194] Кристофферсен А.Х., Аязнер Э., Баука Я.М. и др. Пре- и пост-тестовая вероятности венозной тромбоэмболии и диагностическая точность D-димера, рассчитанные европейскими врачами, работающими в отделениях скорой медицинской помощи. *Thromb Res.* 2017;159:19-23.
- [195] Кристофферсен А.Х., Аязнер Э., Рожич Д. и др. D-димер применяется согласно клиническим алгоритмам при обследовании пациентов с подозрением на венозную тромбоэмболию? Исследование в шести европейских странах. *Thromb Res.* 2016;142:1-7.
- [196] Ле Галь Ж., Ригини М., Уэллс П.С. D-димер при тромбоэмболии легочной артерии. *Jama.* 2015;313:1668-1669.
- [197] Константи́нидис С.В., Торбички А., Агнелли Ж. и др. Рекомендации ESC 2014 по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии. *Eur Heart J.* 2014;35: 3033-3069.
- [198] Линкинс Л.А., Бейтс С.М., Ланг Э. и др. Избирательный анализ на D-димер первого эпизода подозрения на тромбоз глубоких вен. *Ann Intern Med.* 2013;158: 93-100.
- [199] Паша С. М., Клок Ф.А., Сноп Я.Д. и др. Безопасность исключения острой тромбоэмболии легочной артерии на

- основании маловероятной клинической вероятности по правилу Уэллса и нормальной концентрации D-димера: мета-анализ. *Thromb Res.* 2010;125:e123-e127.
- тромбозомболию легочной артерии. *Ann Intern Med.* 2006;144:157-164.
- [9] Бэйтс С.М., Такаш Лапнер С., Дукетис Я.Д. и др. Быстрый количественный анализ D-димера для исключения тромбозомболии легочной артерии: проспективное когортное исследование лечения. *J Thromb Haemost.* 2016;14:504-509.
- [9] Бэйтс С.М. Анализы D-димера в диагностике и лечении тромботических и геморрагических расстройств. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:673-682.
- [0] Зонне М., Кампхусен П.В., ван Мерло П.Ж. и др. Диагностическая стратегия с применением модифицированного правила принятия клинического решения и анализа D-димера для исключения тромбозомболии легочной артерии у пожилых госпитализированных и амбулаторных пациентов *Thromb Haemost.* 2005;94:206-210.
- [1] Фарм М., Сиддики А., Ванлов Л. и др. Скорректированные по возрасту пограничные значения D-димера для ТГВ и тромбозомболии легочной артерии: сравнение пяти анализов. *Blood.* 2016;128:1419-1419.
- [2] Прохаска Я.Х., Франк Б., Налер М. и др. Связанные с возрастом диагностические значения анализа D-димера и роль воспаления у пациентов с подозрением на тромбоз глубоких вен. *Sci Rep.* 2017;7:4591.
- [3] Раджа А.С., Гринберг Д.О., Касим А. и др. Обследование пациентов с подозрением на острую тромбозомболию легочной артерии: рекомендации по наилучшей практике от комитета по клиническим рекомендациям Американского колледжа терапевтов. *Ann Intern Med.* 2015;163:701-711.
- [4] Сольдберг Р., Гласс Г. Скорректированные пограничные значения D-димера: краткий обзор литературы и вопросы клинического применения. *Am J Emerg Med.* 2018;36:2105-2107.
- [5] Кабрель К., Марк Кортни Д., Камарго К.А. младший и др. Потенциальное влияние корректировки порога для количественного анализа D-димера на основании претестовой вероятности острой тромбозомболии легочной артерии. *Acad Emerg Med.* 2009; 16:325-332.
- [6] Линкинс Л.А., Бейтс С.М., Гинзберг Д.С. и др. Использование других уровней D-димера для исключения венозной тромбозомболии в зависимости от клинической претестовой вероятности. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1256-1260.
- [7] Такаш Лапнер С., Джулиан Д.А., Линкинс Л.А. и др. Сравнение скорректированной по клинической вероятности и скорректированной по возрасту интерпретации D-димера для исключения венозной тромбозомболии. *Thromb Haemost.* 2017; 117:1937-1943.
- [8] Кляйн Д.А., Хогг М.М., Кортни Д.М. и др. Маловероятно, что повышение порогового значения D-димера с претестовой вероятностью для тромбозомболии легочной артерии снизит частоту выполнения ненужной компьютерно-томографической ангиографии легочной артерии. *J Thromb Haemost.* 2012;10:572-581.
- [99] ван дер Поль Л. М., ван дер Хуллс Т., Майруху А.Т.А. и др. Сочетание критерия исключения тромбозомболии легочной артерии и алгоритма YEARS в европейской когорте пациентов [187] Рой П.М., Мейер Г., Вилле Б. и др. Соответствие диагностического обследования и исходов при подозрении на с подозрением на тромбозомболию легочной артерии. *Thromb Haemost.* 2018;118:547-552.
- [200] Дещак М.К., Мартин Д. Э. Периоперационная тромбозомболия легочной артерии и ведение анестезии. *J Clin Anesth.* 2011;23:153-165.
- [201] Пеналуза А., Вершурен Ф., Вилле Б. и др. Оценка релевантности D-димера. *J Thromb Haemost* 2013;11:1-1322.
- [202] Ванг М., Лу С., Ли С. и др. Референсные интервалы D-димера во время беременности и послеродовом периоде на коагулографическом анализаторе STA-R Evolution. *Clin Chim Acta.* 2013;425:176-180.
- [203] Кляйн Я.Н., Уилльямс Д.В., Эрнандес-Ниньо Х. Концентрации D-димера при нормальной беременности: требуются новые диагностические пороговые значения. *Clin Chem.* 2005;51:825-829.
- [204] Ковач М., Микович З., Ракичевич Л. и др. Использование D-димера с новым пороговым значением может быть эффективным в диагностике венозной тромбозомболии при беременности. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148:27-30.
- [205] ван дер Поль Л. М., Майруху А.Т., Троме К. и др. Использование правил клинического прогнозирования и анализов D-димера в диагностике у беременных с подозрением на тромбозомболию легочной артерии. *Blood Rev.* 2017;31:31-36.
- [206] Леунг А.Н., Булл Т.М., Джешке Р. и др. Документы американского торакального общества: официальные клинические практические рекомендации американского торакального общества/общества торакальной рентгенологии — Обследование при подозрении на тромбозомболию легочной артерии при беременности. *Radiology.* 2012; 262:635-646.
- [207] Сокучу С., Гокче С., Гуллуоглу М. и др. Роль неинвазивного сывороточного маркера FibroTest-ActiTest в прогнозировании гистологической стадии фиброза и активности у детей с хроническим гепатитом В, не подвергавшихся лечению. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:699-703.
- [208] Гирсинг Г.Я., Цуйтхофф Н.П., Кирон К. и др. Исключение тромбоза глубоких вен с применением правила Уэллса в клинически значимых подгруппах: мета-анализ данных отдельных пациентов. *BMJ.* 2014;348:g1340.
- [209] Каррьер М., Ли А. И., Бэйтс С.М. и др. Точность применимость правила клинического прогнозирования и анализ D-димера при исключении тромбоза глубоких вен у онкологических пациентов. *Thromb Res.* 2008;123:177-183.
- [210] Ау К., Дюнклер Д., Мароси К. и др. Прогнозирование венозной тромбозомболии у онкологических пациентов. *Blood.* 2010; 116:5377-5382.
- [211] Роберт-Эбади Х., Бертолетти Л., Комбескур К. и др. Влияние ухудшения функций почек на уровни и характеристики выполнения D-димера у пациентов с подозрением на тромбозомболию легочной артерии. *Thromb Haemost.* 2014;112: 614-620.
- [212] Линднер Г., Фанк Г.К., Пфортмюллер К.А. и др. D-димер для исключения тромбозомболии легочной артерии при почечной недостаточности. *Am J Med.* 2014;127:343-347.
- [213] Карамиджураби Р., Клок Ф.А., Куйман Я. и др. Анализ D-димера у пациентов с подозрением на тромбозомболию

- легочной артерии и ухудшением функций почек. *Am J Med.* 2009; 122:1050-1053.
- 4] Дукетис Я., Тосетто А., Маркуччи М. и др. Риск рецидива после венозной тромбозмболии у мужчин и женщин: мета-анализ на уровне пациентов. *BMJ.* 2011; 342:d813.
 - 5] Паларети Д., Косми Б., Ленани К. и др. Анализ на D-димер для определения продолжительности антикоагулянтной терапии. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-1789.
 - 6] Ленани К., Паларети Д., Косми Б. и др. Другие пограничные значения методов количественного определения D-димера для прогнозирования риска рецидива венозной тромбозмболии: post hoc анализ исследования PROLONG. *Haematologica.* 2008;93:900-907.
 - 7] Ленани К., Чини М., Косми Б. и др. Возраст- и полоспецифичные пограничные значения для улучшения характеристик выполнения анализов D-димера для прогнозирования риска рецидива венозной тромбозмболии. *Intern Emerg Med.* 2013;8:229-236.
 - 18] Липпи Д., Фавалоро Э.Д., Кервеллин Д. Обзор значений анализа D-димера для прогнозирования рецидива венозной тромбозмболии с возрастом. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:634-639.
 - 19] Верховсек М., Дукетис Я. Д. Ии Ц. и др. Систематический обзор: D-димер для прогнозирования рецидивирования заболевания после прекращения терапии антикоагулянтами по поводу неспровоцированной венозной тромбозмболии. *Ann Intern Med.* 2008;149: 481-490.
 - 20] Налер М., Тен Кейт Х., Принс М.Х. и др. Факторы риска рецидивирования у пациентов с тромбозом глубоких вен после индивидуализированной антикоагулянтной терапии на фоне остаточной обструкции вен. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:299-309.
 - 21] Бэглин Т., Ладдингтон Р., Браун К. и др. Заболеваемость рецидивирующей венозной тромбозмболией в связи с клиническими и тромбофилическими факторами риска: проспективное когортное исследование. *Lancet.* 2003;362:523-526.
 - 22] Тосетто А., Лорьо А., Маркуччи М. и др. Прогнозирование рецидива болезни у пациентов с перенесённой неспровоцированной венозной тромбозмболией: предлагаемая прогностическая шкала (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10: 1019-1025.
 - 223] Тосетто А., Теста С., Мартинелли Л. и др. Внешняя валидация прогностического правила DASH: ретроспективное когортное исследование. *J Thromb Haemost.* 2017;15: 1963-1970.
 - 224] Энсор Д., Райли Р.Д., Мур Д. и др. Систематический обзор прогностических моделей для рецидивирующей венозной тромбозмболии (ВТЭ) после лечения первой неспровоцированной ВТЭ. *BMJ Open.* 2016;6:e011190.
 - 225] Эйхингер С., Хейнзе Г., Яндек Л.М. и др. Оценка риска рецидива у пациентов с неспровоцированным риском тромбоза глубоких вен или тромбозмболии легочной артерии: венская прогностическая модель. *Circulation.* 2010;121: 1630-1636.
 - 226] Маркуччи М., Лорьо А., Дукетис Я.Д. и др. Риск рецидива после первой неспровоцированной венозной тромбозмболии: внешняя валидация венской прогностической модели с обобщёнными данными отдельных пациентов. *J Thromb Haemost.* 2015;13:775-781.
 - 227] Роджер М. А., Ле Галь Ж., Андерсон Д.Р. и др. Валидация правила HERDOO2 в качестве руководства по продолжительности лечения для женщин с неспровоцированным венозным тромбозом: международное проспективное когортное исследование лечения. *BMJ.* 2017;356:j1065.
 - 228] Роджер М. А., Кан С.Р., Уэллс П.С. и др. Выявление пациентов с неспровоцированной тромбозмболией с низким риском рецидива, которые могут прекратить приём антикоагулянтной терапии. *Сmaj.* 2008;179:417-426.
 - 229] Аджено В., Скиззато А., Уэллс П.С. и др. Диагностика симптомной рецидивирующей тромбозмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен: руководство от SSC ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1597-1602.
 - 230] Гибсон К.М., Дженингс Л. К., Чи Г. и др. Связь уровней D-димера с частотой клинических событий и эффективностью бетриксабана против эноксапарина в испытании APEX. *TH Open.* 2018;02:e16-e24.
 - 231] Гибсон К., Спирипулос А., Козн А. и др. Шкала оценки риска IMPROVEDD VTE: внедрение D-димера в шкалу оценки IMPROVE для улучшения стратификации риска венозной тромбозмболии. *TH Open.* 2017;01: e56-e65.
 - 232] Козн А. Т., Харрингтон Р., Голдхабер С.З. и др. Методика и обоснование профилактики венозной тромбозмболии на фоне острых терапевтических заболеваний с помощью курса бетриксабана с увеличенной продолжительностью (исследование APEX). *Am Heart J.* 2014; 167:335-341.
 - 233] Дежарден Л., Бара Л., Бутите Ф. и др. Корреляция коагулографических параметров плазмы крови с тромбопрофилактикой, характеристиками пациента и исходами в исследовании MEDENOX. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128: 519-526.
 - 234] Фан Ц., Ли С., Ченг И. и др. Измерение D-димера в качестве вспомогательного метода оценки риска ВТЭ у пожилых пациентов, госпитализированных по поводу острого заболевания: проспективное, многоцентровое исследование в Китае. *Cim.* 2011;34:96-104.
 - 235] Вада Х., Тачил Д., Ди Низио М. и др. Указания для диагностики и лечения ДВС из гармонизации советов из трёх рекомендаций. *J Thromb Haemost.* 2013;11:761-767.
 - 236] Вада Х., Такахаша Х., Учияма Т. и др. Одобрение пересмотренного диагностического критерия ДВС от Японского общества по тромбозу и гемостазу. *Thromb J.* 2017;15:17.
 - 237] Хаякава М., Гандо С., Хошино Х. Проспективное сравнение нового японского критерия для диссеминированного внутрисосудистого свёртывания: новый японский критерий в сравнении с критерием ISTH. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13:172-181.
 - 238] Асакура Х., Такахаша Х., Учияма Т. и др. Предложение нового диагностического критерия для ДВС от Японского общества по тромбозу и гемостазу. *Thromb J.* 2016;14:42.
 - 239] Леви м., То К.Х., Тачил Д. и др. Рекомендации по диагностике и лечению диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. Британский комитет по стандартам в гематологии. *Br J Haematol.* 2009;145:24-33.
 - 240] Грис Я.К., Бувье С., Кохери-Нувеллон Э. и др. Связанные с фибрином маркёры у пациентов с септическим шоком: индивидуальное сравнение влияния D-димеров и мономеров фибрина на прогноз. *Thromb Haemost.* 2011;106: 1228-1230.

