



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 02.11.2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

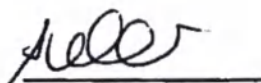


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 100 тестов
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: 28 October 2021****i.V.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp**

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

REF		Σ	SYSTEM
09038078190	09038078500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2200

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 800

Назначение

Иммуноtest для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест также можно использовать для оценки достаточного уровня витамина D в организме.

Данный электрохемилюминесцентный иммуноtest предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Общая информация

Витамин D является жирорастворимым предшественником стероидного гормона, который образуется главным образом в коже под действием солнечного света. Витамин D биологически инертен и должен подвергнуться двум последовательным реакциям гидроксилирования в печени и почках, чтобы перейти в биологически активную форму 1,25-дигидроксивитамина D.¹

Две наиболее важные формы витамина D — это витамин D₃ (холекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол). В отличие от витамина D₃, организм человека не может производить витамин D₂, который он получает из витаминизированных продуктов питания или с помощью различных добавок. В крови витамины D₃ и D₂ связаны с витамином D-связывающим белком (VDBP) и транспортируются в печень, где они оба гидроксилируются с образованием 25-гидроксивитамина D. Общеизвестно, что 25-гидроксивитамин D является метаболитом, определяющим общий уровень насыщенности витамином D, так как он в наибольшей степени отражает запасы витамина D в организме человека. Эта первичная циркулирующая форма витамина D биологически неактивна, а ее уровень приблизительно в 1000 раз выше, чем у циркулирующего 1,25-дигидроксивитамина D. Период полувыведения циркулирующего 25-гидроксивитамина D составляет 2-3 недели.

Большая часть 25-гидроксивитамина D, измеряемого в кровотоке, является 25-гидроксивитамином D₃, тогда как содержание 25-гидроксивитамина D₂ достигает доступных количественному определению уровней только у пациентов, принимающих витамин D₂ в виде витаминной добавки.^{2,3,4} Витамин D₂ считается менее эффективным.⁵

Самым широко распространенным продуктом катаболизма 25-гидроксивитамина D и 24-гидроксиферона (CYP24A1) является 24,25-дигидроксивитамин D.⁶ Он составляет 2-20 % от общего объема циркулирующего 25-гидроксивитамина D, имеет период полувыведения около 7 дней и присутствует в крови в концентрациях до, приблизительно, 10 нмоль/л.^{6,7,8}

Витамин D играет важную роль для здоровья костной ткани. Дефицит витамина D у детей приводит к нарушению формирования костей, известному как рахит. Умеренная недостаточность витамина D считается причиной снижения эффективности усвоения поступающего с пищей кальция.⁹ Дефицит витамина D вызывает мышечную слабость; у пожилых людей риск падения может быть связан с воздействием витамина D на мышечную функцию.¹⁰ Дефицит витамина D является распространенной причиной вторичного гиперпаратиреоза.^{11,12} Повышенные уровни паратиреоидного гормона, в особенности у пожилых людей с дефицитом витамина D, могут приводить к остеопорозу, усилению ремоделирования костной ткани, снижению костной массы и к повышенному риску переломов.¹³ Низкие концентрации 25-гидроксивитамина D также связаны со снижением минеральной плотности костной ткани.¹⁴ В сочетании с другими клиническими данными эти результаты могут использоваться в качестве вспомогательного средства при оценке костного метаболизма.

Уже доказано влияние витамина D на экспрессию более чем 200 различных генов. Недостаточность связывают с сахарным диабетом, различными онкологическими заболеваниями, сердечно-

сосудистыми заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, респираторными заболеваниями и нарушениями врожденного иммунитета.²

Тест Elecsys Vitamin D total III использует витамин D-связывающий белок, меченный рутениевым комплексом^{a)}, который связывается с 25-гидроксивитамином D₃ и 25-гидроксивитамином D₂. Перекрестная реактивность с 24,25-дигидроксивитамином D блокируется специфическим моноклональным антителом.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Принцип теста

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения анализа: 27 минут.

- 1-я инкубация: При инкубации образца (15 мкл) с реагентами для предварительной обработки 1 и 2, связанный 25-гидроксивитамин D освобождается из VDBP.
- 2-я инкубация: При инкубации образца, предварительно обработанного меченым рутением витамин D-связывающим белком, формируется комплекс из 25-гидроксивитамина D и рутенированного VDBP. Специфическое немеченое антитело связывается с 24,25-дигидроксивитамином D, который присутствует в образце, и ингибирует перекрестную реактивность с этим метаболитом витамина D.
- 3-я инкубация: После добавления покрытых стрептавидином микрочастиц и 25-гидроксивитамина D, меченного биотином, происходит фиксация не связавшихся меченных рутением молекул VDBP. Формируется комплекс, состоящий из рутенированного витамина D-связывающего белка и биотинилированного 25-гидроксивитамина D, который связывается с твердой фазой путем взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

Реагенты - рабочие растворы

Кассета с основными реагентами (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркированы как VITDT 3.

PT1 Реагент для предварительной обработки 1 (белая крышка), 1 флакон, 4 мл:

Дитиотреитол 1 г/л, pH 5.5.

PT2 Реагент для предварительной обработки 2 (серая крышка), 1 флакон, 4 мл:

Гидроксид натрия 57.5 г/л.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:

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

R1 Витамин D-связывающий белок-Ru(bpy)₃²⁺ (серая крышка), 1 флакон, 9 мл:

Меченый рутением витамин D-связывающий белок 150 мкг/л; бис-трис-пропановый буфер 200 ммоль/л; альбумин (человека) 25 г/л; pH 7.5; консервант.

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

R2 25-гидроксивитамин D-биотин (черная крышка), 1 флакон, 8.5 мл:

Биотинилированный 25-гидроксивитамин D 20 мкг/л; бис-трис-пропановый буфер 200 ммоль/л; pH 8.6; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциально биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Опасность

- H290 Может вызывать коррозию металлов.
H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.
H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
P280 Использовать защитные перчатки / защитную одежду / средства защиты глаз / лица.

Ответные действия:

- R301 + R330 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
R303 + R361 В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы): Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой.
R304 + R340 ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия. Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.
R305 + R351 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание. Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы обследования

предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применимым к выводу медицинских изделий для диагностики in vitro на рынок в Европейском союзе.

Тем не менее, поскольку ни один метод тестирования не позволяет с абсолютной достоверностью исключить потенциальный риск инфицирования, с данным материалом следует обращаться с таким же уровнем предосторожностей, как и с образцом, отобранным у пациента. В случае контакта с материалом необходимо следовать инструкциям ответственных органов здравоохранения.^{15,16}

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

Приготовление рабочего раствора реагента

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	56 дней (8 недель)
на борту анализатора	28 дней (4 недели)

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

Li-гепаринизированная, K₂- или K₃-ЭДТА плазма.

Могут быть использованы пробирки для исследования плазмы крови с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95 и смещение $\leq \pm 15\%$ в точках принятия медицинских решений (30 нг/мл).

Стабильность: 8 часов при 20-25 °C, 4 дня при 2-8 °C, 24 недели при -20 °C (± 5 °C).

Допускается только однократное замораживание.

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

При необходимости скорректируйте протокол преаналитической обработки.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азида.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не предоставляемые с тест-системой)

- [REF] 09038116190, CalSet Vitamin D total III, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 09038124190, PreciControl Vitamin D total III, для 6 x 1.0 мл
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл, дилюент для разведения образца или
- [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл, дилюент для разведения образца

▪ Общее лабораторное оборудование

▪ Анализатор **cobas e**

Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
- [REF] 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов **cobas e 601** и **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

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

Анализ

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

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

Анализаторы **cobas e 601** и **cobas e 602**: Необходимо использовать раствор PreClean M.

