



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 17. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

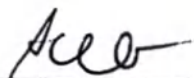


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers) производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 16 September 2021****i.v.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim

2021

REF	QID	Σ	SYSTEM
09005781100	09005781500	100	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
CROSSL	10062

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода оценки резорбции костной ткани. Тест используется в качестве вспомогательного метода для контроля антирезорбтивной терапии у пациентов с остеопорозом.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на микрохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Коллаген I типа является важным компонентом костного матрикса, а продукты его распада наиболее часто используются в качестве маркеров резорбции костной ткани.¹

При нормальном обмене веществ в костной ткани арельный коллаген I типа разрушается, а мелкие фрагменты поступают в кровь и выводятся почками.

При физиологически или патологически усиленной резорбции костной ткани (например, в пожилом возрасте или в результате остеопороза) скорость деградации коллагена I типа возрастает, соответственно, увеличивается содержание его фрагментов в сыворотке крови.

Особенно важными фрагментами являются β -изомеризованные C-терминальные пептиды паракрестно-связанные тепопептиды (β -CTX), образующиеся в результате гидролиза коллагена I типа в остеокластах.^{1,2,3}

Повышенные уровни в сыворотке крови изомеризованных C-терминальных тепопептидов коллагена I типа наблюдались у пациентов с усиленной резорбцией костной ткани. На фоне антирезорбтивной терапии их содержание в сыворотке крови возвращается к норме.^{4,5,6,7}

Для контроля эффективности антирезорбтивной терапии (например, бисфосфонатов или заместительной гормональной терапии [ЗГТ]) у пациентов с остеопорозом или другим заболеванием костной ткани рекомендуется определять содержание C-терминальных тепопептидов в сыворотке крови. С помощью таких методов терапевтический эффект можно обнаружить уже через несколько месяцев.^{8,9}

Уровень CTx в сыворотке крови был выбран рабочей группой IOF-IFCC по стандартам маркеров костного ремоделирования в качестве маркера резорбции костной ткани, в основном исходя из следующих критериев:

- Изучено применение этого показателя как для прогнозирования переломов, так и для контроля эффективности терапии остеопороза;
- Анализ широко доступен, подходит для образцов сыворотки или плазмы крови, требования относительно обработки и стабильности образцов задокументированы.
- Анализ хорошо изучен и позволяет разработать четко определенный стандартный образец.¹

Тест Elecsys β -CrossLaps/serum специфично выявляет паракрестно-связанные β -изомеризованные фрагменты коллагена I типа, независимо от характера паракрестной связи (например, пиррол, пиридинолин и т. д.).¹⁰ Специфичность теста обеспечивается за счет использования двух моноклональных антител, каждое из которых распознает линейные октапептиды β -BAA (EKAD- β -GGR). Следовательно, с помощью теста Elecsys β -CrossLaps/serum можно количественно определить все фрагменты, образующиеся в результате распада коллагена I типа, которые содержат два изомеризованных октапептида β -BAA (β -CTX).^{6,7}

Принцип метода

«Сандвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я incubация: 30 мкл образца и биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к β -CrossLaps, инкубируются вместе; антиген в образце высвобождается из компонентов сыворотки крови.
- 2-я incubация: После добавления покрытых стрептавидином микрочастиц и специфичного к β -CrossLaps моноклонального антитела, меченного рутением комплексом¹¹, формируется сандвич-комплекс, который связывается с твердой фазой в результате 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 фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Три(2,2'-би(трифенил)метил)нитро-метан (TbCl₃/TbCl₃)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как CROSSL.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5,8 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти- β -CrossLaps-Ат-биотин, 1 флакон, 7,6 мл: Биотинилированное моноклональное антитело к β -CrossLaps (мышинное) 2,4 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,2; консервант.
- R2 Анти- β -CrossLaps-Ат-FITC, 1 флакон, 6,8 мл: Моноклональное антитело к β -CrossLaps (мышинное), меченное рутением комплексом, 2,2 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,2; 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 методами.

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:



Предупреждение

H317

Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

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

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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 неэкспонированном виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализатора	16 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 K₂-ЭДТА плазма.

Для сбора плазмы крови можно использовать пробирки с Li-гепарином и разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + интерсепт в пределах $\leq \pm 0.02$ мкл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Рекомендуется проводить сбор крови натощак, в утренние часы. При проведении исследований в динамике образцы следует всегда отбирать в тех же условиях, что и исходные образцы, поскольку концентрация β -СТх в сыворотке крови в определенной степени зависит от циркадных ритмов.

Предпочтительнее использовать плазму крови с K₂ или K₂-ЭДТА, так как она стабильна в течение более длительного времени, чем сыворотка крови.

Стабильность сыворотки: 6 часов при 20-25 °C, 8 часов при 2-8 °C.

Стабильность Li-гепаринизированной плазмы: 4 часа при 20-25 °C, 8 часов при 2-8 °C.

Стабильность K₂ и K₂-ЭДТА плазмы: 24 часа при 20-25 °C, 8 дней при 2-8 °C.

Сыворотка, гепаринизированная и ЭДТА плазма стабильны в течение 3 месяцев при -20 °C (± 5 °C). При необходимости более длительного хранения храните при -80 °C (± 10 °C). Допускается только однократное замораживание.

Гемолитический образец (гемоглобин > 0.5 г/дл) приводит к снижению концентрации β -СТх.

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 на всех производителях. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в паричных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инaktivированные посредством тепловой обработки.

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

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 входит в набор)

- REF 11972316122, β -CrossLaps CalSet, 4 x 1.0 мл
- REF 05618880180, ProControl Varia, для 4 x 3.0 мл
- 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 адаптерами 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 регулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e.

Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован относительно стандартных образцов, приготовленных путем добавления точных навесок синтетического пептида.