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

Перевод выполнила переводчик
Аликина Валерия Романовна



Российская Федерация
Город Москва
Тринадцатого августа две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Аликиной Валерии Романовны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 10 - 3190

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

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Л.В. Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 65 (шестьдесят пять) листов.

Л.В. Дейнеко





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

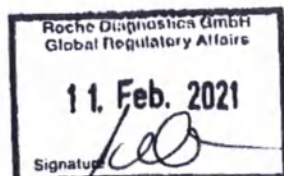
Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 12. FEB. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim





Andrea Weber
Manager Global Regulatory
Affairs

Chapter 34

D-Dimer and Fibrinogen/Fibrin Degradation Products

Linda J. Stang

Abstract

Although clinical requests for D-dimer are generally in the minority of assays in the routine clinical laboratory, they are an important aspect—especially if the laboratory supports an active emergency room and hematology service. Throughout the literature, D-dimer assays have been used for many purposes in the research setting; however it is generally the negative predictive value of the assay that is the most common piece of information being utilized from the standpoint of a clinician. Research or clinical needs will dictate the type of assay required—a qualitative, semiquantitative, or quantitative D-dimer assay may be appropriate for a particular purpose. Commonalities and differences between these assay types are outlined here, as well as universal concerns regarding standardization of D-dimer assay results.

Key words D-dimer, Fibrinogen/fibrin degradation products, Quantitative, Semiquantitative, Qualitative, Standardization

1 Introduction

D-dimer assays are used in the clinical setting mainly to aid in diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolus (PE) (see Notes 1 and 2). These assays are also useful for detection of post-op thrombosis, and quantitative or semiquantitative assays (to a lesser degree) can be used as a continuous marker of thrombolytic activity in a patient who has been diagnosed with arterial and/or venous thrombosis. Elevated levels can also be seen in, but are not limited to, disseminated intravascular coagulation (DIC) and trauma, as well as liver disease, neoplasia, inflammation, or even normal pregnancy (1, 2). Increased levels have also, more recently, been associated with increased risk of a recurrent thrombosis following anticoagulation therapy (2).

In order for a patient's sample to have elevated levels of D-dimer present, a number of reactions must have taken place *in vivo* prior to sample collection. It all begins simplistically with fibrinogen being acted upon by thrombin, effectively releasing fibrinopeptide A (FPA),

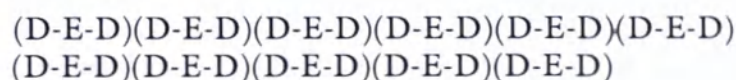
and then fibrinopeptide B to produce fibrin monomer, which progresses to a polymer. Activated factor XIII can then begin to stabilize the polymer, by exchanging the hydrogen bonds for covalent cross-links (3). This stabilized fibrin network is almost immediately attacked for subsequent degradation. Plasminogen that has been activated to plasmin, via its primary activator—tissue plasminogen activator (tPA) (4), has the ability to cleave both the fibrin contained in the clot and its circulating precursor, fibrinogen. The fibrin mesh can bind both the tPA and plasminogen, and when bound, the rate of activation increases substantially. Through this mechanism, the plasmin is located right where it is needed—at the site of the fibrin clot, as opposed to being free in the circulating plasma (5). Only the fibrin that has completed the cross-linking step can produce fragments with the actual D-dimer configuration. When broken down, native fibrinogen produces fragments, although none of them share this unique D-dimer identity. Therefore, the fragments produced from fibrinogen alone should not cross-react with assay reagents containing antibodies that are specific for the D-dimer neo-epitope. The cross-linked polymer is of vast size, at least on a molecular level, and the plasmin can attack anywhere that D and E domains occur together (within the original fibrinogen molecule configuration), producing a heterogeneity of fragments. Of the cross-linked degradation products formed, the smallest fragment type that is resistant to further plasmin degradation is actually denoted as a DDE fragment and this fragment size alone is sometimes referred to as D-dimer, when in actuality all fragments containing the dimeric D domain collectively are D-dimer fragments.

1.1 Nomenclature and Terminology for Fibrinogen, Fibrin, and Fragments

The following is a simplified version of nomenclature and terminology commonly used in literature and texts to discuss the process of fibrin production and the fragments produced (4, 6).

A native fibrinogen molecule is usually referred to as (D-E-D); within this molecule the D domains, which are at opposite ends of the molecule, are not dimeric (or adjacent to one another).

The action of thrombin and F XIIIa on this molecule produces a stable polymer denoted as



Plasmin has the capability to then act on this polymer, causing a breakage to occur only at the junctions denoted as (-) between the (D-E). Random breakage creates the possibility of the following fragments being generated, as well as various larger fragments:

Fragment Composition:	DD-E E-DD	E-DD-E DD-E-DD	DD E
Fragment name:	YD/DY	YY/DXD	DD/E

All of the degradation products are collectively referred to as D-dimer. Realistically, the lysis of a fibrin clot produces a very heterogeneous group of degradation products. These include X oligomers, YY/DXD, YD/DY, and DD/E, where (4):

Fragment X=D-E-D; an intermediate degradation product consisting of all three domain regions (resembles fibrinogen, but lacks fibrinopeptide A and B).

Fragment Y=D-E; contains a central E and one of either terminal D domains.

Initially large degradation products are released and only after a prolonged incubation with plasmin would the majority of fragments be DD/E, which is the smallest fragment resistant to further breakdown by plasmin (4). This is especially important when you consider the following: if a random group of patients were being tested for D-dimer, they would all be at different stages in the process of lysis. This fact, along with the different epitope specificity for the various antibodies in commercial kits, can produce slight variability in results between different assays.

Some publications also use the term fibrin degradation products (FDP), which occasionally can denote fibrinogen degradation products, as well. Another term sometimes used is XL-FDP, assumably in reference to "cross-linked FDP."

1.2 Detection of Fibrin/Fibrinogen Degradation Products

Fragments caused from plasmin breakdown of fibrinogen and fibrin can be detected using a commercially available fibrin/fibrinogen degradation product kit (Thrombo-Wellcotest, Remel, UK). This assay uses antibodies to the individual domains of D and E. Therefore the sample must be free of fibrinogen which *will* cross-react. A special collection tube containing *Bothrops atrox* venom and soya bean trypsin inhibitor will promote complete clotting of the fibrinogen, as well no further increase of D-dimer fragments should occur from the fibrin in the collection tube. Although not commonly used, this assay allows for testing for the breakdown products of fibrinogen and fibrin and has been particularly useful in DIC (7). When no pathological clot is present in other patient populations, this assay may be useful for detecting hyperactivity in a patient's fibrinolysis pathway. More specific assays relating to the root cause of the hyperactivity are available in specialized reference laboratories (plasminogen, tPA, PAI-1, etc.) and may be useful in these situations.

1.3 Differences in Assay Design

In order to choose an appropriate assay, the size of laboratory, type of equipment needed, acuity of patient population, and estimated frequency of the demand for D-dimer testing must be taken into consideration. Assays can be quantitative, semiquantitative, or qualitative (see Note 3). Quantitative assays would be more useful in situations where risk stratification is important or for ongoing monitoring in conditions such as DIC. The overall size of the measuring range of the assay is also important for this patient group as

patient results can reach substantial values. For the primary purpose of exclusion of PE or DVT, a qualitative assay or one with a small measuring range is acceptable (8).

Commercially available D-dimer assays can be broken down roughly into four categories, all of which rely on antibodies and the ensuing agglutination, to assist in detection:

1. Slide tests:

- (a) Qualitative slide tests, usually known for having a very high negative predictive value; suitable for emergency room triage or similar situations where a negative or a positive result is adequate. Assay principles are somewhat similar to standard enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), using a modified sandwich antibody technique, or a modified antibody with essentially two Fab portions which allow the reaction to occur.
- (b) Semiquantitative assays for which general ranges of D-dimer are given as results (i.e., <0.5 , $0.5-2.0$, $2.0-4.0$, and >4.0 $\mu\text{g/mL}$). The assay usually has a specific threshold over which a positive result will occur with a neat sample. The semiquantitative result is calculated by multiplying this threshold value by the reciprocal of the highest dilution of the sample which still produces a positive result. Slight modifications of the dilutions can usually be made to accommodate desired result ranges for these assays. When multiple dilutions are recommended by the manufacturer for more defined semiquantitative ranges, it may be more economic to omit one or more of the "middle" dilutions and only test the lower and higher of the recommended dilutions when a patient's neat sample is positive. Possibly at least one dilution can be omitted from the protocol without having any clinically significant differences produced in the semiquantitative result.