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

Калибровка

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован с использованием внутренних стандартов, прослеживаемым в ID-LC-MS/MS 25-hydroxyvitamin D Reference Measurement Procedure.^{17,18} ID-LC-MS/MS прослеживается в Национальном институте Стандартов и Технологии Стандартного референсного материала 2972.¹⁹

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

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

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 3 месяца (12 недель) при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Vitamin D total III.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе (либо в нг/мл, либо в нмоль/л).

$$\begin{aligned} \text{Коэффициенты пересчета:} \quad & \text{нмоль/л} \times 0.40 = \text{нг/мл} \\ & \text{нг/мл} \times 2.50 = \text{нмоль/л} \end{aligned}$$

Ограничения – интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.373 ммоль/л или ≤ 600 мг/дл
Интралипид	≤ 300 мг/дл
Биотин	≤ 2456 нмоль/л или ≤ 600 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: ± 2.5 нг/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 20.0 нг/мл, в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов с концентрацией от > 20.0 нг/мл до 50.0 нг/мл и в

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

пределах $\pm 15\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией > 50.0 нг/мл.

Биотин в концентрации до 600 нг/мл (2456 нмоль/л) не влияет на результаты теста. Некоторые исследования показали, что концентрация биотина в сыворотке крови может достигать 355 нг/мл в течение первого часа после приема биотина у пациентов, получающих биотин в дозе 20 мг в сутки.²⁰ После однократного приема 300 мг биотина, используемого в контролируемых условиях, были описаны концентрации до 1160 нг/мл.²¹

Если пороговое значение биотина для теста будет превышено, результат будет смещаться в положительную сторону (например, 2.63 нг/мл при концентрации 930 нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация мг/л
EinsAlpha (альфакальцитриол)	0.0018
ZEMPLAR (парикальцитол)	0.0012
Rocaltrol (кальцитриол)	0.0010

Интерференция со стороны лекарственных веществ определена на основе рекомендаций, приведенных в руководствах EP07 и EP37 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и в других публикациях. Влияние концентраций, превышающих указанные в этих рекомендациях, не изучено.

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

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3.00-120 нг/мл или 7.50-300 нмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 3.00 нг/мл (< 7.50 нмоль/л). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 120 нг/мл (> 300 нмоль/л) или до 240 нг/мл (600 нмоль/л) для образцов с 2-кратным разведением.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 2.0 нг/мл (5.0 нмоль/л)

Предел обнаружения = 3.0 нг/мл (7.5 нмоль/л)

Предел количественного определения = 6.0 нг/мл (15.0 нмоль/л)

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

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

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

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$.

Разведение

Образцы с концентрацией 25-гидроксивитамина D выше диапазона измерений можно развести вручную с использованием универсального разбавителя Diluent Universal или подходящей сыворотки крови человека с низкой концентрацией аналита. Рекомендуемый коэффициент разведения 1:2. Концентрация в разводимом образце должна составлять ≥ 40 нг/мл (≥ 100 нмоль/л). После разведения вручную результаты по образцам необходимо умножить на коэффициент разведения 2. Необходимо учитывать концентрацию эндogenous аналита в сыворотке крови человека, которая была использована для разведения.

Ожидаемые значения

Из-за различия стандартизаций различных методов результаты могут отличаться.

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

При интерпретации результатов следует учитывать клинические данные. Следует учитывать, что в зависимости от пола, возраста, сезона, географической широты и принадлежности к различным этническим группам, уровни 25-гидроксивитамина D могут изменяться.^{22,23}

В настоящее время не существует стандартов, определяющих оптимальный статус витамина D. Большинство экспертов согласны с тем, что дефицит витамина D определяется при концентрации 25-гидроксивитамина D ≤ 20 нг/мл (≤ 50 нмоль/л).²² Дефицит витамина D диагностируется при концентрации 21-29 нг/мл.²² Аналогичным образом Национальный почечный фонд США (US National Kidney Foundation) недостаточностью или дефицитом считает уровни < 30 нг/мл.²⁴ По мнению многих экспертов, предпочтительный уровень 25-гидроксивитамина D в настоящее время рекомендуется считать равным ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л).^{22,23,25,26} Другие источники могут указывать на отличные значения.

Было проведено исследование для определения референсного диапазона на образцах, полученных у внешне здоровых доноров из Соединенных Штатов Америки. Образцы были собраны в южных, среднеширотных и северных областях летом и зимой. Количество мужчин и женщин было примерно равным, и приблизительно у 30 % этих доноров кожа была смуглой. Возрастной диапазон составил от 22 до 79 лет.

Представленные значения приведены для ознакомления и могут отличаться от других опубликованных данных.

	Сезон					
	Все (n = 463)		Лето (n = 245)		Зима (n = 218)	
Единица измерения	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л
Среднее значение	26.6	66.5	29.2	73.1	23.6	59.1
Медиана	25.7	64.1	27.7	69.2	22.8	57.1
2.5-й перцентиль	10.2	25.4	12.5	31.3	9.38	23.5
97.5-й перцентиль	49.4	123	52.4	131	44.1	110

Технические характеристики

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

Прецизионность

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI):

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	
HS ^{b)} 1	14.7	36.8	1.10	2.75	7.5
Сыворотка крови человека 2	22.2	55.5	1.19	2.98	5.4
Сыворотка крови человека 3	35.8	89.5	1.73	4.33	4.8
Сыворотка крови человека 4	59.3	148	2.28	5.70	3.8
Сыворотка крови человека 5	109	273	2.59	6.48	2.4
PC ^{c)} Vitamin D total III 1	23.7	59.3	1.29	3.23	5.4
PC Vitamin D total III 2	42.9	107	1.68	4.20	3.9

b) HS = сыворотка крови человека

c) PC = контрольный материал PreciControl

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	14.7	36.8	1.25	3.13	8.5
Сыворотка крови человека 2	22.2	55.5	1.31	3.28	5.9
Сыворотка крови человека 3	35.8	89.5	1.88	4.70	5.2
Сыворотка крови человека 4	59.3	148	2.28	5.70	3.8
Сыворотка крови человека 5	109	273	2.77	6.93	2.5
PC Vitamin D total III 1	23.7	59.3	1.34	3.35	5.7
PC Vitamin D total III 2	42.9	107	1.99	4.98	4.6

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	12.3	30.8	0.905	2.26	7.4
Сыворотка крови человека 2	28.7	71.8	1.28	3.20	4.4

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	
Сыворотка крови человека 3	33.0	82.5	1.39	3.48	4.2
Сыворотка крови человека 4	61.0	153	1.39	3.48	2.3
Сыворотка крови человека 5	112	280	3.37	8.43	3.0
PC Vitamin D total III 1	23.0	57.5	1.27	3.18	5.5
PC Vitamin D total III 2	41.9	105	1.52	3.80	3.6

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	12.3	30.8	1.20	3.00	9.8
Сыворотка крови человека 2	28.7	71.8	1.74	4.35	6.0
Сыворотка крови человека 3	33.0	82.5	1.85	4.63	5.6
Сыворотка крови человека 4	61.0	153	2.23	5.58	3.7
Сыворотка крови человека 5	112	280	3.65	9.13	3.3
PC Vitamin D total III 1	23.0	57.5	1.49	3.73	6.5
PC Vitamin D total III 2	41.9	105	1.87	4.68	4.5

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys Vitamin D total III (y) с использованием верификационных образцов CDC с концентрациями, установленными референс-лабораторией CDC для витамина D методом ЖХ-МС/МС с изотопным разведением (x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 157

Регрессия Деминга^{27,28}

$$y = 0.981x + 0.795$$

$$r = 0.982$$

Регрессия Пассинга — Бэблока²⁹

$$y = 0.979x + 0.675$$

$$t = 0.908$$

Значения концентрации в образцах составляли от 5.64 нг/мл (14.1 нмоль/л) до 118 нг/мл (295 нмоль/л).