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

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

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 28 дней при использовании одной кассеты cobas e на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества за пределами установленных пределов

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Varia.

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 каждом образце (в нг/мл или в пг/мл).

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	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.3 ммоль/л или ≤ 500 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1000 МЕ/мл

Критерий: Для концентраций ≤ 0.50 нг/мл отклонение составляет ≤ 0.05 нг/мл. Для концентраций > 0.50 нг/мл отклонение составляет $\leq \pm 10\%$.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях β -СТх до 150 нг/мл (150000 пг/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
Ибандронат	6
Актонель (Ризедронат)	150
Витамин D3	0.075
Карбонат кальция	2500
Витамин D (25-OH)	1
17- β -эстрадиол	2.5
β -эстрадиола-17-валерат	2.5
β -эстрадиола-3-сульфат	2.5

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

На результаты теста могут повлиять клинические состояния, которые оказывают влияние на резорбцию костной ткани, например гиперпаратиреоз или гипертиреоз.

Результаты измерения уровней β -СТх в сыворотке крови у пациентов со сниженной функцией почек следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нарушение функции почек может привести к снижению экскреции β -СТх и соответствующему увеличению уровней β -СТх в сыворотке крови.¹¹

Имеются данные о том, что уровень β -СТх позволяет прогнозировать снижение плотности костной ткани.¹² Тем не менее корреляция с повышенным риском переломов пока не доказана. До сих пор отсутствуют надежные данные о свойствах β -СТх у пациентов с гиперпаратиреозом или гипертиреозом.

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

Не следует полагаться исключительно на результаты теста при назначении или изменении существующего режима терапии.

Пределы и диапазоны измерений**Диапазон измерений**

0.01-6.00 нг/мл или 10-6000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.01 нг/мл (< 10 пг/мл). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 6.00 нг/мл (> 6000 пг/мл).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.008 нг/мл

Предел обнаружения = 0.01 нг/мл

Предел количественного определения = 0.05 нг/мл

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 $\leq 20\%$.

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения**1. Здоровые участники**

Следующие 95 % референсные интервалы (РИ) для β СТх в сыворотке крови у 1039 здоровых мужчин и 1029 здоровых женщин в пременопаузе и постменопаузе (возрастной диапазон 24-76 лет) были получены в исследовании, проведенном в Дании, с использованием теста Elecsys β -CrossLaps/serum. Участников, включенных в исследование, классифицировали по наличию остеопороза в анамнезе и образу жизни, а женщин — по менопаузальному статусу и отказу от приема антиостеопоротических препаратов. Основываясь на моделях 95 % РИ, стратифицированных по полу, возрасту и менопаузальному статусу, участников исследования каждого пола разделили на группы по возрастным интервалам, а женщин дополнительно разделили на группы пременопаузы и постменопаузы.¹³ Другие исследования показали, что диапазоны могут отличаться в зависимости от этнической принадлежности и географического местоположения.^{14,15} Таким образом, результаты измерений должны сопоставляться с референсными интервалами, которые установлены с использованием материала из того же географического региона и отражают тот же пол, возраст и менопаузальный статус.

В таблице приведены геометрические средние (ГС) и 95 % референсные интервалы для здоровых мужчин и женщин после стратификации по возрасту, а также для женщин после стратификации по менопаузальному статусу, которые были установлены в ходе исследования, проведенного в Дании.¹³

Возрастной диапазон (лет)	Мужчины			Женщины		
	N	ГС ^{b)} (нг/мл)	95 % РИ (нг/мл)	N	ГС (нг/мл)	95 % РИ (нг/мл)
< 29.9	39	492	238-1019	58	378	148-967
30-39.9	80	459	225-936	111	308	150-635
40-49.9	234	382	182-801	257	296	131-670
50-59.9	248	345	161-737	281	440	183-1060
60-69.9	303	316	132-752	234	408	171-970
> 70	135	302	118-776	88	362	152-858
В пременопаузе	-	-	-	449	306	136-689
В постменопаузе	-	-	-	578	424	177-1015

b) Геометрическое среднее

Внутрииндивидуальная вариабельность и наименьшее значимое изменение (LSC)

Внутрииндивидуальную вариабельность β СТх определяли в подгруппе из 18 здоровых женщин в постменопаузе (среднее исходное значение β СТх 0.516 ± 0.217 нг/мл) в 5 временных точках в течение 3 месяцев. Медиана внутрииндивидуальной вариабельности, выраженная как среднее значение CVi (коэффициент внутрииндивидуальной вариации), для значений β СТх в сыворотке крови составила 9.4 % (диапазон 4.1-27 %). На основании данного CVi установлено, что наименьшее значимое изменение (LSC) составляет 27 %; это означает, что у пациента, получающего антирезорбтивную терапию, должно наблюдаться снижение концентрации β СТх в сыворотке крови на ≥ 27 %, чтобы вероятность того, что это снижение является результатом случайного изменения концентрации маркера, составляла < 5 % ($p < 0.05$).¹⁶

2. Мониторинг эффективности антирезорбтивной терапии

Выявление изменений концентрации β СТх в сыворотке крови имеет важное значение при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии с использованием бисфосфонатов и оценке соблюдения режима лечения пациентом.¹⁷ Бисфосфонаты, включая алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновую кислоту, обычно используются для лечения остеопороза. Они снижают резорбцию

костной ткани путем ингибирования остеокластов и тем самым увеличивают минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Значения МПКТ широко используются для мониторинга ответа на лечение; однако увеличение МПКТ, обусловленное лечением, незначительное (обычно 2 % в год). С учетом ошибки повторяемости, составляющей 1-2 %, достоверные изменения МПКТ наблюдаются только через несколько лет после начала лечения. Изменения маркеров метаболизма костной ткани, обусловленные лечением, происходят гораздо быстрее и наблюдаются через 3-6 месяцев¹⁸ или раньше.

a. Терапия с применением ибандроната

В исследовании DIVA (режимы дозирования при внутривенном введении) было включено 1395 женщин в возрасте 55-80 лет, находившихся в периоде постменопаузы > 5 лет, с остеопорозом, диагностированным по Т-показателю минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника [L2-L4], который составлял менее -2.5 балла. Участники исследования получали кальций в суточной дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D. Режим дозирования ибандроната по 2.5 мг в сутки перорально с доказанной эффективностью в отношении профилактики переломов сравнивали с режимом дозирования по 3 мг внутривенно каждые 3 месяца и оценивали их сопоставимость.