Modifications to a qualitative slide test are sometimes included in the manufacturer's instructions to enable semiquantitative analysis using the same kit. Usually the instructions involve running preset-specific dilutions of patient's plasma to enable determination of the range in which a patient's D-dimer value falls.

2. Automated quantitative methods: These are usually immunoturbidimetric assays. Most automated methods are designed for the mid- to large-size coagulation analyzers, utilizing a monoclonal (or a combination of two monoclonals) antibody-coated (usually latex) microbead suspension, which aggregates proportionally to the concentration of D-dimer present in the patient's sample, producing an increase in light scatter or a decrease in transmitted light. One advantage to these assays is that quantitative results are available in minutes.

3. Quantitative ELISA: This assay type accommodates large batch analysis and is suitable for research studies (some commercial products are labelled "For research use only"). Standard ELISA methodology usually takes a few hours to generate results, making this assay type unsuitable in some clinical situations, where assay results are requested on a stat basis (see Note 4).
4. Small device or point-of-care quantitative analyzers: Suitable for smaller sites that desire a quantitative result; usually these sites use this result as a triage tool, transferring patients with positive results to larger institutions for active treatment.

1.4 Sample Requirements

Most standard assays for D-dimer contain antibodies that do not react with native fibrinogen; therefore plasma is a suitable specimen type. The commercially available assay that does contain antibodies which cross-react with fibrinogen requires a special serum collection tube, which is discussed in Subheading 1.2.

Platelet-poor plasma separated from a 3.2% sodium citrate vacuum collection tube (centrifuged at $1,700 \times g$ for 10 min at room temperature) is generally the specimen required for a D-dimer assay. There are some variations to this, for particular commercially available assays. Some point-of-care analyzers require and some ELISA methods can substitute an EDTA (mauve top) sample in place of the citrate sample. The stability of an EDTA sample may be shorter, as some nonspecific agglutination may occur 4 h post collection (9). For some commercial assays, heparin primary collection tubes can also be a suitable sample replacement. It is important to verify and comply with the product insert specimen requirements for each specific assay.

Any Na citrate, EDTA, or heparin samples that are clotted should be discarded and recollected, as *ex vivo* sample clotting has the potential to cause a false positive result.

The sample stability for various commercially available D-dimer assays ranges from 4 to 8 h at room temperature, 2 weeks at -20°C , and 6 months at -70°C . Frozen samples should be vortexed after being thawed in a 37°C water bath for approximately 5–10 min, the length of thaw time being dependent on sample volume.

The *in vivo* half-life of D-dimer is approximately 12 h; thus timing of sample collection is not a critical issue, but this may be useful information when interpreting sequential quantitative or semi-quantitative results on the same patient over a given time span.

1.5 Difference in Antibody Specificity

Various kits use different clones of monoclonal antibodies, or combinations of clones of monoclonal antibodies. As a general rule, these antibodies have no cross-reactivity to the precursor molecule fibrinogen, FPA, or fibrin monomer.

The degradation products from fibrin clot lysis are a heterogeneous group of substances, as discussed earlier. Usually the term "D-dimer" is a collective term, in reference to this entire group of

fragments. D-dimer-E, YD, DXD, and X oligomers are the individual items that make up this group. Specificity of the various antibodies used in commercial assays does cause slight variation between assays. Usually these variations are limited to the region of low positive values, or those near the predetermined cutoffs for clinical investigation. For the most part any comparison of patient samples containing a more robust amount of D-dimer will give results corresponding in the appropriate range (relative to the various reference ranges for those kits) on comparison between various commercial assays. As there currently is no international standard for D-dimer, each kit and therefore each antibody (or antibody combination) must be clinically validated and the values determined for a particular assay *cannot* be interchanged with another, without appropriate comparison studies.

Usually manufacturers have done robust studies to determine appropriate cutoffs associated with clinical situations (i.e., negative predictive value for DVT). It is a time-consuming and overwhelming project to replicate these studies and is not usually feasible in most clinical laboratories. Small in-house studies, that would alter the predetermined cutoff used for commercially available products, are not recommended, as they usually do not have the mathematical power necessary to convey significance (10).

1.6 Standardization of Assays, Including Fibrinogen Equivalent Units

Fibrinogen equivalent units or FEU are not referred to in the majority of commercially available package inserts. This nomenclature is somewhat historical in nature. When D-dimer was first quantitated in various laboratories, the vast differences in methodology (including Staphylococcus clumping assay or tanned red cell hemagglutination inhibition assay (6)) produced a large difference in reference ranges and clinically significant values amongst the various assays. In an effort to standardize the assays, the FEU was implemented. One FEU is the quantity of fibrinogen initially present that leads to the observed level of D-dimer. As the D-dimer fragments are a heterogeneous group, and each of the historical assays relied on a completely different principle, the FEU helped to make assays comparable. For the purposes of practicality, a positive cutoff of 0.5 $\mu\text{g/mL}$ for FEU is generally equivalent to 0.25 $\mu\text{g/mL}$ of D-dimer (11).

One of the problems plaguing this assay is that there is currently no reference standard available for antigenic D-dimer (12). Various manufacturers of commercially available products also cite this lack of an international reference standard for D-dimer contributing to the usage of FEU in some assay kits. In the determination of D-dimer standards by various manufacturers, the degree to which plasmin is allowed to act on the preset amount of fibrinogen initially measured for the standard may also play a role in the difference between commercially available products. Some manufacturers also use pools of affected patients, for standardization of the assay. High-molecular-weight fractions may also be more indicative of fibrinolysis occurring in a zone of flow (13) and can be associated

with patients in DIC (14). To add to this already complex standardization situation, various manufacturers also do not use one common measurement unit for reporting. Some multi-assay comparison and standardization trials have increased our awareness and understanding of this complex problem (15); however at the time of this writing, the issue is still outstanding for the most part and must be considered when comparing data from various commercially available products.

2 Materials

The following is a table (Table 1) of common commercially available products for D-dimer and FDP. All required materials come with each kit. Patient values that fall below cutoff values are considered normal; for patients with levels above, suitable follow-up testing is usually recommended by the manufacturer (see Notes 1–6). Although the author attempted to include kits from all companies, this table may not be all inclusive for every product on the market. The intended objective is to leave an impression of the variability between assay values for commercial kits.

3 Methods

3.1 Slide Tests: Method and Procedural Notes

One of the downfalls of slide tests is the variability in the interpretation of the presence of agglutination by the end user; this is especially prominent if the lab does not do a large volume of slide tests. It is important to have good lighting by which to read the test and adhere to the product insert mixing instructions exactly. Some users have found that interpreting the agglutination present is easier if read from beneath a clear slide when the reaction is occurring; however this does present a safety hazard. Adequate proficiency testing for all staff performing the slide tests should be implemented to ensure quality results.

3.2 Method for Qualitative Slide Test

Qualitative slide methodologies vary between manufacturer with regard to sample amounts, speed and duration of slide rocking etc. Always use manufacturer's recommendations. For basic qualitative slide test instructions (see Table 2).

3.3 Semiquantitative Modification of Qualitative Slide Tests

The majority of qualitative slide tests can be modified to produce semiquantitative results. Serial (or other) dilutions of patient sample are made and tested in the same manner as for the qualitative slide test method above. The value of the patient's D-dimer is calculated using the threshold value for a positive result (on a neat patient sample), multiplied by the reciprocal of the dilution for the highest dilution of a patient that still tests positive in the reaction. For instance if the threshold value is 0.500 µg/mL and the highest

Table 1
Reference ranges and alert values

Product	Reference range or upper end of normal (NOTE: unit values differ)	Cutoff value for exclusion of DVT and/or PE, if different than reference range value
<i>Qualitative or semiquantitative assays</i>		
Clearview Simplify D-Dimer	<80 ng/mL	>80 ng/mL
AGEN Simplired D-Dimer	Not specified	>0.12 mg/mL
Diagnostica Stago D-Di Test	<0.5 µg/mL (FEU)	Not specified
HemosIL Dimertest	<0.20 mg/mL	Not specified
AMAX Accuclot D-Dimer	8–135 ng/mL	Not specified
Trinity Biotech Minutex D-Dimer	8–135 ng/mL	Not specified
Thrombo-Wellcotest FDP (serum sample)	4.9 ± 2.8 µg/mL	DVT—10–40 µg/mL PE—>40 µg/mL
Remel D-Dimer	<1 µg/mL	Not specified
<i>Automated quantitative assays</i>		
HemosIL D-Dimer HS	243 ng/mL	230 ng/mL
HemosIL D-Dimer (quant)	Dependent on analyzer models	230 ng/mL
Diagnostica Stago Liatest D-Di	<0.500 µg/mL (FEU)	>0.500 µg/mL (FEU)*
AMAX Auto D-Dimer	Refer to instrument application	Not specified
Trinity Biotech Auto Dimer	<150 µg/mL	Not specified
<i>ELISA quantitative assays</i>		
American Diagnostica Imuclone	0–800 ng/mL	Not specified
Zymutest D-Dimer	<400 ng/mL	>500 ng/mL
Biopool/Trinity Biotech TintElize D-Dimer	130 ng/mL	Not specified
<i>Small device or point of care</i>		
MiniQuant d-Dimer	<250 µg/mL	Same as RR *
Biosite Triage D-Dimer	0–600 ng/mL	Not specified
Vidas D-Dimer	<500 ng/mL (FEU)	>500 ng/mL (FEU)

dilution of a patient sample that still tests positive is a 1/8, then the patient's D-dimer level is greater than ($0.500 \times 8 = 4.00$ µg/mL). It is important to check product inserts for specific dilution instructions and thresholds as there are differences between the various commercially available products. Product inserts should also provide the linear limit of a product over which a "greater than" value is resulted.

Table 2
Method for qualitative slide test

Step	Details
1. Allow reagents and QC to come to room temperature.	- This usually includes antibody-coated latex particles, test cards, and mixing rods and may include buffer. Some kit reagents may not contain latex. - Allow to stand for 30 min at room temperature.
2. Label the test card for positive and negative controls and patient samples.	
3. Place the specified amount of neat patient sample on the test card in the appropriate area.	Follow manufacturer's recommendation for volume.
4. Repeat step 3 for each of the controls.	- Mix controls prior to use. - QC may need to be reconstituted prior to first use.
5. Place the appropriate amount of antibody-coated latex reagent (or other reagent) in the test area for each sample.	- The latex (or other) reagent should be adjacent to, but not mixed with, the samples. - Ensure that reagent is adequately resuspended.
6. Using separate mixing rods, combine and mix each test area individually.	
7. Rock the test card for the specified time.	- Adhere to manufacturer's mixing time and speed. - Manual or mechanical mixing may also be specified.
8. Compare the test area of the patient sample with that of the negative and positive controls.	Slide should be viewed macroscopically using a direct light source.
9. Patient samples that show agglutination contain D-dimer levels above the cutoff value.	Cutoff is specific for each commercially available kit; verify with insert and/or manufacturer.
10. Discard the test card and mixing rods in the appropriate biohazard container.	Cards are generally for single use only.