Аналитическая специфичность

На основании руководства EP07-A2 CLSI было проведено исследование с целью оценки перекрестной реактивности данного теста с другими метаболитами витамина D. Образцы, содержащие реагенты для перекрестного связывания, были приготовлены с тремя концентрациями 25-гидроксивитамина D (25, 40 и 60 нг/мл). Значение перекрестной реактивности в % было рассчитано для каждого образца с использованием уравнения, приведенного ниже, и нормализовано к перекрестной реактивности 25-гидроксивитамина D₃.³⁰

$$\% \text{ перекрестной реактивности} = \frac{(\text{ср. конц. в образце с внесенным веществом} - \text{ср. конц. в образце без внесенного вещества})}{\text{концентрация внесенного вещества}} \times 100 \%$$

Средние результаты, полученные в этом исследовании, обобщены в таблице ниже:

Реагент для перекрестного связывания	Добавленная концентрация, нг/мл	Среднее значение перекрестной реактивности, %
25-гидроксивитамин D ₃	50	100
25-гидроксивитамин D ₂	50	103.3
24,25-дигидроксивитамин D ₃	100	8.1
3-эпи-25-гидроксивитамин D ₃	50	121.6
3-эпи-25-гидроксивитамин D ₂	50	102.7
1,25-дигидроксивитамин D ₃	100	н/о ^{d)}
1,25-дигидроксивитамин D ₂	100	0.9
Витамин D ₃	1000	0.9
Витамин D ₂	1000	0.7

d) н/о = не обнаруживается

Список литературы

- Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9(1):87-98.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-697.
- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. *Clin Lab* 2006;52(7-8):335-343.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than Vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-5391.
- Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, et al. The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82(6):693-700.
- Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53(1):13-28.
- Berg AH, Powe CE, Evans MK, et al. 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans. *Clin Chem* 2015;61(6):877-884.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005 Nov 9;294(18):2336-2341.
- Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-526.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 Aug;22(4):447-501.
- Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3501-3504.
- Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proceeding of the Nutrition Society* 2005;64:193-203.
- Kuchukk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 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.
- Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D Status as an International Issue: National Surveys and the Problem of Standardization. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(Suppl 243):32-40.
- Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of Measurements of 25-Hydroxyvitamin D₃ and D₂. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):41-49.
- Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):511-512.
- Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256. Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1 Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>.
- Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-78.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-715.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):681-691.
- Linnet K. Evaluation of Regression Procedures for Methods Comparison Studies. *Clin Chem* 1993;39(3):424-432.
- Linnet K. Estimation of the Linear Relationship between the Measurements of two Methods with Proportional Errors. *Statistics in Medicine* 1990;9(12):1463-1473.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- Carter GD, Jones JC, Berry JL. The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. *J Steroid Biochem* 2007;103(3-5): 480-482.

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

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

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Elecsys Vitamin D total III

cobas®**Символы**

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog. Roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после растворения или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
[www. Roche.com](http://www.Roche.com)

+800 5505 6606



Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

Показания

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест также можно использовать для оценки достаточного уровня витамина D в организме.

Данный электрохемилюминесцентный иммуноанализ предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Меры предосторожности (дополнение)

H318 При попадании в глаза вызывает необратимые последствия

P264 После работы тщательно вымыть кожу.

P363 Перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду.

Воспроизводимость

Максимально допустимое стандартное отклонение (CO) результатов определения аналита в одном и том же образце, при концентрации аналита от 3 нг/мл – 20 нг/мл, не более 1,6 нг/мл;

максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентрация аналита 20 нг/мл–120 нг/мл не более 8%

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 20 нг/мл - 120 нг/мл в пределах 90-110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нг/мл
80 %	3,00–12,0
50 %	18,0–39,0
20 %	58,0–120

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных объемов образца 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости 90 – 110 %.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 3.0 нг/мл (7.5 нмоль/л).

pH

R1 (25°C)	7,4 – 7,6
R2 (25°C)	8,5 – 8,7
M (SA Coat-Beads)	7,4 ± 0,05
PT1 (25°C)	5,4 – 5,6
PT2	14,0–10%

Плотность

R1	0,927 – 1,134 г/см ³
R2	0,915 – 1,118 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1.01 г/см ³ ± 5%
PT1	0,909 – 1,111 г/см ³
PT2	0,923 – 1,129 г/см ³

Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения не вскрытого набора реагентов – до конца срока годности, максимально 12 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 100 тестов, в составе:

1. Кассета с основными реагентами VITDT 3: M, R1, R2 – 1 шт;
2. Кассета с реагентами для предварительной обработки VITDT 3: PT1, PT2 – 1 шт;
3. Инструкция по применению.

Упаковка

Основные реагенты (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) готовы к применению, поставляются в составе кассет и не должны разделяться. Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента. Один набор рассчитан на 100 тестов. Каждый набор состоит из 2-х кассет: кассета с основными реагентами (M, R1, R2) и кассета с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2).

Кассета с основными реагентами (M, R1, R2) и с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркирована как VITDT 3.

Кассета с основными реагентами разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 9 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 8,5 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 84мм ±10% x 37 мм±10% x 105 мм±10%

Толщина стенки флакона: 0,5 мм + 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах и дисках на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина: 28мм ± 0,2 мм

Ширина: 28мм ± 0,2 мм

Высота: 19,9 мм

Флакон с реагентом R1 (серая крышка):

Длина: 28мм ± 0,2 мм

Ширина: 28мм ± 0,2 мм

Высота: 19,9 мм

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина: 28мм ± 0,2 мм

Ширина: 28мм ± 0,2 мм

Высота: 19,9 мм

Кассета с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2) разделена на два отделения (флакона): флакон с белой крышкой – PT1, объем реагента во флаконе 4 мл; флакон с серой крышкой – PT2, объем реагента во флаконе 4 мл,

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл $\pm 10\%$

Размеры (длина/ширина/высота): 56 мм $\pm 10\%$ x 37 мм $\pm 10\%$ x 105 мм $\pm 10\%$

Толщина стенки флакона: 0,5 мм + 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Флакон с реагентом PT1 (белая крышка):

Длина: $28 \pm 0,2$ мм

Ширина: $28 \pm 0,2$ мм

Высота: не более 19,9 мм

Флакон с реагентом PT1 (серая крышка):

Длина: $28 \pm 0,2$ мм

Ширина: $28 \pm 0,2$ мм

Высота: не более 19,9 мм

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм $\pm 10\%$ x 82 мм $\pm 10\%$ x 115 мм $\pm 10\%$)

Вес: 185 г $\pm 10\%$

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

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Опасность для здоровья		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для n-испытаний
	QR-код		Хранить вертикально
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Знак биологической опасности
	Корродирующий агент		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Название и адрес производителя

4. Страна происхождения
5. Коды опасности: H290, H314, H317, P261, P280, P301 + P330 + P331, P303 + P361 + P353, P304 + P340 + P310, P305 + P351 + P338 + P310
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
9. Знак CE с кодом нотифицирующего органа
10. Температурные ограничения
11. Знак биологической опасности
12. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
13. Обозначение: Корродирующий агент
14. Обозначение: Опасность для здоровья
15. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
16. Уникальный идентификатор товара
17. QR – код
18. Номер лота
19. Срок годности
20. Дата изготовления
21. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
22. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с основными реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. ACN (Номер кода приложения)
11. Знак биологической опасности
12. Обозначение: Опасность для здоровья
13. Код опасности: H317

Маркировка кассеты с реагентами для предварительной обработки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. ACN (Номер кода приложения)
11. Обозначение: Корродирующий агент
12. Коды опасности: H290, H314, H318

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

Макет маркировки на русском языке

Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 100 тестов, в составе:

1. Кассета с основными реагентами VITDT 3: M, R1, R2 – 1 шт;
2. Кассета с реагентами для предварительной обработки VITDT 3: PT1, PT 2 – 1 шт;
3. 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, 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.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 09038078190

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 реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e, в вариантах исполнения (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды

Утилизация отходов упаковки.