В таблице представлены медианы (%) изменения от исходного значения уровней β СТх в сыворотке крови через 2, 3, 4, 6 и 12 месяцев,⁹ а также через 24 месяца.¹⁹

В ходе исследований с использованием теста Elecsys β -CrossLaps/serum у здоровых участников наблюдались следующие значения:

Месяц	Ибандронат 2.5 мг/сут перорально		Ибандронат 3 мг внутривенно каждые 3 месяца	
	N	Медиана (%) изменения (95 % ДИ) ^{c)}	N	Медиана (%) изменения (95 % ДИ)
2	181	-45.0 (-48.7, -40.5)	-	-
3	192	-54.1 (-57.8, -48.7)	356	-43.2 (-45.9, -40.8)
4	180	-57.6 (-66.7, -50.0)	-	-
6	372	-62.5 (-65.3, -60.0)	353	-58.4 (-61.5, -55.2)
12	368	-62.6 (-66.0, -58.9)	352	-58.6 (-61.5, -55.4)
24	310	-59.9 (ДИ не известен)	298	-53.4 (ДИ не известен)

c) Доверительный интервал**b. Другие антиостеопоротические препараты**

Исследования с использованием различных антиостеопоротических препаратов (алендроната, ризедроната, золедроновой кислоты и других препаратов) в зарегистрированных дозах показали, что снижение уровня β СТх от исходного значения варьировалось в зависимости от используемого препарата, однако его уровень в сыворотке крови был клинически значимым для мониторинга антирезорбтивной терапии. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе, которое было направлено на сопоставление изменений различных маркеров метаболизма костной ткани, снижение уровня β СТх в сыворотке крови было наибольшим и через 12 месяцев составило 63.7 % в группе с применением алендроната (N = 75) и 21.6 % в группе с применением плацебо (N = 73). Самая высокая корреляция была отмечена между уровнем β СТх в сыворотке крови ($r = 0.60$, $p < 0.0001$) и изменениями минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев.²⁰ В клиническом исследовании, проведенном в 54 исследовательских центрах по всему миру, эффективность внутривенного введения 5 мг золедроновой кислоты для повышения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника сравнивали с пероральным приемом 5 мг ризедроната и контролировали с помощью маркеров метаболизма костной ткани, например β СТх в сыворотке крови.²¹ Выраженное снижение уровня β СТх, наблюдавшееся через 9-11 дней после начала применения обоих препаратов, сохранялось в течение 12 месяцев исследования. Снижение уровня β СТх через 6 и 12 месяцев отражало

эффективность обоих препаратов, то есть изменение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника.

Сравнение наименьшего значимого изменения (LSC) и наблюдаемого изменения уровня β CTx в сыворотке крови является общепринятым подходом для определения физиологической значимости наблюдаемого изменения. Таким образом, снижение уровня β CTx в сыворотке крови, составляющее менее 27 % (LSC), через 3 месяца после начала терапии можно использовать в качестве показателя недобросовестного соблюдения режима терапии пациентом или слабого ответа на антиостеопоротическую терапию.¹⁷

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов 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	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.042	0.003	6.0	0.003	7.4
Сыворотка крови человека 2	0.462	0.011	2.5	0.014	3.0
Сыворотка крови человека 3	3.43	0.077	2.2	0.083	2.4
Сыворотка крови человека 4	5.12	0.084	1.6	0.098	1.9
Сыворотка крови человека 5	5.71	0.113	2.0	0.144	2.5
PC ^d Varia1	0.310	0.008	2.6	0.009	2.9
PC Varia2	0.748	0.015	2.0	0.018	2.4

d) PC = PrediControl

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 09005781190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 09005773190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 101

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

$$y = 1.10x - 0.0264$$

$$y = 1.11x - 0.0420$$

$$r = 0.936$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.0286 до 5.47 нг/мл.

б) При сравнении теста Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 09005781190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 09005781190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 108

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

$$y = 1.03x + 0.00324$$

$$y = 0.976x + 0.0179$$

$$r = 0.940$$

$$r = 0.992$$

Концентрации в образцах составляли от 0.0217 до 5.95 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Моноклональные антитела, используемые в тесте Elecsys β -CrossLaps/serum, распознают все фрагменты коллагена I типа, которые содержат два октапептида β -8AA. Не обнаружено перекрестной реактивности с остеокальцином, паратиреоидным гормоном (ПТГ) или костной щелочной фосфатазой (ЩФ).