3.4 Quantitative D-Dimer Assays (Automated Analyzers)

Quantitative methods from the manufacturer for D-dimer are usually pre-set with important details (i.e., incubation times, reading wavelength, total read time etc.) in a particular instrument. For a general overview with basic instruction (see Table 3).

3.5 Interferences

As with most antibody-based lab assays, high levels of rheumatoid factor may cause interference, although some specific commercially available product inserts do state that there is no interference.

Interference by heterophile antibodies, although rare, can occur. Often the patient has an underlying malignancy such as prolymphocytic leukemia (16). This may be dealt with in a couple of

Table 3
Method for quantitative D-dimer assays (automated analyzers)

Step	Details
1. Bring reagents (usually latex suspension and buffer), controls, and calibrators to room temperature.	- Calibrators and controls and other reagents may need to be reconstituted; follow manufacturer's instruction. - Some commercial products have a calibration curve that has been predetermined for a specific lot number, and is reliable throughout the stability of that specific reagent lot.
2. Load calibrators, controls, and reagents onto the analyzer.	- Ensure that all are well mixed. - Some reagents may require mixing bars to avoid precipitation while on the analyzer (see Note 5).
3. Request a calibration to be done. A single calibration at the beginning of each lot number of reagent may be adequate, unless QC problems occur.	The calibrator is assayed using various dilutions to prepare a standard curve (use manufacturer's recommendations).
4. Request the positive and negative controls to be run.	Verify that the results of the controls are acceptable.
5. Load the patient sample and request the appropriate assays to be run (see Note 6).	- Some automated analyzers will reflex test to do a larger dilution if a patient sample is beyond the linearity of the standard curve. - This new assay dilution needs to be multiplied by the appropriate corrector factor to attain the correct result.

ways. Commercially available products to pretreat the sample removing the heterophile antibodies are used in some chemistry laboratories, and could be attempted as long as appropriate controls are assayed along with the patient sample. Also, some commercially available ELISA assays for D-dimer have a large excess of nonimmune mouse IgG in each well to minimize interference from the heterophile antibodies. Unspecified blocking agents are present in some automated methods.

Severely lipemic or hemolyzed samples may cause some interference, at least in the automated assays, as the rate of reaction is monitored as optical density or light scatter, over time. The original validation of the assay should include interference data if deemed necessary. For some assays, diluting the sample with saline, or other suitable diluent, may minimize interference (see Note 7).

The latex bead suspension for any type of assay should never be frozen. Agglutination of the suspension may occur and will be evident in the negative control.

Overmixing of the slide tests beyond the manufacturer's recommended time may result in the edges of the reaction zone drying out. The appearance of the drying slide may be judged in error to be positive.

3.6 Risk Stratification

Risk stratification, using quantitative D-dimer level as an indicator, has been investigated in a number of clinical contexts, including both acute myocardial infarction (17) and unstable angina/non-Q myocardial infarction (18). This may or may not be an important consideration, depending on the patient population being tested and the physician group interpreting the results. For dimer assays used in research studies especially, choosing an assay with a high linear limit may be useful, especially if risk stratification is considered to be a measured outcome of the study. The linear limit on some commercially available products is much higher than others. Each kit has its own defined maximum value for which a “greater than” value is assigned to all samples exceeding that value. Alternative dilutions, for some methodologies, may increase the maximum value allowed.

4 Notes

1. It is important to be careful when choosing a D-dimer assay, to consider the clinically significant cutoff value to use for that assay. This is the level above which a physician would likely expand the investigation on a patient who appeared at risk for a thrombosis. Careful review of the literature for a given product is necessary and this literature should include randomized control trials for the efficacy of the product in question. It is obviously most important to minimize false negative results, and if deemed necessary to “err on the side of caution” when choosing an appropriate cutoff value for recommendation to physicians.
2. It is very important to understand that cutoff values are strictly dependent on the assays used and are *NOT* interchangeable between various commercially available products.
3. When doing a side-by-side comparison of two or more assays, occasionally a patient will have differing results (i.e., positive or negative) for different assays, even after considering the various reference range values. The differences are likely related to the individual antibody clone(s) that is used by the manufacturer and the difference in reactivity with the various sizes of fragments. It is the author’s experience that this occurs mostly at or around the cutoff level and for patients with a higher level of dimer present, usually concordance between assays is acceptable.
4. For the ELISA-based assays, the standard precautions that apply to these assays should be followed. The plate should not dry out during the assay. Both substrate and stop solution timings should be followed accurately to ensure optimal performance.
5. Some automated latex reagents do not need to have a stirring magnet present in order to remain in suspension. These reagents also have a long onboard stability, which would make

one think a stirring magnet is essential. Latex particles are sometimes so small that they will not precipitate out from suspension, even with routine centrifugation speeds and times.

6. Automated D-dimer assays are usually very costly and can usually be resulted from a single analysis after verification of the precision of the reagent/analyzer combination in use. In actual usage, the only results that one may choose to repeat are those close to the cutoff values. Values that are normal or very high usually do not make for cost-effective repeats in most cases.
7. Lipemic samples can interfere—most frequently in automated quantitative D-dimer assays. Basically the lipemia in the sample prevents the detector from perceiving that the bead agglutination is occurring. The amount of lipemia present in a sample that would cause interference can be quantitated in order for the front-line staff to have a quick indicator when unsure if a lipemic sample has reached the threshold past which interference is a problem. By spiking samples with various amounts of lipid (much like one would do for interference testing of a chemistry assay), the point at which interference occurs can be defined. Running “lipemic indexes” on chemistry equipment or “hemoglobin blanks” on hematology equipment on these same samples converts this defined threshold into a piece of attainable data when the staff member is questioning whether or not a patient’s lipemic sample is producing interference on the particular quantitative D-dimer assay.

References

1. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG (1985) Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation of fibrinolytic systems. *BJH* 60(4):715–722
2. Adam SS, Key NS, Greenberg CS (2009) D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 113(13):2878–2887
3. Brown BA (1980) Coagulation. In: *Hematology*, 3rd edn. Lea & Febiger, Philadelphia, PA. p 115
4. Francis CW, Marder VJ (1994) Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ (eds) *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*, 3rd edn. TB Lippincott Company, Philadelphia, PA, pp 1081–1083
5. Laffan M, Manning R (2006) Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds) *Dacie & Lewis practical haematology*, 10th edn. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, p 386
6. Bockenstedt PL (2003) Laboratory methods in hemostasis. In: Loscalzo J, Schafer AI (eds) *Thrombosis and hemorrhage*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp 383–386
7. Ellman L, Carvalho A et al (1973) The Thrombo-Wellcotest as a screening test for disseminated intravascular coagulation. *New Engl J Med* 288:633
8. Dempfle CE (2006) D-Dimer assays: the current status and new assay technologies. *Thromb Res* 118:569–571
9. AMAX Accuclot D-Dimer product insert No. CRS116; revision 2003-02
10. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease (2010) Proposed Guideline H59-P, Vol 30(No. 9)
11. Diagnostica Stago D-DI test package insert. REF 00454, 24552 02—Edition October 2003
12. Dempfle CE (2003) Evaluation of a new automated quantitative D-dimer, advanced D-dimer, in patients suspected of venous thromboembolism: a comment on correlation of D-dimer

- assays. *Blood Coagul Fibrinol* 14: 313-317
13. Walker JB, Nesheim ME (1999) The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from fibrin clot perfused with plasmin. *J Biol Chem* 274:5201-5212
 14. Pfitzner SA, Dempfle CE, Heene DL (1997) Fibrin detected in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation by fibrin-specific antibodies consists primarily of high molecular weight factor XIIIa-crosslinked and plasmin-modified complexes partially containing fibrinopeptide A. *Thromb Haemost* 78:1067-1078
 15. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL, and the FACT Study Group (2001) Evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. *Thromb Haemost* 85:671-678
 16. Hammouda W, Moroz LA (1987) False-positive reaction for fibrin degradation products due to a monoclonal (IgM lambda) cryoglobulin with warm-reactive antibody activity for rabbit IgG. *Am J Med* 82: 1263-1268
 17. Dempfle CE, Kontny F, Abildgaard U (1999) Predictive value of coagulation markers concerning clinical outcome 90 days after anterior myocardial infarction. *Thromb Haemost* 81(5):701-704
 18. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR (1999) Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol* 68(Suppl 1):S55-S61

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: 12 февраля 2021 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

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

Отдел глобального нормативно-правового регулирования

Дата: 11 февраля 2021 года

Подпись [подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования]

D-димер и продукты расщепления фибриногена/фибрина

Линда Дж Станг

Резюме

Несмотря на то, что в общем количестве запросов на проведение тестов в рутинной лабораторной практике клинические запросы на исследование D-димера, в целом, составляют меньшую часть, данное исследование имеет важное значение, особенно если лаборатория оказывает поддержку активно работающему отделению неотложной помощи и гематологической службе. По данным литературы тесты на D-димер используются для различных научных целей; однако для клиницистов чаще всего важно именно отрицательное прогностическое значение теста. Потребности научного исследования или клинической практики определяют необходимый тип теста: для конкретной цели предпочтение может быть отдано качественному, полуколичественному, либо количественному тесту на D-димер. В данной статье рассматриваются аналогии и различия между указанными типами тестов, а также общие проблемы, связанные со стандартизацией результатов.

Ключевые слова: D-димер, продукты расщепления фибриногена/фибрина, количественный, полуколичественный, качественный, стандартизация

1 Введение

Тесты на D-димер используются в клинической практике главным образом для уточнения диагнозов «тромбоз глубоких вен» (ТГВ) и «тромбоз легочной артерии» (ТЭЛА) (см. примечания 1 и 2). Эти тесты также полезны для детекции постоперационного тромбоза, при этом результаты количественного или полуколичественного теста (в меньшей степени) могут использоваться как постоянный маркер тромболитической активности у пациента с диагнозом тромбоз артерий и/или вен. Повышенные уровни D-димера могут также наблюдаться при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и травмах, а также заболеваниях печени, новообразованиях, воспалении и даже при нормальной беременности, однако данный перечень не является исчерпывающим (1, 2). В последнее время повышенные уровни также ассоциируются с более высоким риском рекуррентного тромбоза после антикоагуляционной терапии (2).

Обнаружению повышенного уровня D-димера предшествует ряд событий, которые происходят в организме (*in vivo*) до получения образца для исследования. Все начинается с простой реакции воздействия тромбина на фибриноген, в результате чего происходит эффективное расщепление молекулы с образованием фибринопептида А (FPA), затем отщепляется фибринопептид В, после чего происходит образование мономера фибрина, который превращается в полимер.

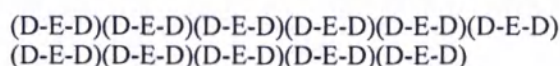
В результате активности фактора XIII структура полимера стабилизируется путем замены водородных связей на ковалентные поперечные связи (3). Эта стабилизированная фибриновая сеть почти немедленно подвергается воздействию, приводящему к последующему расщеплению. Плазминоген, который превращается в плазмин в результате воздействия первичного активатора, тканевого активатора плазминогена (tPA) (4), обладает способностью расщеплять как фибрин, содержащийся в сгустке, так и циркулирующий предшественник, фибриноген. Фибриновая сеть может связываться как tPA, так и плазминогеном, при этом после связывания скорость активации значительно возрастает. Этот механизм обеспечивает локализацию плазмина там, где он нужен больше всего — в месте образования сгустка фибрина, препятствуя его попаданию в циркулирующую плазму (5). Именно фибрин после завершения этапа поперечного связывания может расщепляться с образованием фрагментов, имеющих конфигурацию D-димера. Для фрагментов, образующихся при разрушении нативного фибриногена, не характерна уникальная структура D-димера. Следовательно, фрагменты, образующиеся из фибриногена, не должны вступать в перекрестные реакции с реагентами теста, содержащими антитела, специфичные для неоантигенного эпитопа D-димера. Размеры перекрестно-связанного полимера, как минимум на уровне молекулы, таковы, что плазмин может воздействовать в любом месте, где находятся рядом домены D и E (в пределах исходной конфигурации молекулы фибриногена), в результате чего образуются гетерогенные фрагменты. Самый малый фрагмент, устойчивый к дальнейшему расщеплению плазмина, появляющийся в результате распада полимера с перекрестными связями, обозначается DDE, и именно к фрагменту этого размера относится термин D-димер, однако, в действительности, все фрагменты, содержащие димерный D-домен, представляют собой D-димерные фрагменты.