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

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e, в вариантах исполнения (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3) 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. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

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

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

"Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

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.

Примечание:

*Анализаторы и модули иммунохимические cobas e:

Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601)

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

**Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Vitamin D total III cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных материалов для контроля качества определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl Vitamin D total III cobas e analyzers), производства

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, 02.11.2021

[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

09038078500V1.0

Elecsys Vitamin D total III

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e, в вариантах исполнения (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 100 тестов**

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, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 28 октября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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 Холик М. (Holick M). "Витамин D: недооцененный D-легкий гормон, который важен для здоровья скелета и клеток". Журнал "Актуальные мнения в области эндокринологии, диабета и ожирения" 2002;9(1):87-98.
- 2 Холик М.Ф. (Holick MF). "Дефицит витамина D". Журнал Новой Англии о медицине" 2007;357:266-281.
- 3 Хьютон Л.А., Виет Р. (Houghton LA, Vieth R). "Доводы против эргокальциферола (витамина D2) в качестве витаминной добавки". "Американский журнал клинического питания" 2006; 84:694-697.
- 4 Харт Д.Р., Фурнисс Д.Л., Лори Д. (Hart GR, Furniss JL, Laurie D) и др. "Измерение статуса витамина D: история вопроса, клиническое применение и методология". Журнал "Клиническая лаборатория" 2006;52(7-8):335-343.
- 5 Армас Л.А.Д., Холлис Б.В., Хини Р.П. (Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP). "Витамин D2 гораздо менее эффективен, чем витамин D3 в организме человека". Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2004;89(11):5387-5391.
- 6 Босуорт К.Р., Левин Д., Робинсон-Кохен К. (Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C) и др. "Концентрация 24,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови, маркер катаболизма витамина D, снижается при хроническом заболевании почек". Журнал "Почка. Международный" 2012;82(6):693-700.
- 7 Глинденинг П., Индерджит К.А. (Glendenning P, Inderjeeth CA). "Противоречия и консенсус в отношении витамина D: Последние методологические изменения, а также риски и преимущества приема витамина D". Журнал "Критические обзоры в клинических лабораторных науках" 2016;53(1):13-28.
- 8 Берг А.Х., Пов К.Е., Эванс М.К. (Berg AH, Powe CE, Evans MK) и др. "24,25-Дигидроксивитамин d3 и статус витамина D у живущих в общинах черных и белых американцев". Журнал "Клиническая химия" 2015;61(6):877-884.
- 9 Стейнгримсдоттир Л., Гуннарссон О., Индридейсон О.С. (Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS) и др. "Взаимосвязь между уровнем паратиреоидного гормона в сыворотке крови, достаточностью витамина D и потреблением кальция". Журнал Американской медицинской ассоциации" (JAMA) 2005 Ноя 9;294(18):2336-2341.
- 10 Веннинг Д. (Venning G). "Последние достижения в области дефицита витамина D и мышечной слабости у пожилых людей". "Британский медицинский журнал" (BMJ) 2005;330:524-526.
- 11 Липс П. (Lips P). "Дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз у пожилых людей: последствия потери костной массы и переломов и терапевтические последствия". Журнал "Обзоры эндокринологии" 2001 Авг;22(4):447-501.
- 12 Субербиелл Д.К., Лоусон-Боди Е., Хэммади Б. (Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B) и др. "Использование в клинической практике нормативных значений паратиреоидного гормона, установленных у людей с достаточным уровнем витамина D". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2003 Авг;88(8):3501-3504.
- 13 Виллетт А.М. (Willett AM). "Статус витамина D и его связь с паратиреоидным гормоном и минеральным статусом костной ткани у подростков старшего возраста". Журнал "Труды Общества питания" 2005;64:193-203.
- 14 Кучакк Н.О., ван Шур Н.М., Плуийм С.М. (Kuchukk NO, van Schoor NM, Pluijm SM) и др. "Статус витамина D, функция паращитовидных желез, ремоделирование костной ткани и BMD у постменопаузальных женщин с остеопорозом: глобальная перспектива". "Журнал костно-минеральных исследований" 2009;24:693-701.
- 15 Стандарты безопасности и гигиены труда: "Патогенные микроорганизмы крови". (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. реестр.
- 16 Директива 2000/54/ ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите работников от рисков, связанных с воздействием биологических веществ на рабочем месте.
- 17 Семпос К.Т., Веспер Х.В., Финней К.В. (Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW) и др. "Программа стандартизации витамина D (VDSP). Статус витамина D как международная проблема: Национальные опросы и проблема стандартизации". "Скандинавский журнал клинических и лабораторных исследований" 2012;72(Прил 243):32-40.
- 18 Тинпонт Л.М., Степман Х.К.М., Веспер Х.В. (Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW). "Стандартизация измерений 25-гидроксивитамина D3 и D2". "Скандинавский журнал клинических и лабораторных исследований" 2012;72(Прил 243):41-49.
- 19 Финней К.В. (Phinney KW). "Разработка стандартного референсного материала для определения витамина D в сыворотке крови". "Американский журнал клинического питания" 2008;88(2):511-512.
- 20 Гримсей П., Фрей Н., Бендиг Д. (Grimsey P, Frey N, Bendig G) и др. "Фармакокинетика населения экзогенного биотина и взаимосвязь между уровнями биотина в сыворотке и интерференции in vitro иммунотеста". "Международный журнал по фармакокинетике" 2017;2:247-256, "Фьюче Саенс Лтд." (Future Science Ltd) Лондон, Великобритания. цитируемый 2018 Янв 1. Доступно по адресу: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>.