Список литературы

- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for Quantifying Type I Collagen Degradation Products in Urine Evaluated. *Clin Chem* 1994;40(11):2022-2025.
- Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, et al. Identification of a β -isomerized aspartyl residue within the c-terminal telopeptide α 1 chain of type I collagen. Possible relation to aging of bone. *J Bone Miner Res* 1996;11(Suppl1)AbstractNo.113.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Applications of an Enzyme Immunoassay for a New Marker of Bone Resorption (CrossLaps): Follow-up on Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis Risk Assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:864-868.
- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, et al. The Effect on Bone Mass and Bone Markers of Different Doses of Ibandronate: A New Bisphosphonate for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. A 1-year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Finding Study. *Bone* 1996;19(5):527-533.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44(11):2281-2289.
- Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998;44(11):2290-2300.
- Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *JBM* 2010;25(10):2251-2255.
- Delmas PD, Adams S, Strugula C, et al. Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(6):1838-1846.
- Te Koppele JM. European patent application, EP 0829724A1. Europäisches Patentamt, Bulletin 1998/12.
- Pagani F, Bonetti G, Stefini F, et al. Evaluation of a Fully Automated Assay to Measure C-Telopeptide of Type 1 Collagen in Serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(11):1111-1113.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Forearm Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-1621.
- Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL, et al. Comparison of two automated assays of BTM (β CTx and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporos Int* 2017;28:2103-2113.
- Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a Reference Interval for Bone Turnover Markers in 637 Healthy, Young, Premenopausal Women From the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *Bone Miner Res* 2009;24:389-397.
- Hu WW, Zhang Z, He JW, et al. Establishing Reference Intervals for Bone Turnover Markers in the Healthy Shanghai Population and the Relationship with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol* 2013;2013:513925.

Elecsys β -CrossLaps/serum

cobas®

- 16 Ganero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. Clin Chem 2001;47(4):694-702.
- 17 Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. Osteoporos Int. 2017;28:767-74.
- 18 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women Osteoporos Int 2013;24:23-57.
- 19 Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Stud. J Rheumatol 2008;35:488-497.
- 20 Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison with other markers of bone turnover. J Bone Miner Res 2005;20:1804-1812.
- 21 Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009;373: 1253-63.
- 22 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.

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):

	Состав набора
	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Реагент
	Калибратор
	Объем для растворения
	Номер в системе международной торговли

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

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода оценки резорбции костной ткани. Тест используется в качестве вспомогательного метода для контроля антирезорбтивной терапии у пациентов с остеопорозом.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,01 нг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 0,50 нг/мл–6,00 нг/мл в пределах 94 - 106%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 0.50-6.00 нг/мл не более 5 %.

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 (PC V1) и 2 (PC V2) находится в пределах 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций
	нг/мл
20 %	0,4–1,8
50 %	2,0–3,5
80 %	4,0–5,5

pH

R1	7,1 - 7,3 (при 25 °C)
R2	7,1 - 7,3 (при 25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,918-1,122 г/см ³
R2	0,918-1,122 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5% (при 20 °C)

Срок годности

Срок хранения невскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers).

Упаковка

Реагенты в кассете готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета с основными реагентами разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 5,8 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 7,6 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 6,8 мл.

Параметры кассеты (состоит из трех флаконов):

Материал: полипропилен

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

Размеры (длина/ширина/высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 81,65 мм ±10%

Толщина стенки: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Изделие упаковано герметично.

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 ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%)

Вес: 100 г ±10%

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

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка с указанием кода органа по сертификации		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Осторожно		Уникальный идентификатор товара

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

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Содержимое
4. Объем реагента во флаконе
5. Предупреждение: Осторожно
6. Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (100)
7. Название и адрес производителя
8. Страна происхождения
9. Только для диагностики in vitro
10. CE-маркировка с указанием кода органа по сертификации
11. Температурный диапазон
12. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата производства
16. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
17. QR – код
18. UDI - Уникальный идентификатор товара
19. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
20. Логотип изготовителя
21. Кодовые обозначения опасностей: H317
22. Кодовое обозначение мер предосторожности: P261, P272, P280
23. Кодовые обозначения ответных мер: P333+P313, P362+P364, P501

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. ACN (номер теста)
3. Каталожный номер
4. Состав
5. Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (100)
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Температурный диапазон
9. Предупреждение: Осторожно
10. Кодовое обозначение опасности: H317
11. Только для диагностики in vitro
12. QR-код
13. Штрих-код
14. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 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, Трудовая площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64.

E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 09005781190

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 Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("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

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

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 Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers) соответствуют 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 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

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»:

cobas e 801: 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 с 502/701/702 и cobas e 602/e 801).

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 с 503 и cobas e 801).

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas с 303, cobas e 402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (B-CrossLaps CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 17 сентября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

09005781500V1.0

Elecsys β -CrossLaps/serum

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys β -CrossLaps/serum cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 16 сентября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер

(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

1/1

«Рош Диагностикас ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

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

Список литературы

- 1 Васикаран С., Истелл Р., Брюйер О. (Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O) и др. "Маркеры ремоделирования костной ткани для прогнозирования риска переломов и мониторинга лечения остеопороза: необходимость в международных референсных стандартах". Журнал "Остеопороз. Международный" 2011;22:391-420.
- 2 Бонд М., Квист П., Фледелиус К. (Bonde M, Qvist P, Fledelius C) и др. "Иммуноанализ для количественного определения продуктов деградации коллагена I типа в моче". Журнал "Клиническая химия" 1994;40(11):2022-2025.
- 3 Фледелиус К., Джонсен А., Клоос П. (Fledelius C, Johnsen A, Cloos P) и др. "Идентификация β -изомеризованного остатка аспартила в С-терминальном телопептиде $\alpha 1$ цепи коллагена I типа. Возможная связь со старением костей". "Журнал костно-минеральных исследований" 1996;11(Прил1)АннотацияNo.113.
- 4 Бонд М., Квист П., Фледелиус К. (Bonde M, Qvist P, Fledelius C) и др. "Применение иммуноферментного анализа на новый маркер резорбции костной ткани(CrossLaps): Последующее наблюдение за гормонозаместительной терапией и оценка риска остеопороза". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 1995;80:864-868.
- 5 Равн П., Клеммесен Б., Риис Б.Д. (Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ) и др. "Влияние различных доз ибандроната на костную массу и маркеры костной ткани: Новый бисфосфонат для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. 1-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по определению дозы". Журнал "Кость" 1996;19(5):527-533.
- 6 Розенквист К., Фледелиус К., Кристгау С. (Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S) и др. "Serum CrossLaps One Step ELISA. Первое применение моноклональных антител для измерения в сыворотке крови продуктов деградации, связанных с костными тканями, из с-терминальных телопептидов коллагена I типа". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(11):2281-2289.
- 7 Кристгау С., Розенквист К., Александерсен П. (Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P) и др. "Клиническая оценка Одноступенчатого ELISA CrossLaps сыворотки (Serum CrossLaps One Step ELISA), нового анализа, измеряющего сывороточную концентрацию продуктов деградации костной ткани из коллагена I типа С-телопептидов". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(11):2290-2300.
- 8 Грей А., Болланд М., Ватти Д. (Grey A, Bolland M, Wattie D) и др. "Длительная антирезорбтивная активность золедроната: рандомизированное контролируемое исследование". "Журнал костно-минеральных исследований" 2010;25(10):2251-2255.
- 9 Делмас П.Д., Адами С., Штругула К. (Delmas PD, Adami S, Strugula C) и др. "Внутривенные инъекции ибандроната у женщин в постменопаузе с остеопорозом". Журнал "Артрит и ревматизм" 2006;54(6):1838-1846.
- 10 Те Коппеле Д.М. (Te Koppele JM). Европейская патентная заявка, EP 0829724A1. Европейское патентное ведомство, Бюллетень 1998/12.
- 11 Пагани Ф., Бонетти Д., Стефини Ф. (Pagani F, Bonetti G, Stefini F) и др. "Оценка полностью автоматизированного анализа для измерения С-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2000;38(11):1111-1113.
- 12 Гарnero П., Сорней-Ренду Е., Дубоеф Ф. (Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F) и др. "Маркеры ремоделирования костной ткани предсказывают постменопаузальную потерю костной массы предплечья в течение 4 лет: Исследование OFELY". "Журнал костно-минеральных исследований" 1999;14:1614-1621.
- 13 Йоргенсен Н.Р., Молехайв Л.Т., Хансен И.Б.Л. (Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL) и др. "Сравнение двух автоматизированных анализов BTM (β CTx и P1NP) и референсных интервалов в датской популяции". Журнал "Остеопороз. Международный" 2017;28:2103-2113.
- 14 Гловер С.Д., Гэлл М., Шенборн-Келленбергер О. (Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O) и др. "Установление референсного интервала для маркеров ремоделирования костной ткани у 637 здоровых

молодых женщин предменопаузального возраста из Великобритании, Франции, Бельгии и США". "Журнал костно-минеральных исследований" 2009;24:389-397.

15 Ху В.В., Жан З., Хи Д.В. (Hu WW, Zhang Z, He JW) и др. "Установление референсных интервалов для маркеров ремоделирования костной ткани в здоровой популяции Шанхая и взаимосвязь с минеральной плотностью костей у женщин в постменопаузе". "Международный журнал эндокринологии" 2013;2013:513925.

16 Ганеро П., Борель О., Дельмас П.Д. (Ganero P, Borel O, Delmas PD). "Оценка полностью автоматизированного анализа сыворотки крови на С-концевой сшивающий телопептид коллагена I типа при остеопорозе". Журнал "Клиническая химия" 2001;47(4):694-702.

17 Диез-Перез А., Нейлор К.Е., Абрахамсен Б. (Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B) и др. "Рабочая группа Международного фонда остеопороза и Европейского общества по кальцифицированным тканям. Рекомендации по проверке приверженности к пероральным бисфосфонатам". Журнал "Остеопороз. Международный" 2017;28:767-74.

18 Канис Д.А., МакКлоски Е.В., Йоханссон Х. (Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H) и др. "Европейское руководство по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе". Журнал "Остеопороз. Международный" 2013;24:23-57.

19 Айсман Д.А., Сивителли Р., Адами С. (Eisman JA, Civitelli R, Adami S) и др. "Эффективность и переносимость внутривенных инъекций ибандроната при постменопаузальном остеопорозе: 2-летние результаты исследования DIVA". "Журнал ревматологии" 2008;35:488-41.

20 Ненонен А., Ченг С., Иваска К.К. (Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK) и др. "Сывороточный TRACP 5b является полезным маркером для мониторинга лечения алендронатом: Сравнение с другими маркерами ремоделирования костной ткани". "Журнал костно-минеральных исследований" 2005;20:1804-1812.

21 Рейд Д.М., Девогелер Д.-П., Сааг К. (Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K) и др. "Золедроновая кислота и ризедронат в профилактике и лечении остеопороза, вызванного глюкокортикоидами (HORIZON): многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2009;373: 1253-63.

22 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.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116 D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Тридцатого ноября две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 60 - 104

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

Е.Е. Прокошенкова



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

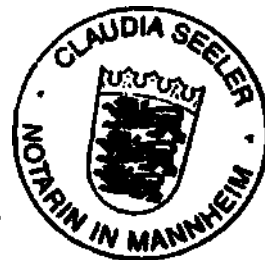
NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 17. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК:

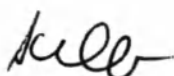
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 16 September 2021

i.V.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim

2021

1/1

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

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

REF		Σ	SYSTEM
09005773190	09005773500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 670

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 127

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода оценки резорбции костной ткани. Тест используется в качестве вспомогательного метода для контроля антирезорбтивной терапии у пациентов с остеопорозом.

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

Теоретическое обоснование

Коллаген I типа является важным компонентом костного матрикса, а продукты его распада наиболее часто используются в качестве маркеров резорбции костной ткани.¹

При нормальном обмене веществ в костной ткани зрелый коллаген I типа разрушается, а мелкие фрагменты поступают в кровь и выводятся почками.