1.1 Номенклатура и терминология, связанные с фибриногеном, фибрином и фрагментами

Далее приводится упрощенное изложение номенклатуры и терминологии, обычно используемой в литературе и текстах при обсуждении процесса образования фибрина и фрагментов (4, 6).

Нативная молекула фибриногена обычно обозначается как (D-E-D); D-домены, расположенные на противоположных концах молекулы, не являются димерами (не располагаются рядом друг с другом).

Воздействие тромбина и F XIIIa на эту молекулу приводит к образованию стабильного полимера, обозначаемого как



Воздействия плазмина на этот полимер приводит к разрушению молекулы только в сайтах связывания, обозначаемых (-), находящихся между (D-E). В результате случайного расщепления образуются фрагменты разного размера:

Состав фрагмента:	DD-E E-DD	E-DD-E DD-E-DD	DD E
Название фрагмента:	YD/DY	YY/DXD	DD/E

Термин «D-димер» относится ко всем продуктам расщепления. В действительности, в результате лизиса сгустка фибрина образуется гетерогенная группа продуктов расщепления. Сюда относятся X олигомеры, YY/DXD, YD/DY, DD/E, где (4):

Фрагмент X = D-E-D является промежуточным продуктом расщепления, который состоит из трех доменных регионов (напоминает фибриноген, однако без фибринопептидов A и B).

Фрагмент Y=D-E содержит центральный домен E и один из терминальных доменов D.

Сначала образуются более крупные продукты расщепления, и только после длительного инкубирования с плазмином появляются, преимущественно, фрагменты DD/E, минимальные фрагменты из устойчивых к дальнейшему расщеплению плазмином (4). Это обстоятельство приобретает особое значение при тестировании на D-димер случайно выбранной группы пациентов, когда может наблюдаться спектр различных стадий процесса лизиса. Этот факт, наряду с разной специфичностью эпитопа для разных антител в коммерческих наборах для тестирования, может быть причиной некоторой вариабельности результатов разных тестов.

В некоторых публикациях также используется термин «продукты расщепления фибрина» (FDP), который периодически может относиться, в том числе, и к продуктам расщепления фибриногена. Периодически также используется термин XL-FDP, предположительно применительно к «поперечно-связанному FDP».

1.2. Определение продуктов расщепления фибрина/фибриногена

Фрагменты, возникающие в результате расщепления фибриногена и фибрина, вызванного активностью плазмина, могут быть обнаружены с использованием коммерческого набора реагентов (Thrombo-Wellcotest, Римел, Великобритания). В этом тесте используются антитела к отдельным доменам D и E. Следовательно, образец не должен содержать фибриноген, который *будет вступать* в перекрестные реакции. Специальная пробирка для забора образца, в которой содержится яд *Bothrops atrox* и ингибитор трипсина соевых бобов, обеспечивает полное завершение реакции с образованием сгустка фибриногена, при этом в пробирке для образца не должно происходить дальнейшего увеличения количества фрагментов D-димера из фибрина. Хотя этот тест используется не так часто, он в определенной степени полезен при диагностике ДВС, позволяя обнаруживать продукты расщепления фибриногена и фибрина (7). Если при обследовании других популяций пациентов патологическое образование сгустка не выявляется, результаты данного теста могут быть информативными при определении гиперактивности реакций фибринолиза в организме пациента. В специальных референтных лабораториях применяются более специфические тесты, ориентированные на выявление основной причины гиперактивности (плазминоген, tPA, PAI-1 и т.п.), которые могут быть полезны в этих ситуациях.

1.3. Различия в дизайне тестов

Для того, чтобы выбрать подходящий тест, необходимо принимать во внимание размер лаборатории, тип необходимого оборудования, степень остроты состояния популяции пациентов, а также вычисленную частоту запросов на исследование D-димера. Тесты могут быть количественными, полуколичественными или качественными (см. примечание 3). Количественные тесты могут быть более полезными в ситуациях, когда важна стратификация рисков, либо в случаях, когда необходим постоянный мониторинг, например при таких заболеваниях, как ДВС. Для этой группы пациентов также важен общий диапазон теста, так как результаты могут достигать значительных величин.

Для первичной цели, то есть исключения ТЭЛА или ТГВ, приемлемо проведение качественного теста или теста с небольшим диапазоном измерения (8).

Коммерческие тесты на D-димер можно разделить на четыре основные категории, все они основаны на принципе взаимодействия с антителами и последующей агглютинации:

1. Слайд-тесты:

- (a) Качественные слайд-тесты, обычно характеризуются очень высокими отрицательными прогностическими значениями; эти тесты пригодны для скрининга больных в отделениях неотложной помощи или аналогичных ситуациях, где достаточно получения просто отрицательного или положительного результата. Принципы тестов в определенной степени сходны со стандартным иммуноферментным анализом (ELISA), при этом используется модифицированная технология «сэндвич» с применением антител, либо модифицированного антитела, с двумя фрагментами Fab, что обеспечивает протекание реакции.
- (b) При проведении полуколичественных тестов результаты оценивают соответственно общим диапазонам D-димера (то есть, <0.5 , $0.5-2.0$, $2.0-4.0$, и >4.0 мкг/мл). Тест обычно имеет специфическое пороговое значение, при этом о результате судят по превышению указанного порогового значения при исследовании аккуратно приготовленного образца. Полуколичественный результат вычисляют, умножая пороговое значение на обратную величину самого высокого разведения образца с положительным результатом. В некоторых случаях для адаптации желаемых диапазонов результатов могут производиться незначительные модификации разбавлений. В ситуациях, когда производитель рекомендует производить многократные разведения для более точного полуколичественного определения в соответствии с предлагаемыми диапазонами, с экономической точки зрения может быть более целесообразно пропускать одно или более «промежуточных» разведений и проводить изучение только более низких и более высоких из рекомендованных разведений образца с положительным результатом. Возможно, минимум одно разведение может быть пропущено без каких-либо клинически значимых различий в получении полуколичественного результата.

В некоторых случаях в инструкциях производителя приводится описание того, как можно модифицировать качественный слайд-тест для получения полуколичественных результатов с использованием того же набора реагентов. Обычно такие инструкции включают рекомендации по предварительному приготовлению специфических разбавлений плазмы пациента, чтобы можно было определить диапазон, в который попадает значение D-димера.

- 2. Автоматизированные количественные методы: обычно они представляют собой иммунотурбидиметрические тесты. Большинство автоматизированных методов разработаны для анализаторов среднего или большого размера. Исследование основано на использовании суспензии из микрочастиц (обычно латексных), покрытых моноклональным антителом (или сочетанием двух моноклональных антител), образующих агрегаты пропорционально концентрации D-димера, присутствующего в образце пациента, что приводит к увеличению рассеяния или уменьшению передачи света. Одним из преимуществ этих тестов является то, что количественные результаты могут быть получены в течение нескольких минут.

3. Количественный ELISA: Этот тип теста предназначен для изучения больших партий и пригоден для научных исследований (некоторые коммерческие продукты имеют маркировку «Только для научных целей»). При использовании стандартной методологии ELISA обычно требуется несколько часов для получения результатов, что делает этот тип теста неудобным в клинических ситуациях, когда результаты теста нужны как можно быстрее (см. примечание 4).
4. Небольшие устройства или количественные анализаторы, применяемые в местах оказания медицинской помощи: пригодные для небольшого размера помещений, применяемые там, где нужен количественный результат; обычно полученный результат используют для скрининга пациентов, при этом пациентов с положительными результатами переводят в более крупные учреждения для активного лечения.

1.4 Требования к образцам

Большинство стандартных тестов на D-димер содержат антитела, которые не вступают в реакции с нативным фибриногеном; следовательно для теста подходят образцы плазмы. Коммерческий тест, не содержащий антител, вступающих в перекрестные реакции с фибриногеном, для которого требуется применение специальных пробирок для сбора сыворотки, обсуждается в подразделе 1.2.

Для проведения теста на D-димер необходим образец плазмы с низким содержанием тромбоцитов. Для забора образца при этом используют вакуумные пробирки с 3.2% цитратом натрия, затем проводится центрифугирование при 1700 x g в течение 10 минут при комнатной температуре. Существуют некоторые вариации, пригодные для конкретных коммерческих тестов. В некоторых анализаторах, используемых в местах оказания помощи, необходимо использовать образцы с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (с лиловой крышкой) вместо образца с цитратом, а методы ELISA допускают такое использование. Стабильность образца с ЭДТА может быть менее продолжительной, так как через 4 ч после получения образца может иметь место неспецифическая агглютинация (9). Для некоторых коммерческих тестов также допускается использование первичных пробирок для забора образцов с гепарином. Важно соблюдение требований к образцам, указанных в инструкции по использованию каждого конкретного теста.

Любые образцы (с цитратом натрия, ЭДТА или гепарином), в которых отмечено появление сгустков, должны быть отбракованы, сбор образцов при этом необходимо провести повторно, так как появление сгустка в образце *ex vivo* может привести к получению ложноположительного результата.

Стабильность образцов для разных коммерческих тестов на D-димер может составлять от 4 до 8 ч при комнатной температуре, 2 недели при -20°C и 6 месяцев при -70°C. Замороженные образцы необходимо перемешивать на мешалке после размораживания при 37°C на водяной бане в течение примерно 5-10 минут, при этом продолжительность времени оттаивания зависит от объема образца.

Период полужизни D-димера *in vivo* составляет примерно 12 ч; таким образом время забора образца не является критически важным фактором, однако данная информация может быть полезной при интерпретации последовательных количественных или полуколичественных результатов одного и того же пациента в течение определенного периода времени.

1.5. Различие по специфичности антител

В разных наборах используются разные клоны моноклональных антител, либо сочетания клонов моноклональных антител. Как правило, эти антитела не обладают перекрестной реактивностью с молекулой-предшественником фибриногеном, FPA, либо мономером фибрина.

Как указывалось ранее, продукты расщепления, возникающие в результате лизиса сгустка фибрина, представляют собой гетерогенную группу веществ. Обычно термин «D-димер» является общим и относится ко всей группе фрагментов.

«D-димер-Е», «YD», «DXD» и «X олигомеры» – это термины, применяемые с отдельным молекулам, входящим в состав этой группы. Специфичность различных антител, используемых в коммерческих тестах, действительно обуславливает небольшую вариабельность результатов. Обычно расхождения ограничиваются диапазоном низких положительных значений, либо показателями, расположенными вблизи заранее установленных пороговых значений, необходимых для клинического изучения. В большинстве случаев при сопоставлении разных коммерческих тестов любое сравнение образцов пациентов, содержащих более постоянное количество D-димера, будет давать результаты, соответствующие определенному диапазону (относительно разных референсных диапазонов каждого набора). Поскольку в настоящее время не существует международного стандарта для D-димера, каждый набор и, следовательно, каждое антитело (или сочетание антител), должны пройти клиническую валидацию, при этом значения, установленные для конкретного теста, *не могут* применяться для других тестов, без проведения соответствующего сравнительного исследования.