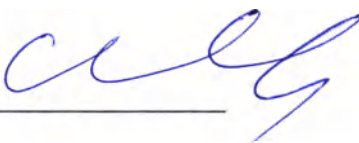
- 21 Пикетти М.Л., Прие Д., Седель Ф. (Piketty ML, Prie D, Sedel F) и др. "Терапия высокими дозами биотина, приводящая к ложным биохимическим эндокринным профилям: проверка простого метода преодоления интерференции биотина". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2017 Май 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
- 22 Холик М.Ф. (Holick MF). "Статус витамина D: измерение, интерпретация и клиническое применение". Журнал "Анналы эпидемиологии" 2009;19(2):73-78.
- 23 Субербилл Д.К., Боди Д.Д., Лаппе Д.М. (Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM) и др. "Витамин D и здоровье опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунитет и рак: Рекомендации по клинической практике". Журнал "Обзоры по аутоиммунитету" 2010;9:709-715.
- 24 KDOQI Рекомендации клинической практики по метаболизму и заболеваниям костей у детей с хроническим заболеванием почек. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm
- 25 Доусон-Хьюджес Б., Хини Р.П., Холик М.Ф. (Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF) и др. "Оценки оптимального статуса витамина D". Журнал "Остеопороз. Международный" 2005;16:713-716.
- 26 Вит Р. (Vieth R). "Почему минимальный желательный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови должен составлять 75 нмоль/л (30 нг/мл)". Журнал "Передовая практика и исследования. Клиническая эндокринология и метаболизм" 2011;25(4):681-691.
- 27 Линнет К. (Linnet K). "Оценка регрессионных процедур для исследований сравнения методов". Журнал "Клиническая химия" 1993;39(3):424-432.
- 28 Линнет К. (Linnet K). "Оценка линейной зависимости между измерениями двумя методами с пропорциональными ошибками". Журнал "Статистика в медицине" 1990;9(12):1463-1473.
- 29 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.
- 30 Картер Д.Д., Джонс Д.К., Берри Д.Л. (Carter GD, Jones JC, Berry JL). Аномальное поведение экзогенного 25-гидроксивитамина D в конкурентных анализах связывания. "Журнал стероидной биохимии" 2007;103(3-5): 480-482.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116 D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнил переводчик
Лавров Николай Николаевич



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать четвертого ноября две тысячи двадцать первого года

Я, Камышная Тамара Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Лаврова Николая Николаевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за №50/633-н/77-2021- 5-616

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



Т.А. Камышная

Прошнуровано, пронумеровано и
скреплено печатью 18 (восемнадцать) листов.

Т.А. Камышная



31



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 02.11.2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

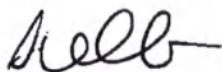


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 300 тестов
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: 28 October 2021****i.v.**

**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp

**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim**

2021

REF			SYSTEM
09038086190	09038086500	300	cobas e 402 Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
VITDT 3	10194

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест также можно использовать для оценки достаточного уровня витамина D в организме. Данный электрохемилюминесцентный иммуноанализ предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Витамин D является жирорастворимым предшественником стероидного гормона, который образуется главным образом в коже под действием солнечного света. Витамин D биологически инертен и должен подвергнуться двум последовательным реакциям гидроксирования в печени и почках, чтобы перейти в биологически активную форму 1,25-дигидроксивитамина D.¹

Две наиболее важные формы витамина D — это витамин D₃ (холекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол). В отличие от витамина D₃, организм человека не может производить витамин D₂, который он получает из витаминизированных продуктов питания или с помощью различных добавок. В крови витамины D₃ и D₂ связаны с витамином D-связывающим белком (VDBP) и транспортируются в печень, где они оба гидроксилируются с образованием 25-гидроксивитамина D. Общеизвестно, что 25-гидроксивитамин D является метаболитом, определяющим общий уровень насыщенности витамином D, так как он в наибольшей степени отражает запасы витамина D в организме человека. Эта первичная циркулирующая форма витамина D биологически неактивна, а ее уровень приблизительно в 1000 раз выше, чем у циркулирующего 1,25-дигидроксивитамина D. Период полувыведения циркулирующего 25-гидроксивитамина D составляет 2-3 недели.

Большая часть 25-гидроксивитамина D, измеряемого в кровотоке, является 25-гидроксивитамином D₃, тогда как содержание 25-гидроксивитамина D₂ достигает доступных количественному определению уровней только у пациентов, принимающих витамин D₂ в виде витаминной добавки.^{2,3,4} Витамин D₂ считается менее эффективным.⁵

Самым широко распространенным продуктом катаболизма 25-гидроксивитамина D и 24-гидроксиферона (CYP24A1) является 24,25-дигидроксивитамин D.⁶ Он составляет 2-20 % от общего объема циркулирующего 25-гидроксивитамина D, имеет период полувыведения около 7 дней и присутствует в крови в концентрациях до, приблизительно, 10 нмоль/л.^{6,7,8}

Витамин D играет важную роль для здоровья костной ткани. Дефицит витамина D у детей приводит к нарушению формирования костей, известному как рахит. Умеренная недостаточность витамина D считается причиной снижения эффективности усвоения поступающего с пищей кальция.⁹ Дефицит витамина D вызывает мышечную слабость; у пожилых людей риск падения может быть связан с воздействием витамина D на мышечную функцию.¹⁰ Дефицит витамина D является распространенной причиной вторичного гиперпаратиреоза.^{11,12} Повышенные уровни паратиреоидного гормона, в особенности у пожилых людей с дефицитом витамина D, могут приводить к остеопорозу, усилению ремоделирования костной ткани, снижению костной массы и к повышенному риску переломов.¹³ Низкие концентрации 25-гидроксивитамина D также связаны со снижением минеральной плотности костной ткани.¹⁴ В сочетании с другими клиническими данными эти результаты могут использоваться в качестве вспомогательного средства при оценке костного метаболизма.

Уже доказано влияние витамина D на экспрессию более чем 200 различных генов. Недостаточность связывают с сахарным диабетом, различными онкологическими заболеваниями, сердечно-

сосудистыми заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, респираторными заболеваниями и нарушениями врожденного иммунитета.²

Тест Elecsys Vitamin D total III использует витамин D-связывающий белок, меченный рутениевым комплексом^{a)}, который связывается с 25-гидроксивитамином D₃ и 25-гидроксивитамином D₂. Перекрестная реактивность с 24,25-дигидроксивитамином D блокируется специфическим моноклональным антителом.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения анализа: 27 минут.

- 1-я инкубация: При инкубации образца (9 мкл) с реагентами для предварительной обработки 1 и 2, связанный 25-гидроксивитамин D освобождается из VDBP.
- 2-я инкубация: При инкубации образца, предварительно обработанного меченым рутением витамин D-связывающим белком, формируется комплекс 25-гидроксивитамина D и рутенированного VDBP. Специфическое, немеченное антитело связывается с 24,25-дигидроксивитамином D, присутствующим в образце, и ингибирует перекрестную реактивность к этому метаболиту витамина D.
- 3-я инкубация: После добавления покрытых стрептавидином микрочастиц и 25-гидроксивитамина D, меченного биотином, происходит фиксация не связавшихся меченых рутением молекул VDBP. Формируется комплекс, состоящий из рутенированного VDBP и биотинилированного 25-гидроксивитамина D, который связывается с твердой фазой путем взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

Реагенты - рабочие растворы

Кассета cobas e с основными реагентами (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркированы как VITDT 3.

PT1 Реагент для предварительной обработки 1, 1 флакон, 7.3 мл:
Дитиотреитол 1 г/л, pH 5.5.

PT2 Реагент для предварительной обработки 2, 1 флакон, 6.3 мл:
Гидроксид натрия 57.5 г/л.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.

R1 Витамин D-связывающий белок-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 18.8 мл:
Меченный рутением витамин D-связывающий белок 150 мкг/л;
бис-трис-пропановый буфер 200 ммоль/л; альбумин (человека) 25 г/л; pH 7.5; консервант.

R2 25-гидроксивитамин D-биотин, 1 флакон, 15.8 мл:
Биотинилированный 25-гидроксивитамин D 20 мкг/л; бис-трис-пропановый буфер 200 ммоль/л; pH 8.6; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Опасность

H290 Может вызывать коррозию металлов.

H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P280 Использовать защитные перчатки / защитную одежду / средства защиты глаз / лица.

Ответные действия:

P301 + P330 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.

P303 + P361 В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы): Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой.

P304 + P340 ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия. Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.