При физиологически или патологически усиленной резорбции костной ткани (например, в пожилом возрасте или в результате остеопороза) скорость деградации коллагена I типа возрастает, соответственно, увеличивается содержание его фрагментов в сыворотке крови.

Особенно важными фрагментами являются β -изомеризованные C-терминальные перекрестно-связанные тепепептиды (β -CTX), образующиеся в результате гидролиза коллагена I типа в остеокластах.^{1,2,3}

Повышенные уровни в сыворотке крови изомеризованных C-терминальных тепепептидов коллагена I типа наблюдались у пациентов с усиленной резорбцией костной ткани. На фоне антирезорбтивной терапии их содержание в сыворотке крови возвращается к норме.^{4,5,6,7}

Для контроля эффективности антирезорбтивной терапии (например, бисфосфонатов или заместительной гормональной терапии [ЗГТ]) у пациентов с остеопорозом или другими заболеваниями костной ткани рекомендуется определять содержание C-терминальных тепепептидов в сыворотке крови. С помощью таких методов терапевтический эффект можно обнаружить уже через несколько месяцев.^{8,9}

Уровень CTX в сыворотке крови был выбран рабочей группой IOF-IFCC по стандартам маркеров костного ремоделирования в качестве маркера резорбции костной ткани, в основном исходя из следующих критериев:

- Изучено применение этого показателя как для прогнозирования переломов, так и для контроля эффективности терапии остеопороза;
- Анализ широко доступен, подходит для образцов сыворотки или плазмы крови, требования относительно обработки и стабильности образцов задокументированы;
- Анализ хорошо изучен и позволяет разработать четко определенный стандартный образец.¹

Тест Elecsys β -CrossLaps/serum специфично выявляет перекрестно-связанные β -изомеризованные фрагменты коллагена типа I, независимо от характера перекрестной связи (например, пиррол, пиридинолин и т. д.).¹⁰ Специфичность теста обеспечивается за счет использования двух моноклональных антител, каждое из которых распознает линейные октапептиды β -8AA (EKAD- β -GGR). Следовательно, с помощью теста Elecsys β -CrossLaps/serum можно количественно определить все фрагменты, образующиеся в результате распада коллагена I типа, которые содержат два изомеризованных октапептида β -8AA (β -CTX).^{6,7}

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 50 мкл образца и биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к β -CrossLaps, инкубируются вместе; антиген в образце высвобождается из компонентов сыворотки крови.
- 2-я инкубация: После добавления покрытых стрептавидином микрочастиц и специфичного к β -CrossLaps моноклонального антитела, меченного рутениевым комплексом¹¹, формируется сэндвич-комплекс, который связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- 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.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как CROSSL.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти- β -CrossLaps-At-биотин (серая крышка), 1 флакон, 10 мл:
Биотинилированное моноклональное анти- β -CrossLaps антитело (мышинное) 2,4 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,2; консервант.
- R2 Анти- β -CrossLaps-At-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:
Моноклональное антитело к β -CrossLaps (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 2,2 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,2; 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:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
- P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.
- P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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 окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	8 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 пробирок с разделительным гелем.

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

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином, содержащие разделительный гель.

Критерий: угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + интерсепт в пределах ≤ ± 0.02 нг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Рекомендуется проводить отбор крови натощак, в утренние часы. При проведении исследований в динамике образцы следует всегда отбирать в тех же условиях, что и исходные образцы, поскольку концентрация β -СТх в сыворотке крови в определенной степени зависит от циркадных ритмов.

Предпочтительнее использовать плазму крови с K₂- или K₃-ЭДТА, так как она стабильна в течение более длительного времени, чем сыворотка крови.

Стабильность сыворотки: 6 часов при 20-25 °C, 8 часов при 2-8 °C.

Стабильность Li-гепаринизированной плазмы: 4 часа при 20-25 °C, 8 часов при 2-8 °C.

Стабильность K₂- и K₃-ЭДТА плазмы: 24 часа при 20-25 °C, 8 дней при 2-8 °C.

Сыворотка, гепаринизированная и ЭДТА плазма стабильны в течение 3 месяцев при -20 °C (± 5 °C). При необходимости более длительного хранения храните при -80 °C (± 10 °C). Допускается только однократное замораживание.

Гемолиз образцов (гемоглобин > 0.5 г/дл) приводит к снижению концентрации β -СТх.

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.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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 входят в набор)

- REF 11972316122, β -CrossLaps CalSet, для 4 x 1.0 мл
- REF 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл
- 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 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:

Elecsys β -CrossLaps/serum

cobas®

- 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.

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: Данный метод был стандартизирован относительно стандартных образцов, приготовленных путем добавления точных навесок синтетического пептида.

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 каждого лота 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 8 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней (при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов)
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества за пределами установленных пределов

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Varia.

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 каждом образце (в нг/мл или в пг/мл).

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	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.3 ммоль/л или ≤ 500 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1000 МЕ/мл

Критерий: Для концентраций ≤ 0.50 нг/мл отклонение составляет ≤ 0.05 нг/мл. Для концентраций > 0.50 нг/мл отклонение составляет $\leq \pm 10\%$.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях β -СТх до 150 нг/мл (150000 пг/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
Ибандронат	6
Актонель (Ризедронат)	150
Витамин D3	0.075
Карбонат кальция	2500
Витамин D (25-OH)	1
17- β -эстрадиол	2.5
β -эстрадиола-17-валерат	2.5
β -эстрадиола-3-сульфат	2.5

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

На результаты теста могут повлиять клинические состояния, которые оказывают влияние на резорбцию костной ткани, например гиперпаратиреоз или гипертиреоз.