Обычно производителями проведены исследования для определения соответствующих пороговых значений, связанных с клиническими ситуациями (то есть, отрицательное прогностическое значение для ТГВ). Воспроизведение этих исследования занимает много времени и обычно невыполнимо в большинстве клинических лабораторий. Небольшие внутренние исследования, которые могли бы изменить заранее установленные пороговые значения для коммерческих продуктов, не рекомендуются, так как обычно такие исследования не обладают достаточной математической мощностью для получения соответствующей статистической значимости (10).

1.6 Стандартизация тестов, включая единицы эквивалентности фибриногена

Единицы эквивалентности фибриногена или FEU не указываются в большинстве инструкций по использованию коммерческих тестов. Данная номенклатура имеет определенную историю. После того, как были проведены первые количественные измерения D-димера в разных лабораториях, стало очевидно, что существенные различия в методологии (например, применение теста на хлопьеобразующий фактор с использованием *Staphylococcus* или теста на ингибирование агглютинации эритроцитов (6)) приводили к получению совершенно разных референсных диапазонов и клинически значимых значений для разных тестов. Введение FEU было обусловлено необходимостью стандартизации тестов. Одна FEU соответствует количеству исходно присутствующего фибриногена, приводящего к образованию наблюдаемого уровня D-димера. Поскольку фрагменты D-димера представляют собой гетерогенную группу, и все применявшиеся ранее тесты основывались на совершенно разных принципах, введение FEU позволило сделать результаты сопоставимыми. В целом, для практических целей, положительное пороговое значение FEU 0.5 мкг/мл считается эквивалентным 0.25 мкг/мл D-димера (11).

Одной из проблем, до сих пор не решенной в отношении данного теста, – это отсутствие референсного стандарта для антигенного D-димера (12). Различные производители коммерческих продуктов также указывают на то, что отсутствие международного референсного стандарта для D-димера обуславливает необходимость использования FEU в некоторых наборах для проведения теста. При определении стандартов D-димера разные производители используют разные периоды времени инкубирования плазмينا с заранее установленным количеством фибриногена, что также может обуславливать различия между коммерческими продуктами. Некоторые производители используют пулы образцов пациентов для стандартизации теста. Высокомолекулярные фракции могут быть более показательными в отношении фибринолиза, происходящего в зоне теста (13) и могут в большей степени быть характерны для пациентов с ДВС (14).

анная, и без того сложная, ситуация со стандартизацией усугубляется тем, что различные производители не используют одну общую единицу для результатов. После сравнительного анализа множества тестов и исследований по стандартизации мы стали лучше понимать всю степень сложности этой проблемы (15). На момент написания рукописи этот вопрос сохранял свою актуальность, а его решение представляется возможным только при сравнительном изучении данных, полученных с помощью разных коммерческих продуктов.

2 Материалы

В таблице далее (Таблица 1) представлены часто применяемые коммерческие тесты на D-димер и FDP. Каждый набор снабжен всеми необходимыми материалами. Значения тестов пациентов, которые оказываются ниже пороговых значений, считаются нормальными; для пациентов с уровнями выше порогового значения производитель обычно рекомендует подходящий вариант дополнительного тестирования (см. примечания 1-6). Хотя автор пыталась включить наборы от всех компаний, таблица может не содержать каких-либо тестов, присутствующих на рынке. Информация в таблице отражает вариабельность результатов разных коммерческих тестов.

3 Методы

3.1 Слайд-тесты: методы и примечания по проведению процедуры

Одним из недостатков слайд-тестов является вариабельность интерпретации присутствия агглютинации конечным пользователем; это обстоятельство приобретает особенно большое значение, если в лаборатории проводится небольшой объем таких исследований. Важно наличие хорошего освещения, при котором происходит считывание результатов тестов, необходимо также четко выполнять указания инструкции по использованию при смешивании реагентов. Некоторые пользователи обнаружили, что интерпретировать наличие агглютинации проще, если считывание результатов проводится с нижней части прозрачной зоны слайда в процессе реакции; однако при этом возникают вопросы, связанные с безопасностью. Для того, чтобы гарантировать получение надежных результатов, необходима организация адекватного профессионального тестирования персонала, занятого в проведении данного исследования.

3.2 Метод для качественного слайд-теста

Методологии качественного слайд-теста варьируют у разных производителей, различия связаны с количеством образца, скоростью и продолжительностью покачивания пластинки и т.п. Во всех случаях необходимо выполнять рекомендации производителя. Основные инструкции по проведению качественного слайд-теста представлены в Таблице 2).

3.3 Полуколичественная модификация качественных слайд-тестов

Большинство качественных слайд-тестов можно модифицировать для получения полуколичественных результатов. Приготавливают серийные (или другие разведения) образца пациента и тестируют так же, как для качественного слайд-теста. Значение D-димера пациента вычисляют, используя пороговое значение для положительного результата (с использованием аккуратно приготовленного образца пациента), умножают на обратную величину самого высокого разведения пациента, которое дает положительный результат реакции. Например, если пороговое значение 0.500 мкг/мл, а самое высокое разведение образца пациента, которое дает положительную реакцию, равно 1/8, уровень D-димера пациента больше, чем $0.500 \times 8 = 4.00$ мкг/мл.

Таблица 1
Референсные диапазоны и пограничные значения

Продукт	Референсный диапазон или верхняя граница нормы (ПРИМЕЧАНИЕ: значения единиц отличаются)	Пороговые значения для исключения ТГВ и/или ТЭЛА, если результат отличается от показателей референсного диапазона
<i>Качественные или полуколичественные тесты</i>		
Clearview Simplify D-Dimer	<80 нг/мл	>80 нг/мл
AGEN Simplified D-Dimer	Не указано	>0.12 мг/мл
Diagnostica Stago D-Di Test	<0.5 мкг/мл (FEU)	Не указано
HemosIL Dimertest	<0.20 мг/мл	Не указано
AMAX Accuclot D-Dimer	8-135 нг/мл	Не указано
Trinity Biotech Minutex D-Dimer	8-135 нг/мл	Не указано
Thrombo-Wellcotest FDP (образец сыворотки)	4.9 ± 2.8 мкг/мл	ТГВ —10-40 мкг/мл ТЭЛА—>40 мкг/мл
Remel D-Dimer	<1 мкг/мл	Не указано
<i>Автоматизированные количественные тесты</i>		
HemosIL D-Dimer HS	243 нг/мл	230 нг/мл
HemosIL D-Dimer (колич.)	В зависимости от модели анализатора	230 нг/мл
Diagnostica Stago Liatest D-Di	<0.500 мкг/мл (FEU)	>0.500 мкг/мл (FEU)
AMAX Auto D-Dimer	См. аппликацию прибора	Не указано
Trinity Biotech Auto Dimer	<150 мкг/мл	Не указано
<i>Количественные тесты ELISA</i>		
American Diagnostica Imuclone	0-800 нг/мл	Не указано
Zymutest D-димер	<400 нг/мл	>500 нг/мл
Biopool/Trinity Biotech TintElize D-Dimer	130 нг/мл	Не указано
<i>Небольшие устройства, применяемые в местах оказания медицинской помощи</i>		
MiniQuant d-Dimer	<250 мкг/мл	Соответствует RR
Biosite Triage D-Dimer	0-600 нг/мл	Не указано
Vidas D-Dimer	<500 нг/мл (FEU)	>500 нг/мл (FEU)

Важно изучить информацию в инструкции по использованию относительно рекомендаций по специфическим разведениям и пороговым значениям, так как существуют различия между коммерческими тестами. Информация в инструкции по использованию теста также должна содержать линейные пределы, после которых значение следует относить к категории «больше, чем».

Таблица 2
Метод для качественного слайд-теста

Этап	Подробное описание
1. Инкубируют реагенты и контрольные материалы (QC) при комнатной температуре.	• Это условие относится к покрытым антителом латексным частицам, тестовым пластинкам, палочкам для смешивания и буферу. В некоторых реагентах набора может не содержаться латекса. • Необходимо, чтобы компоненты теста находились в течение 30 мин. при комнатной температуре.
2. Помечают для положительные и отрицательные контроли, а также образцы пациентов на пластинке.	
3. Требуемое количество правильно полученного образца пациента наносят на соответствующую зону пластинки.	• Необходимо соблюдать условия производителя относительно объема.
4. Повторяют 3 этап для каждого контроля.	• Смешивают контроли перед использованием. • Возможно, что контроль нуждается в восстановлении перед первым использованием.
5. Наносят необходимое количество латексных частиц, покрытых антителом (или другой реагент) в тестовую зону для каждого образца.	• Реагент с латексными частицами (или другой реагент) должен находиться рядом с образцом, но не должен с ним смешиваться. • Необходимо убедиться, что реагент полностью ресуспендирован.
6. Следует использовать отдельные палочки для смешивания, смешивание для каждой зоны теста проводится отдельно.	
7. Покачивают пластинку в течение указанного времени.	• Следует выполнять рекомендации производителя относительно времени и скорости смешивания. • В инструкции может также указываться, как именно следует проводить смешивание: вручную или механически.
8. Проводят сравнение тестовой зоны образца пациента с зоной отрицательного и положительного контролей.	• Слайд необходимо оценивать визуально, используя прямой источник света.
9. Определяют образцы пациентов, в которых выявляется агглютинация с уровнями D-димера, превышающими пороговое значение.	• Пороговое значение специфично для каждого коммерческого теста; следует ориентироваться на инструкцию по использованию и/или рекомендации производителя.
10. Следует выбросить тестовую пластинку и палочки для нанесения в соответствующий контейнер для опасных отходов.	• Пластинки обычно предназначены только для однократного использования.

3.4 Количественные тесты на D-димер (автоматизированные анализаторы)

Описание количественных методов, рекомендуемых производителем для исследования на D-димер, обычно содержит перечень заранее установленных параметров (таких как время инкубирования, длина волны, при которой производится считывание результата, общее время считывания результата и т.п.) для конкретного прибора. Общий обзор и основная инструкция представлены в Таблице 3.

3.5 Интерференция

Как в случае большинства лабораторных тестов, основанных на использовании антител, высокие уровни ревматоидного фактора могут приводить к интерференции, хотя в инструкциях по использованию некоторых коммерческих продуктов указывается, что интерференция отсутствует. В редких случаях может наблюдаться интерференция, связанная с гетерофильностью антител. Часто у пациента имеется злокачественная опухоль, например, пролимфоцитарная лейкемия (16).