P305 + P351 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание. Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы обследования предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применимым к выводу медицинских изделий для диагностики in vitro на рынок в Европейском союзе.

Тем не менее, поскольку ни один метод тестирования не позволяет с абсолютной достоверностью исключить потенциальный риск инфицирования, с данным материалом следует обращаться с таким же уровнем предосторожностей, как и с образцом, отобранным у пациента. В случае контакта с материалом необходимо следовать инструкциям ответственных органов здравоохранения.^{15,16}

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

Приготовление рабочего раствора реагента

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

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	11 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95 и смещение $\leq \pm 15\%$ в точках принятия медицинских решений (30 нг/мл).

Стабильность: 8 часов при 20-25 °C, 4 дня при 2-8 °C, 24 недели при -20 °C (± 5 °C).

Допускается только однократное замораживание.

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

При необходимости скорректируйте протокол преаналитической обработки.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азиды.

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор):

- [REF] 09038116190, CalSet Vitamin D total III, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 09038124190, PreciControl Vitamin D total III, для 6 x 1.0 мл

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов

Общее лабораторное оборудование

Анализатор **cobas e**

Вспомогательные материалы для анализаторов **cobas e 402** и **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован с использованием внутренних стандартов, прослеживаемым в ID-LC-MS/MS 25-гидроксивитамин D RMP.^{17,18}

ID-LC-MS/MS прослеживается в Национальном институте Стандартов и Технологий Стандартного эталонного материала 2972.¹⁹

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. кассеты **cobas e**, которая находится на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 11 недель при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Vitamin D total III.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе (либо в нг/мл, либо в нмоль/л).

Коэффициенты пересчета: $\text{нмоль/л} \times 0.40 = \text{нг/мл}$
 $\text{нг/мл} \times 2.50 = \text{нмоль/л}$

Ограничения – интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.373 ммоль/л или ≤ 600 мг/дл
Интралипид	≤ 300 мг/дл
Биотин	≤ 2456 нмоль/л или ≤ 600 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: ± 2.5 нг/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 20.0 нг/мл, в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией от > 20.0 нг/мл до 50.0 нг/мл и в пределах $\pm 15\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией > 50.0 нг/мл.

Биотин в концентрации до 600 нг/мл (2456 нмоль/л) не влияет на результаты теста. Некоторые исследования показали, что концентрация биотина в сыворотке крови может достигать 355 нг/мл в течение первого часа после приема биотина у пациентов, получающих биотин в дозе 20 мг в сутки.²⁰ После однократного приема 300 мг биотина, используемого в контролируемых условиях, были описаны концентрации до 1160 нг/мл.²¹

Если пороговое значение биотина для теста будет превышено, результат будет смещаться в положительную сторону (например, 11% при концентрации 930 нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация мг/л
EinsAlpha (альфакальцитриол)	0.0018
ZEMPLAR (парикальцитол)	0.0012
Recalcitol (кальцитриол)	0.0010

Интерференция со стороны лекарственных веществ определена на основе рекомендаций, приведенных в руководствах EP07 и EP37 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и в других публикациях. Влияние концентраций, превышающих указанные в этих рекомендациях, не изучено.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам,

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

стрептавидину или рутиению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3.00-120 нг/мл или 7.50-300 нмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 3.00 нг/мл (< 7.50 нмоль/л). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 120 нг/мл (> 300 нмоль/л) или до 240 нг/мл (600 нмоль/л) для образцов с 2-кратным разведением.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 2.0 нг/мл (5.0 нмоль/л)

Предел обнаружения = 3.0 нг/мл (7.5 нмоль/л)

Предел количественного определения = 6.0 нг/мл (15.0 нмоль/л)

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

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

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

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Разведение

Образцы с концентрациями 25-гидроксивитамина D выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет 1:2. Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 40 нг/мл (≥ 100 нмоль/л).

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

Ожидаемые значения

Из-за различия стандартизаций различных методов результаты могут отличаться.

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

При интерпретации результатов следует учитывать клинические данные. Следует учитывать, что в зависимости от пола, возраста, сезона, географической широты и принадлежности к различным этническим группам, уровни 25-гидроксивитамина D могут изменяться.^{22,23}

В настоящее время не существует стандартов, определяющих оптимальный статус витамина D. Большинство экспертов согласны с тем, что дефицит витамина D определяется при концентрации 25-гидроксивитамина D ≤ 20 нг/мл (≤ 50 нмоль/л).²² Дефицит витамина D диагностируется при концентрации 21-29 нг/мл.²² Аналогичным образом Национальный почечный фонд США (US National Kidney Foundation) недостаточностью или дефицитом считает уровни < 30 нг/мл.²⁴ По мнению многих экспертов, предпочтительный уровень 25-гидроксивитамина D в настоящее время рекомендуется считать равным ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л).^{22,23,25,26} Другие источники могут указывать на отличные значения.

Было проведено исследование для определения референсного диапазона на образцах, полученных у внешне здоровых доноров из Соединенных Штатов Америки. Образцы были собраны в южных, среднеширотных и северных областях летом и зимой. Количество мужчин и женщин было примерно равным, и приблизительно у 30 % этих доноров кожа была смуглой. Возрастной диапазон составил от 22 до 79 лет.

Представленные значения приведены для ознакомления и могут отличаться от других опубликованных данных.

	Сезон					
	Все (n = 463)		Лето (n = 245)		Зима (n = 218)	
Единица измерения	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л
Среднее значение	26.6	66.5	29.2	73.1	23.6	59.1
Медиана	25.7	64.1	27.7	69.2	22.8	57.1
2.5-й перцентиль	10.2	25.4	12.5	31.3	9.38	23.5
97.5-й перцентиль	49.4	123	52.4	131	44.1	110

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
	нг/мл	нмоль/л	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	%
HS ^{b)} 1	7.88	19.7	0.498	1.25	6.3
Сыворотка крови человека 2	19.2	48.0	0.483	1.21	2.5
Сыворотка крови человека 3	29.3	73.3	0.864	2.16	3.0
Сыворотка крови человека 4	59.3	148	0.931	2.33	1.6
Сыворотка крови человека 5	112	280	1.42	3.55	1.3
PC ^{c)} Vitamin D total III 1	20.2	50.5	0.643	1.61	3.2
PC Vitamin D total III 2	38.2	95.5	0.790	1.98	2.1

b) HS = сыворотка крови человека

c) PC = контрольный материал PreciControl

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	%
Сыворотка крови человека 1	7.88	19.7	0.698	1.75	8.9
Сыворотка крови человека 2	19.2	48.0	0.883	2.21	4.6
Сыворотка крови человека 3	29.3	73.3	1.14	2.85	3.9
Сыворотка крови человека 4	59.3	148	1.42	3.55	2.4
Сыворотка крови человека 5	112	280	1.73	4.33	1.5
PC Vitamin D total III 1	20.2	50.5	0.946	2.37	4.7
PC Vitamin D total III 2	38.2	95.5	1.10	2.75	2.9

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Vitamin D total III (y) с использованием верификационных образцов CDC с концентрациями, установленными референс-лабораторией CDC для витамина D методом ЖХ-МС/МС с изотопным разведением (x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 158

Регрессия Деминга^{27,28}

$$y = 0.915x + 0.734$$

$$r = 0.979$$

Регрессия Пассинга — Бэблока²⁹

$$y = 0.926x + 0.198$$

$$r = 0.902$$

Значения концентрации в образцах составляли от 5.64 нг/мл (14.1 нмоль/л) до 133 нг/мл (332.5 нмоль/л).