Результаты измерения уровней β -СТх в сыворотке крови у пациентов со сниженной функцией почек следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нарушение функции почек может привести к снижению экскреции β -СТх и соответствующему увеличению уровней СТх в сыворотке крови.¹¹

Имеются данные о том, что уровень β -СТх позволяет прогнозировать снижение плотности костной ткани.¹² Тем не менее корреляция с повышенным риском переломов пока не доказана. До сих пор отсутствуют надежные данные о свойствах β -СТх у пациентов с гиперпаратиреозом или гипертиреозом.

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

Не следует полагаться исключительно на результаты теста при назначении или изменении существующего режима терапии.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.01–6.00 нг/мл или 10–6000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.01 нг/мл (< 10 пг/мл). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 6.00 нг/мл (> 6000 пг/мл).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.008 нг/мл

Предел обнаружения = 0.01 нг/мл

Предел количественного определения = 0.05 нг/мл

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

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения**1. Здоровые участники**

Следующие 95 % референсные интервалы (РИ) для β CTx в сыворотке крови у 1039 здоровых мужчин и 1029 здоровых женщин в пременопаузе и постменопаузе (возрастной диапазон 24-76 лет) были получены в исследовании, проведенном в Дании, с использованием теста Elecsys β -CrossLaps/serum. Участников, включенных в исследование, классифицировали по наличию остеопороза в анамнезе и образу жизни, а женщин — по менопаузальному статусу и отказу от приема антиостеопоротических препаратов. Основываясь на моделях 95% РИ, стратифицированных по полу, возрасту и менопаузальному статусу, участников исследования каждого пола разделили на группы по возрастным интервалам, а женщин дополнительно разделили на группы пременопаузы и постменопаузы.¹³ Другие исследования показали, что диапазоны могут отличаться в зависимости от этнической принадлежности и географического местоположения.^{14,15} Таким образом, результаты измерений должны сопоставляться с референсными интервалами, которые установлены с использованием материала из того же географического региона и отражают тот же пол, возраст и менопаузальный статус.

В таблице приведены геометрические средние (ГС) и 95 % референсные интервалы для здоровых мужчин и женщин после стратификации по возрасту, а также для женщин после стратификации по менопаузальному статусу, которые были установлены в ходе исследования, проведенного в Дании.¹³

Возрастной диапазон (лет)	Мужчины			Женщины		
	N	ГС ^{b)} (нг/мл)	95 % РИ (нг/мл)	N	ГС (нг/мл)	95 % РИ (нг/мл)
< 29.9	39	492	238-1019	58	378	148-967
30-39.9	80	459	225-936	111	308	150-635
40-49.9	234	382	182-801	257	296	131-670
50-59.9	248	345	161-737	281	440	183-1060
60-69.9	303	316	132-752	234	408	171-970
> 70	135	302	118-776	88	362	152-858
В пременопаузе	-	-	-	449	306	136-689
В постменопаузе	-	-	-	578	424	177-1015

b) Геометрическое среднее

Внутрииндивидуальная вариабельность и наименьшее значимое изменение (LSC)

Внутрииндивидуальную вариабельность β CTx определяли в подгруппе из 18 здоровых женщин в постменопаузе (среднее исходное значение β CTx 0.516 ± 0.217 нг/мл) в 5 временных точках в течение 3 месяцев. Медиана внутрииндивидуальной вариабельности, выраженная как среднее значение CVi (коэффициент внутрииндивидуальной вариации), для значений β CTx в сыворотке крови составила 9.4 % (диапазон 4.1-27 %). На основании данного CVi установлено, что наименьшее значимое изменение (LSC) составляет 27 %; это означает, что у пациента, получающего антирезорбтивную терапию, должно наблюдаться снижение концентрации β CTx в сыворотке крови на ≥ 27 %, чтобы вероятность того, что это снижение является результатом случайного изменения концентрации маркера, составляла < 5 % ($p < 0.05$).¹⁶

2. Мониторинг эффективности антирезорбтивной терапии

Выявление изменений концентрации β CTx в сыворотке крови имеет важное значение при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии с использованием бисфосфонатов и оценке соблюдения режима лечения пациентом.¹⁷ Бисфосфонаты, включая алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновую кислоту, обычно используются для лечения остеопороза. Они снижают резорбцию костной ткани путем ингибирования остеокластов и тем самым увеличивают минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Значения МПКТ широко используются для мониторинга ответа на лечение; однако увеличение МПКТ, обусловленное лечением, незначительное (обычно 2 % в год). С учетом ошибки повторяемости, составляющей 1-2 %, достоверные изменения МПКТ наблюдаются только через несколько лет после начала лечения. Изменения маркеров метаболизма костной ткани, обусловленные лечением, происходят гораздо быстрее и наблюдаются через 3-6 месяцев¹⁸ или раньше.

а. Терапия с применением ибандроната

В исследовании DIVA (режимы дозирования при внутривенном введении) было включено 1395 женщин в возрасте 55-80 лет, находившихся в периоде постменопаузы > 5 лет, с остеопорозом, диагностированным по Т-показателю минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника [L2-L4], который составлял менее -2.5 балла. Участницы исследования получали кальций в суточной дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D. Режим дозирования ибандроната по 2.5 мг в сутки перорально с доказанной эффективностью в отношении профилактики переломов сравнивали с режимом дозирования по 3 мг внутривенно каждые 3 месяца и оценивали их сопоставимость.