Таблица 3
Подход для количественного теста на D-димер (автоматизированные анализаторы)

Этап	Подробное описание
Необходимо довести реагенты (обычно суспензию латексных частиц и буфер), контроли и калибраторы до комнатной температуры.	- Калибраторы и контроли, а также другие реагенты, возможно, нужно восстанавливать; необходимо следовать инструкциям производителя. - Некоторые коммерческие продукты имеют калибровочную кривую, которая была построена заранее для конкретного номера лота, при этом надежность теста гарантируется на протяжении периода стабильности этого лота.
Загружают калибраторы, контроли и реагенты в анализатор.	- Необходимо убедиться в полном перемешивании. - Может потребоваться перемешивание некоторых реагентов палочками для перемешивания для того, чтобы избежать выпадения осадка при нахождении реагентов в анализаторе (см. примечание 5).
Требуется проведение калибровки. Может быть достаточным проведение калибровки в начале использования каждого нового номера лота реагентов, если не возникает проблем с контролем QC.	Проверка калибратора проводится с использованием разных разведений с целью построения стандартной кривой (необходимо следовать рекомендациям производителя).
Требуется постановка с положительным и отрицательным контролями.	Необходимо убедиться, что результаты контролей приемлемые.
Загрузка образцов пациентов и проведение соответствующих тестов (см. примечание 6).	- Некоторые автоматизированные анализаторы предусматривают необходимость большего разбавления в том случае, если образец пациента не соответствует стандартной кривой. - Для получения правильного результата это новое разведение нужно умножить на соответствующий фактор коррекции.

Существует определенное решение этой проблемы. В некоторых биохимических лабораториях используют коммерческие продукты для предварительной обработки образца, предназначенные для удаления гетерофильных антител, такой подход является обоснованным при условии тестирования соответствующих контролей вместе с образцом пациента. Кроме того, в некоторых коммерческих тестах ELISA на D-димер в каждой ячейке содержится значительный избыток IgG неиммунных мышей для минимизации интерференции, связанной с гетерофильными антителами. В некоторых автоматизированных методах применяются неспецифические блокирующие агенты.

Образцы со значительной липемией или гемолизом могут быть причиной интерференции, как минимум при проведении автоматизированных тестов, так как скорость реакции определяется по изменению оптической плотности или рассеивания света в течение определенного периода времени. Исходная валидация теста должна включать данные по интерференции, если это необходимо. В некоторых случаях разбавление образца физиологическим раствором или другим подходящим растворителем, может минимизировать интерференцию (см. примечание 7).

Суспензия с латексными частицами для любого типа теста не подлежит замораживанию. Может происходить агрегация суспензии, что будет наблюдаться в отрицательном контроле.

Избыточное перемешивание слайд-тестов в течение большего времени, чем рекомендует производитель, может приводить к высыханию краевых участков реакционной зоны. Появление сухого слайда может быть ошибочно принято за положительный результат.

Стратификация рисков

Стратификация рисков на основании количественного показателя D-димера как индикатора была предметом изучения в ряде клинических ситуаций, включая острый инфаркт миокарда (17), а также нестабильную стенокардию/инфаркт миокарда без зубца Q (18). Степень важности этого показателя зависит от тестируемой популяции пациентов, а также группы врачей, интерпретирующей результаты. В случае тестов на димеры, используемых в научных исследованиях, выбор теста с высоким линейным пределом может быть полезным, особенно если стратификация рисков должна быть измеряемым исходом исследования. Линейный предел одних коммерческих продуктов значительно выше, чем других. Каждый тест имеет собственный максимум, при превышении которого всем образцам присваивается значение «более чем». При использовании некоторых методологий альтернативные изведения могут увеличивать максимальное допустимое значение.

Примечания

1. Важно внимательно выбирать тест на D-димер, учитывать клинически значимое пороговое значение, которое используется для этого теста. Это уровень, при превышении которого, врач, скорее всего, расширит объем исследований пациента с риском тромбоза. Тщательный анализ литературы по определенному продукту является необходимым условием, при этом в перечень литературы должны входить материалы рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности данного теста. Очевидно, что исключительно важной задачей является минимизация количества ложноотрицательных результатов, при этом необходимо учитывать все возможные риски, выбирая подходящее пороговое значение для врачебных рекомендаций.
2. Очень важно понимать, что пороговые значения строго зависят от используемых тестов и НЕ могут применяться к разным коммерческим тестам.
3. При применении двух или более тестов в некоторых случаях могут быть получены разные результаты исследования образца одного и того же пациента (т.е., положительный или отрицательный), даже после соответствующей оценки разных референсных значений. Различия могут быть обусловлены индивидуальными характеристиками клона (клонов) антител, использованных производителем, а также различием в интенсивности реакции с разными по размеру фрагментами. Опыт автора показывает, что это происходит, преимущественно, на границе порогового значения или вблизи него, а также в том случае, если в образце присутствует более высокая концентрация димера. Обычно результаты разных тестов показывают хорошее соответствие.
4. Для тестов, основанных на ELISA, необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Планшет не должен высыхать в течение исследования. Время инкубирования с субстратом и стоп-раствором должно точно выдерживаться для обеспечения оптимального проведения теста.
5. Некоторые автоматизированные латексные реагенты не нуждаются в применении магнитной мешалки для поддержания суспензии. Эти реагенты также характеризуются длительной стабильностью на борту, что может заставить задуматься о необходимости использования магнитной мешалки. Латексные частицы иногда так малы, что они не выпадают в осадок из суспензии, даже при неоднократном центрифугировании с обычными скоростями.

Автоматизированные тесты на D-димер обычно являются дорогостоящими. Как правило, проводится только один тест после верификации прецизионности используемой комбинации реагента/анализатора. На практике единственной ситуацией, когда результаты подвергаются проверке, является получение показателей, близких к пороговым значениям. Обычно нормальные или очень высокие значения не требуют повторения дорогостоящих процедур тестирования.

Липемические образцы могут быть причиной получения искаженных результатов, главным образом, при проведении автоматизированных количественных тестов на D-димер. В основном, липемия препятствует детекции агглютинации микрочастиц. Уровень липемии образца, который может вызвать явление интерференции, может быть оценен количественно для того, чтобы персонал, непосредственно работающий с образцами, мог использовать этот показатель как маркер при наличии сомнений в том, достигает ли липемия образца порогового значения, при превышении которого может отмечаться интерференция. Точка возникновения интерференции определяется путем добавления в образцы различных количеств липидов (аналогично тому, как проверяется интерференция при проведении химических тестов). Применение «липемических индексов», указываемых на химическом оборудовании или показателей пустых растворов гемоглобина на оборудовании для гематологических исследований, позволяет перевести определенное пороговое значение в приемлемый формат данных, который может использоваться персоналом при возникновении вопроса, вызывает или не вызывает липемический образец интерференцию при использовании конкретного количественного теста на D-димер.

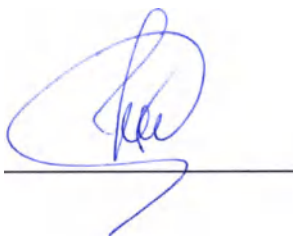
Список литературы

1. Хант ФА, Райлатт ДБ, Харт РА, Бундесен ПДж (1985) Сывороточный поперечно-связанный фибрин (XDP) и продукты расщепления фибриногена/фибрина (FDP) при заболеваниях, связанных с активацией коагуляции фибринолитических систем. Британский гематологический журнал 60(4):715-722
2. Адам СС, Ки НС, Гринберг КС (2009) антиген D-димер: современные концепции и перспективы. Кровь 113(13):2878-2887
3. Браун БА (1980) Коагуляция. В работе: Гематология, 3-е издание. Ли энд Фебижер, Филадельфия, Пенсильвания, стр. 115
4. Франсис КВ, Мардер ВДж (1994) Физиологическая регуляция и патологические нарушения фибринолиза. В работе: Колман РВ, Хирш Дж, Мардер ВДж (ред) Гемостаз и тромбоз: основные принципы и клиническая практика, 3-е изд. ТиБи Липпинкотт Компани, Филадельфия, Пенсильвания, стр. 1081-1083
5. Лаффан М, Маннинг Р (2006) Изучение гемостаза. В работе: Льюис СМ, Бейн БДж, Бейтс Ай (ред) Практическая гематология Дейси и Льюиса, 10-е изд. Черчилл Ливингстон Эльзевир, Эдинбург, стр. 386
6. Бокенстедт ПЛ (2003) Методы лабораторного исследования гемостаза. В работе: Лоскальзо Дж, Шафер АИ (ред) Тромбоз и кровотечение. Липпинкотт Уиллиамс энд Уилкинс, Филадельфия, Пенсильвания, стр. 383-386
7. Элман Л, Карвалхо А с соавт. (1973) Thrombo-Wellcotest как скрининг-тест для диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Медицинский журнал Новой Англии 288:633
8. Демпл КЕ (2006) Тесты на D-димер: современное положение науки и новые технологии тестирования. Изучение тромбоза 118:569-571
9. Тест на D-димер AMAX Accuclot, № продукта CRS116; инструкция по использованию, редакция 2003-02
10. Количественное определение D-димера для исключения венозной тромбоземболии (2010) Проект руководства H59-P, том 30(No. 9)
11. Инструкция по использованию теста Diagnostica Stago D-DI. REF 00454, 24552 02—редакция от октября 2003 г.
12. Демпл КЕ (2003) Оценка нового автоматизированного улучшенного количественного теста на D-димер у пациентов с подозрением на тромбоземболию: комментарий по корреляции тестов на D-димер. Коагуляция крови и фибринолиз 14: 313-317
13. Уолкер ДжБ, Несхейм МЕ (1999) Молекулярный вес, распределение масс, организация цепи, а также структура растворимых продуктов расщепления фибрина, высвобождающихся из сгустка фибрина после обработки плазмином. Журнал по вопросам биологической химии 274:5201-5212

14. Пфитцнер СА, Демпфл КЕ, Хин ДЛ (1997) Фибрин, выявленный в плазме пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием при помощи фибрин-специфических антител, состоит, преимущественно, из высокомолекулярных комплексов, поперечно-связанных фактором XIIIa, и комплексов, модифицированных плазмином, частично содержащих фибринопептид А. Тромбоз и гемостаз 78:1067-1078
15. Демпфл КЕ, Зипс С, Эркул Х, Хин ДЛ, и группа исследования FACT (2001) Оценка 23 количественных тестов на D-димер как основа для разработки калибраторов D-димера. Тромбоз и гемостаз 85:671-678
16. Хаммоуда В, Мороз ЛА (1987) Ложноположительная реакция на продукты расщепления фибрина, связанная с реакцией моноклонального криоглобулина (IgM лямбда) в теплой среде на кроличьи IgG. Американский медицинский журнал 82: 1263-1268
17. Демпфл КЕ, Контни Ф, Абилгаард У (1999) Прогностическое значение маркеров коагуляции в контексте клинического исхода через 90 дней после антериорного инфаркта миокарда. Тромбоз и гемостаз 81(5):701-704
18. Галвани М, Феррини Д, Оттани Ф, Эйзенберг ПР (1999) Ранняя стратификация рисков нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без зубца Q: биохимические маркеры коронарного тромбоза. Международный кардиологический журнал 68 (Прил.1):S55-S61

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

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва
Девятнадцатого февраля две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 6 - 40 14

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 29 (двадцать девять) листов

Л.В.Дейнеко

77 А Г 6116853
ДОВЕРЕННОСТЬ

Город Москва, четвёртого февраля две тысячи двадцать первого года.