б) При сравнении теста Elecsys Vitamin D total III, [REF] 09038086190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Vitamin D total III, [REF] 09038086190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 157

Регрессия Пассинга — Бэблока²⁹

$$y = 1.05x + 1.02$$

$$r = 0.996$$

Значения концентрации в образцах составляли от 5.85 нг/мл (14.6 нмоль/л) до 101 нг/мл (253 нмоль/л).

с) При сравнении теста Elecsys Vitamin D total III, [REF] 09038086190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Vitamin D total III, [REF] 09038078190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 157

Регрессия Пассинга — Бэблока²⁹

$$y = 0.952x - 0.850$$

$$r = 0.992$$

Значения концентрации в образцах составляли от 8.68 нг/мл (21.7 нмоль/л) до 109 нг/мл (273 нмоль/л).

Аналитическая специфичность

На основании руководства EP07-A2 CLSI было проведено исследование с целью оценки перекрестной реактивности данного

теста с другими метаболитами витамина D. Образцы, содержащие реагенты для перекрестного связывания, были приготовлены с тремя концентрациями 25-гидроксивитамина D (25, 40 и 60 нг/мл). Значение перекрестной реактивности в % было рассчитано для каждого образца с использованием уравнения, приведенного ниже, и нормализовано к перекрестной реактивности 25-гидроксивитамина D₃.³⁰

$$\% \text{ перекрестной реактивности} = \frac{(\text{ср. конц. в образце с внесенным веществом} - \text{ср. конц. в образце без внесенного вещества})}{\text{концентрация внесенного вещества}} \times 100 \%$$

Средние результаты, полученные в этом исследовании, обобщены в таблице ниже:

Реагент для перекрестного связывания	Добавленная концентрация, нг/мл	Среднее значение перекрестной реактивности, %
25-гидроксивитамин D ₃	50	100
25-гидроксивитамин D ₂	50	103.3
24,25-дигидроксивитамин D ₃	100	8.1
3-эпи-25-гидроксивитамин D ₃	50	121.6
3-эпи-25-гидроксивитамин D ₂	50	102.7
1,25-дигидроксивитамин D ₃	100	n/o ^{d)}
1,25-дигидроксивитамин D ₂	100	0.9
Витамин D ₃	1000	0.9
Витамин D ₂	1000	0.7

d) n/o = не обнаруживается

Список литературы

- Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9(1):87-98.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-697.
- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. *Clin Lab* 2006;52(7-8):335-343.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than Vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-5391.
- Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, et al. The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82(6):693-700.
- Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53(1):13-28.
- Berg AH, Powe CE, Evans MK, et al. 24,25-Dihydroxyvitamin d3 and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans. *Clin Chem* 2015;61(6):877-884.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005 Nov 9;294(18):2336-2341.
- Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-526.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 Aug;22(4):447-501.
- Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3501-3504.

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

- 13 Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proceeding of the Nutrition Society* 2005;64:193-203.
- 14 Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701.
- 15 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 16 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.
- 17 Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D Status as an International Issue: National Surveys and the Problem of Standardization. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):32-40.
- 18 Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of Measurements of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):41-49.
- 19 Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):511-512.
- 20 Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256. *Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1* Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>.
- 21 Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
- 22 Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-78.
- 23 Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-715.
- 24 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm
- 25 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- 26 Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):681-691.
- 27 Linnet K. Evaluation of Regression Procedures for Methods Comparison Studies. *Clin Chem* 1993;39(3):424-432.
- 28 Linnet K. Estimation of the Linear Relationship between the Measurements of two Methods with Proportional Errors. *Statistics in Medicine* 1990;9(12):1463-1473.
- 29 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 30 Carter GD, Jones JC, Berry JL. The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. *J Steroid Biochem* 2007;103(3-5): 480-482.

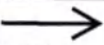
Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

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

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после растворения или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего 25-гидрокситамина D в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест также можно использовать для оценки достаточного уровня витамина D в организме.

Данный электрохемилюминесцентный иммунотест предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Меры предосторожности (дополнение)

H318 При попадании в глаза вызывает необратимые последствия

P264 После работы тщательно вымыть кожу.

P363 Перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду.

Воспроизводимость

Максимально допустимое стандартное отклонение (CO) результатов определения аналита в одном и том же образце, при концентрации аналита от 3 нг/мл – 20 нг/мл, не более 1,6 нг/мл;

максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций аналита 20 нг/мл–120 нг/мл не более 8%

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 20 нг/мл – 120 нг/мл в пределах 90–110%

Интерсент

Интерсент	Диапазон концентраций, нг/мл
80 %	3,00–12,0
50 %	18,0–39,0
20 %	58,0–120

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных объемов образца 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости 90 – 110 %.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 3,0 нг/мл (7,5 нмоль/л).

pH

R1 (25°C)	7,4 – 7,6
R2 (25°C)	8,5 – 8,7
M (SA Coat-Beads)	7,4 ± 0,05
PT1 (25°C)	5,4 – 5,6
PT2	14,0–10%

Плотность

R1	0,927 – 1,134 г/см ³
R2	0,915 – 1,118 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1,01 г/см ³ ± 5%
PT1	0,909 – 1,111 г/см ³
PT2	0,923 – 1,129 г/см ³

Срок годности

Хранить при 2–8°C. Срок хранения невскрытого набора реагентов – до конца срока годности, максимально 12 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидрокситамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 300 тестов, в составе:

1. Кассета с основными реагентами VITDT 3: M, R1, R2 – 1 шт;
2. Кассета с реагентами для предварительной обработки VITDT 3: PT1, PT 2 – 1 шт;
3. Инструкция по применению.

Упаковка

Основные реагенты (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) готовы к применению, поставляются в составе кассет и не должны разделяться. Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента. Один набор рассчитан на 300 тестов. Каждый набор состоит из 2-х кассет: кассета cobas e с основными реагентами (M, R1, R2) и кассета с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2).

Кассета cobas e с основными реагентами (M, R1, R2) и с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркирована как VITDT 3.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 18,8 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 15,8 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ± 10% x 22 мм ± 10% x 110 мм ± 10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): 26 мл ± 10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина: 25,8 мм ± 10%

Ширина: 21,8 мм ± 10%

Высота: 28,8 мм ± 10%

Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина: 25,8 мм ± 10%

Ширина: 21,8 мм ± 10%

Высота: 28,8 мм ± 10%

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина: 25,8 мм ± 10%

Ширина: 21,8 мм ± 10%

Высота: 28,8 мм ± 10%

Кассета с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2) разделена на три отделения (флакона): флакон с черной крышкой – PT1, объем реагента во флаконе 7,3 мл; флакон с черной крышкой – PT2, объем реагента во флаконе 6,3 мл, флакон с черной крышкой – пустой.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ООО ЦРПМ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Elecsys Vitamin D total III

cobas®

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

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

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

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

(PreciControl Vitamin D total III cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

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.

Примечание:

*Модули иммунохимические cobas e:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801)

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions) (состоит из модулей c303 и e402).

**Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Vitamin D total III cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных материалов для контроля качества определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e

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, 02.11.2021

[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

09038086500V1.0

Elecsys Vitamin D total III

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Набор реагентов для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e, в вариантах исполнения (Elecsys Vitamin D total III cobas e analyzers/VITDT 3), вариант исполнения на 300 тестов

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, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 28 октября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностика ГмбХ», Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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 Шнейкер (Dr. Thomas Schaecker)

Список литературы

- 1 Холлик М. (Holick M). "Витамины D: недооцененный D-подобный гормон, который важен для здоровья скелета и клеток". Журнал "Актуальные мнения в области эндокринологии, диабета и ожирения" 2002;9(1):87-98.
- 2 Холлик М.Ф. (Holick MF). "Дефицит витамина D". Журнал Новой Англии о медицине 2007;357:266-281.
- 3 Хьютон Л.А., Виет Р. (Houghton LA, Vieth R). "Доводы против эргокальциферола (витамина D2) в качестве витаминной добавки". Американский журнал клинического питания 2006; 84:694-697.
- 4 Харт Д.Р., Фурнисс Д.Л., Лори Д. (Hart GR, Furniss JL, Laurie D) и др. "Измерение статуса витамина D: история вопроса, клиническое применение и методология". Журнал "Клиническая лаборатория" 2006;52(7-8):335-343.
- 5 Армас Л.А.Д., Холлис Б.В., Хини Р.П. (Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP). "Витамин D2 гораздо менее эффективен, чем витамин D3 в организме человека". Журнал клинической эндокринологии и метаболизма 2004;89(11):5387-5391.
- 6 Босуорт К.Р., Левин Д., Робинсон-Кохен К. (Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C) и др. "Концентрация 24,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови, маркер катаболизма витамина D, снижается при хроническом заболевании почек". Журнал "Почка. Международный" 2012;82(6):693-700.
- 7 Гленденнинг П., Иnderджит К.А. (Glendenning P, Inderjeeth CA). "Противоречия и консенсус в отношении витамина D: Последние методологические изменения, а также риски и преимущества приема витамина D". Журнал "Критические обзоры в клинических лабораторных науках" 2016;53(1):13-28.
- 8 Берг А.Х., Поу К.Е., Эванс М.К. (Berg AH, Powe CE, Evans MK) и др. "24,25-Дигидроксивитамин D3 и статус витамина D у живущих в общинах черных и белых американцев". Журнал "Клиническая химия" 2015;61(6):877-884.
- 9 Стейнгримсдоттир Л., Гуннарссон О., Индридасон О.С. (Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS) и др. "Взаимосвязь между уровнем паратиреоидного гормона в сыворотке крови, достаточностью витамина D и потреблением кальция". Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA) 2005 Ноя 9;294(18):2336-2341.
- 10 Веннинг Д. (Venning G). "Последние достижения в области дефицита витамина D и мышечной слабости у пожилых людей". Британский медицинский журнал (BMJ) 2005;330:524-526.
- 11 Липс П. (Lips P). "Дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз у пожилых людей: последствия потери костной массы и переломов и терапевтические последствия". Журнал "Обзоры эндокринологии" 2001 Авг;22(4):447-501.
- 12 Субербиелл Д.К., Лоусон-Боди Е., Хэммади Б. (Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B) и др. "Использование в клинической практике нормативных значений паратиреоидного гормона, установленных у людей с достаточным уровнем витамина D". Журнал клинической эндокринологии и метаболизма 2003 Авг;88(8):3501-3504.
- 13 Виллетт А.М. (Willett AM). "Статус витамина D и его связь с паратиреоидным гормоном и минеральным статусом костной ткани у подростков старшего возраста". Журнал "Труды Общества питания" 2005;64:193-203.
- 14 Кучак Н.О., ван Шур Н.М., Плуийм С.М. (Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM) и др. "Статус витамина D, функция паращитовидных желез, ремоделирование костной ткани и BMD у постменопаузальных женщин с остеопорозом: глобальная перспектива". Журнал костно-минеральных исследований 2009;24:693-701.
- 15 Стандарты безопасности и гигиены труда: "Патогенные микроорганизмы крови". (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. реестр.
- 16 Директива 2000/54/ ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите работников от рисков, связанных с воздействием биологических веществ на рабочем месте.
- 17 Семпос К.Т., Веспер Х.В., Финней К.В. (Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW) и др. "Программа стандартизации витамина D (VDSP). Статус витамина D как международная проблема: Национальные опросы и проблема стандартизации". Скандинавский журнал клинических и лабораторных исследований 2012;72(Прил 243):32-40.
- 18 Тинпонт Л.М., Степман Х.К.М., Веспер Х.В. (Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW). "Стандартизация измерений 25-гидроксивитамина D3 и D2". Скандинавский журнал клинических и лабораторных исследований 2012;72(Прил 243):41-49.
- 19 Финней К.В. (Phinney KW). "Разработка стандартного референсного материала для определения витамина D в сыворотке крови". Американский журнал клинического питания 2008;88(2):511-512.
- 20 Гримсей П., Фрей Н., Бендиг Д. (Grimsey P, Frey N, Bendig G) и др. "Фармакокинетика населения экзогенного биотина и взаимосвязь между уровнями биотина в сыворотке и интерференции in vitro иммунитета". Международный журнал по фармакокинетике 2017;2:247-256, "Фьюче Саенс Лтд." (Future Science Ltd) Лондон, Великобритания. цитируемый 2018 Янв 1. Доступно по адресу: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/fpk-2017-0013>.

21 Пикетти М.Л., Прие Д., Седель Ф. (Piketty ML, Prie D, Sedel F) и др. "Терапия высокими дозами биотина, приводящая к ложным биохимическим эндокринным профилям: проверка простого метода преодоления интерференции биотина". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2017 Май 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.

22 Холлик М.Ф. (Holick MF). "Статус витамина D: измерение, интерпретация и клиническое применение". Журнал "Анналы эпидемиологии" 2009;19(2):73-78.

23 Субербилл Д.К., Боди Д.Д., Лаппе Д.М. (Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM) и др. "Витамин D и здоровье опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунитет и рак: Рекомендации по клинической практике". Журнал "Обзоры по аутоиммунитету" 2010;9:709-715.

24 KDOQI Рекомендации клинической практики по метаболизму и заболеваниям костей у детей с хроническим заболеванием почек. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm

25 Доусон-Хьюджес Б., Хини Р.П., Холлик М.Ф. (Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF) и др. "Оценки оптимального статуса витамина D". Журнал "Остеопороз. Международный" 2005;16:713-716.

26 Вит Р. (Vieth R). "Почему минимальный желательный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови должен составлять 75 нмоль/л (30 нг/мл)". Журнал "Передовая практика и исследования. Клиническая эндокринология и метаболизм" 2011;25(4):681-691.

27 Линнет К. (Linnet K). "Оценка регрессионных процедур для исследований сравнения методов". Журнал "Клиническая химия" 1993;39(3):424-432.

28 Линнет К. (Linnet K). "Оценка линейной зависимости между измерениями двумя методами с пропорциональными ошибками". Журнал "Статистика в медицине" 1990;9(12):1463-1473.

29 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

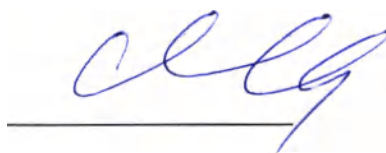
30 Картер Д.Д., Джонс Д.К., Берри Д.Л. (Carter GD, Jones JC, Berry JL). Аномальное поведение экзогенного 25-гидроксивитамина D в конкурентных анализах связывания. "Журнал стероидной биохимии" 2007;103(3-5): 480-482.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116 D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнил переводчик
Лавров Николай Николаевич



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать четвертого ноября две тысячи двадцать первого года

Я, Камышная Тамара Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Лаврова Николая Николаевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за №50/633-н/77-2021- **5-632**

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



Т.А. Камышная

Прошнуровано, пронумеровано и
скреплено печатью 17 (семнадцать) листов.

Т.А. Камышная