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус», идентификационный номер налогоплательщика (ИНН юридического лица): 7702719945, основной государственный регистрационный номер (ОГРН): 1097746730872, свидетельство о государственной регистрации юридического лица: серия 77 №013574174, дата государственной регистрации: 19 ноября 2009 года, наименование регистрирующего органа: Межрайонная инспекция Федеральной налоговой службы №46 по г. Москве, код причины постановки на учет (КПП): 770201001, адрес юридического лица: 107031, г. Москва, Трубная площадь, дом 2 (два), юридическое лицо действует на основании Устава, наименование органа, зарегистрировавшего учредительный документ: Межрайонная инспекция Федеральной налоговой службы №46 по г. Москве, в лице **Генерального директора Бреннера Тило**, 26 января 1977 года рождения, гражданство: Германия, пол: мужской, паспорт гражданина Федеративной Республики Германия С4W9V8Y7P, документ выдан: Посольством в Москве 28 января 2020 года, зарегистрированного по месту пребывания по адресу: Московская область, Красногорский район, село Ангелово, Международный комплекс "Росинка", дом 93 (девятьсот три), кв. 2204 (две тысячи двести четыре), действующего на основании Устава, настоящей доверенностью уполномочивает

гр. **Салех Юлию Валерьевну**, 21 апреля 1986 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 45 10 911 909, выданный отделением по району Марьинский парк ОУФМС России по г. Москве в ЮВАО 11.10.2010 г., код подразделения 770-107;

гр. **Воронину Ирину Анатольевну**, 13 августа 1987 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 68 13 766 111, выданный территориальным пунктом УФМС России по Тамбовской области в Мордовском районе 11.10.2013 г., код подразделения 680-026;

гр. **Маржановскую Александру Сергеевну**, 08 августа 1993 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 45 18 062 974, выданный отделением УФМС России по гор. Москве по району Восточное Измайлово 29.03.2017 г., код подразделения 770-047;

гр. **Еремин Дарью Владимировну**, 24 января 1994 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 45 13 490 266, выданный отделом УФМС России по гор. Москве по району Тропарево-Никулино 02.04.2014 г., код подразделения 770-072;

гр. **Коняеву Юлию Александровну**, 18 февраля 1994 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 45 13 403 290, выданный отделом УФМС России по гор. Москве по району Хорошево-Мневники 04.03.2014 г., код подразделения 770-097;

гр. **Тихомирову Юлию Олеговну**, 02 июня 1992 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 66 18 945 323, выданный УМВД России по Смоленской области 22.08.2018 г., код подразделения 670-019;

гр. **Дюгай Екатерину Робертовну**, 11 ноября 1989 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 45 12 743 692, выданный отделом УФМС России по гор. Москве по району Люблино 21.08.2012 г., код подразделения 770-105;

гр. **Иванникову Юлию Игоревну**, 11 августа 1990 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 45 18 191 498, выданный отделом УФМС России по гор. Москве по району Орехово-Борисово Южное 22.07.2017 г., код подразделения 770-040;

гр. **Кучер Анастасию Леонидовну**, 20 июля 1996 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт РФ 60 19 560 498, выданный ГУ МВД России по Ростовской области 18.07.2019 г., код подразделения 610-068.

Совершать от имени и в интересах Общества с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» следующие действия:

г. Моск-

1. Представлять Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (его производственные предприятия, либо дочерние предприятия) в федеральных органах исполнительной власти РФ, осуществляющих государственную регистрацию/перерегистрацию и контроль обращения медицинских изделий, а также в иных российских организациях, уполномоченных проводить необходимые испытания, исследования, экспертизу качества, эффективности и безопасности медицинских изделий, в том числе уполномоченных осуществлять подтверждение соответствия медицинских изделий, сертификацию и декларирование медицинских изделий;

2. Подписывать заявления, заявки и иные необходимые документы, в целях государственной регистрации/перерегистрации и подтверждения соответствия медицинских изделий, а также сертификации и декларирования;

3. Давать пояснения, доставлять иную необходимую информацию и документы в целях государственной регистрации/перерегистрации, а также сертификации, декларирования и подтверждения соответствия медицинских изделий;

4. Получать протоколы испытаний и исследований, экспертные заключения, регистрационные удостоверения, заявления, заявки, разрешения на ввоз медицинских изделий и иные необходимые документы в целях регистрации/перерегистрации, а также сертификации и декларирования медицинских изделий на территории РФ.

Доверенность выдана сроком по четвёртое февраля две тысячи двадцать второго года, с запретом на передоверие полномочий по настоящей доверенности другим лицам.

Содержание статьи 188 ГК РФ, касающееся прекращения доверенности вследствие истечения ее срока, смерти гражданина, выдавшего доверенность или гражданина, которому выдана доверенность, а также отмены доверенности, нотариусом мне разъяснено и понятно.

Текст доверенности мной прочитан, содержание доверенности мне понятно, все поручения, указанные в данном документе, соответствуют моему волеизъявлению, адреса, фамилии, имена, отчества и другие сведения соответствуют предоставленной мной информации.

Содержание статей 185-189 Гражданского кодекса Российской Федерации доверителю разъяснено.

Содержание настоящей доверенности доверителю зачитано вслух.

Я, как участник сделки, понимаю разъяснения нотариуса о правовых последствиях совершаемой сделки. Условия сделки соответствуют моим действительным намерениям.

Информация, установленная нотариусом с моих слов, внесена в текст сделки верно.

доверитель

Бреинер Тило

Российская Федерация
Город Москва

Четвёртого февраля две тысячи двадцать первого года

Настоящая доверенность удостоверена мной, Горьковой Юлией Викторовной, временно исполняющей обязанности нотариуса города Москвы Цветкова Максима Сергеевича.

Содержание доверенности соответствует волеизъявлению заявителя.

Доверенность подписана в моем присутствии.

Личность заявителя установлена, дееспособность проверена.

Правоспособность юридического лица и полномочия его представителя проверены.

Зарегистрировано в реестре: № 77/1928-н/77-2021-3-391.

Уплачено за совершение нотариального действия: 3400 руб. 00 коп.

Нотариальное действие совершено вне помещения нотариальной конторы: город Москва, улица Летниковская, дом 2, строение 3.



Ю.В.Горькова



2.979.362

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать пятого февраля две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую
верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- *1К-106*

Уплачено за совершение нотариального действия: 120 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 2 (два) листа.

Е.Е. Прокошенкова



77 А В 7751706

ДОВЕРЕННОСТЬ

город Москва, второго июля две тысячи восемнадцатого года.

Общество с ограниченной ответственностью "Рош Диагностика Рус", идентификационный номер налогоплательщика (ИНН юридического лица): 7702719945, основной государственный регистрационный номер (ОГРН): 1097746730872, свидетельство о государственной регистрации юридического лица: серия 77 №013574174, дата государственной регистрации: 19 ноября 2009 года, наименование регистрирующего органа: Межрайонная инспекция Федеральной налоговой службы № 46 по г.Москве, код причины постановки на учет (КПП): 770201001, адрес юридического лица: 107031, город Москва, Трубная площадь, дом 2, юридическое лицо действует на основании Устава, наименование органа, зарегистрировавшего учредительный документ: Межрайонная инспекция Федеральной налоговой службы № 46 по г.Москве, дата регистрации: 19 ноября 2009 года, в лице **Генерального директора Бреннер Тило**, 26 января 1977 года рождения, место рождения: Дортмунд, гражданство: Германия, пол: мужской, паспорт гражданина Германии С80F45953, документ выдан: г. Дюссельдорф 22 августа 2014 года, зарегистрированного по адресу: город Москва, улица Летниковская, дом 2, строение 2, действующего на основании Устава и Протокола заседания Совета директоров Общества с ограниченной ответственностью "Рош Диагностика Рус" от 13 апреля 2017 года, настоящей доверенностью уполномочивает

Руководителя отдела логистики и качества Общества с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» **гр. Лучину Ирину Альбертовну**, 31 декабря 1971 года рождения, гражданство: Российская Федерация, пол: женский, паспорт 45 16 906046, выданный отделением УФМС России по гор. Москве по району Проспект Вернадского 17 января 2017 года, код подразделения 770-069,

Совершать от имени и в интересах Общества с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» следующие действия:

1. Представлять Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (его производственные предприятия, либо дочерние предприятия) в федеральных органах исполнительной власти РФ, осуществляющих государственную регистрацию/перерегистрацию и контроль обращения медицинских изделий, а также в иных российских организациях, уполномоченных проводить необходимые испытания, исследования, экспертизу качества, эффективности и безопасности медицинских изделий, в том числе уполномоченных осуществлять подтверждение соответствия медицинских изделий, сертификацию и декларирование медицинских изделий;

2. заключать необходимые договоры на проведение исследований и испытаний, экспертизы, качества, эффективности и безопасности медицинских изделий с целью их регистрации/перерегистрации, сертификации и декларирования, либо подтверждения соответствия медицинских изделий, либо с целью получения разрешения на ввоз медицинских изделий на территорию РФ;

3. подписывать заявления, заявки, любые договоры и иные необходимые документы, в том числе финансовые, в целях государственной регистрации/перерегистрации и подтверждения соответствия медицинских изделий, а также сертификации и декларирования;

4. давать пояснения, доставлять иную необходимую информацию и документы в целях государственной регистрации/перерегистрации, а также сертификации, декларирования и подтверждения соответствия медицинских изделий;

5. получать протоколы испытаний и исследований, экспертные заключения, регистрационные удостоверения, заявления, заявки, договоры, разрешения на ввоз медицинских изделий и иные необходимые документы в целях регистрации/перерегистрации, а также сертификации и декларирования медицинских изделий на территории РФ;

6. представлять интересы Общества с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» в Департаменте международного сотрудничества Министерства промышленности и торговли Российской Федерации и совершать от его имени действия, включающие в себя подписание заявлений, приложений и иных необходимых документов в целях оформления государственной лицензии или разрешения на импорт медицинских изделий, зарегистрированных на территории РФ, а

г.Москва

-ва

также заверять копии и иные необходимые документы в целях оформления государственной лицензии или разрешения на импорт медицинских изделий, зарегистрированных на территории РФ.

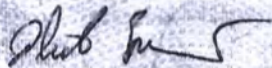
Доверенность выдана сроком на три года, с запретом на передоверие полномочий по настоящей доверенности другим лицам.

Смысл и значение доверенности, ее юридические последствия, а также содержание статей 185-189 Гражданского кодекса Российской Федерации мне разъяснены и соответствуют моим намерениям.

Я, как участник сделки, понимаю разъяснения временно исполняющей обязанности нотариуса города Москвы о правовых последствиях совершаемой сделки. Условия сделки соответствуют моим действительным намерениям.

Информация, установленная временно исполняющей обязанности нотариуса города Москвы с моих слов, внесена в текст сделки верно.

Тило Бреннер



Российская Федерация
город Москва

Второго июля две тысячи восемнадцатого года

Настоящая доверенность удостоверена мной, Камышной Тamarой Александровной, временно исполняющей обязанности нотариуса города Москвы Вокиной Ольги Михайловны.

Содержание доверенности соответствует волеизъявлению лица, выдавшего доверенность.

Доверенность подписана в моем присутствии.

Личность подписавшего доверенность установлена, его дееспособность проверена.

Правоспособность юридического лица и полномочия его представителя проверены.

Зарегистрировано в реестре: № 77/103-н/77-2018-5-2.

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 500 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 2000 руб. 00 коп.



Т.А. Камышная

Российская Федерация

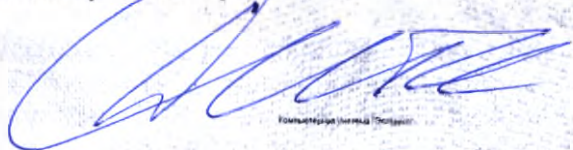
Город Москва

Пятого февраля две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокопенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 6-2444

Уплачено за совершение нотариального действия: 120 руб. 00 коп.



Л.В. Дейнеко