В таблице представлены медианы (%) изменения от исходного значения уровней β CTx в сыворотке крови через 2, 3, 4, 6 и 12 месяцев,⁹ а также через 24 месяца.¹⁹

В ходе исследований с использованием теста Elecsys β -CrossLaps/serum у здоровых участников наблюдались следующие значения:

Месяц	N	Ибандронат 2.5 мг/сут перорально		Ибандронат 3 мг внутривенно каждые 3 месяца	
		N	Медиана (%) изменения (95 % ДИ) ^{c)}	N	Медиана (%) изменения (95 % ДИ)
2	181	-	-45.0 (-48.7, -40.5)	-	-
3	192	-	-54.1 (-57.8, -48.7)	356	-43.2 (-45.9, -40.8)
4	180	-	-57.6 (-66.7, -50.0)	-	-
6	372	-	-62.5 (-65.3, -60.0)	353	-58.4 (-61.5, -55.2)
12	368	-	-62.6 (-66.0, -58.9)	352	-58.6 (-61.5, -55.4)
24	310	-	-59.9 (ДИ не известен)	298	-53.4 (ДИ не известен)

c) Доверительный интервал

б. Другие антиостеопоротические препараты

Исследования с использованием различных антиостеопоротических препаратов (алендроната, ризедроната, золедроновой кислоты и других препаратов) в зарегистрированных дозах показали, что

снижение уровня β CTx от исходного значения варьировалось в зависимости от используемого препарата, однако его уровень в сыворотке крови был клинически значимым для мониторинга антирезорбтивной терапии. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе, которое было направлено на сопоставление изменений различных маркеров метаболизма костной ткани, снижение уровня β CTx в сыворотке крови было наибольшим и через 12 месяцев составило 63.7 % в группе с применением алендроната (N = 75) и 21.6 % в группе с применением плацебо (N = 73). Самая высокая корреляция была отмечена между уровнем β CTx в сыворотке крови ($r = 0.60$, $p < 0.0001$) и изменениями минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев.²⁰ В клиническом исследовании, проведенном в 54 исследовательских центрах по всему миру, эффективность внутривенного введения 5 мг золедроновой кислоты для повышения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника сравнивали с пероральным приемом 5 мг ризедроната и контролировали с помощью маркеров метаболизма костной ткани, например β CTx в сыворотке крови.²¹ Выраженное снижение уровня β CTx, наблюдавшееся через 9-11 дней после начала применения обоих препаратов, сохранялось в течение 12 месяцев исследования. Снижение уровня β CTx через 6 и 12 месяцев отражало эффективность обоих препаратов, то есть изменение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника.

Сравнение наименьшего значимого изменения (LSC) и наблюдаемого изменения уровня β CTx в сыворотке крови является общепринятым подходом для определения физиологической значимости наблюдаемого изменения. Таким образом, снижение уровня β CTx в сыворотке крови, составляющее менее 27 % (LSC), через 3 месяца после начала терапии можно использовать в качестве показателя недобросовестного соблюдения режима терапии пациентом или слабого ответа на антиостеопоротическую терапию.¹⁷

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (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:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.041	0.003	6.5	0.004	10.7
Сыворотка крови человека 2	0.403	0.008	2.1	0.011	2.8
Сыворотка крови человека 3	3.14	0.040	1.3	0.064	2.0
Сыворотка крови человека 4	4.90	0.068	1.4	0.100	2.0
Сыворотка крови человека 5	5.69	0.097	1.7	0.120	2.1
PreciControl Varia 1	0.295	0.005	1.8	0.009	2.9

Анализатор cobas e 411					
Образец	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
PreciControl Varia 2	0.708	0.012	1.7	0.017	2.5

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.052	0.002	3.8	0.002	4.1
Сыворотка крови человека 2	0.438	0.008	1.8	0.009	2.0
Сыворотка крови человека 3	3.05	0.045	1.5	0.050	1.7
Сыворотка крови человека 4	4.80	0.061	1.3	0.065	1.4
Сыворотка крови человека 5	5.54	0.067	1.2	0.082	1.5
PreciControl Varia 1	0.315	0.006	1.9	0.007	2.2
PreciControl Varia 2	0.723	0.010	1.3	0.012	1.6

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 09005773190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 11972308122 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 142

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

$$y = 0.947x - 0.006$$

$$y = 0.938x + 0.003$$

$$t = 0.980$$

$$r = 1.000$$

Концентрации в образцах составляли от 0.035 до 5.99 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Моноклональные антитела, используемые в тесте Elecsys β -CrossLaps/serum, распознают все фрагменты коллагена типа I, которые содержат два октапептида β -8AA. Не обнаружено перекрестной реактивности с остеокальцином, ПТТ или костной ЦФ.

Список литературы

- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for Quantifying Type I Collagen Degradation Products in Urine Evaluated. *Clin Chem* 1994;40(11):2022-2025.
- Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, et al. Identification of a β -isomerized aspartyl residue within the c-terminal telopeptide α 1 chain of type I collagen. Possible relation to aging of bone. *J Bone Miner Res* 1996;11(Suppl1)AbstractNo.113.

- 4 Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Applications of an Enzyme Immunoassay for a New Marker of Bone Resorption (CrossLaps): Follow-up on Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis Risk Assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:864-868.
- 5 Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, et al. The Effect on Bone Mass and Bone Markers of Different Doses of Ibandronate: A New Bisphosphonate for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. A 1-year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Finding Study. *Bone* 1996;19(5):527-533.
- 6 Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44(11):2281-2289.
- 7 Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998;44(11):2290-2300.
- 8 Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *JBM* 2010;25(10):2251-2255.
- 9 Delmas PD, Adami S, Strugula C, et al. Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(6):1838-1846.
- 10 Te Koppele JM. European patent application, EP 0829724A1. Europäisches Patentamt, Bulletin 1998/12.
- 11 Pagani F, Bonetti G, Stefani F, et al. Evaluation of a Fully Automated Assay to Measure C-Telopeptide of Type 1 Collagen in Serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(11):1111-1113.
- 12 Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Forearm Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-1621.
- 13 Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL, et al. Comparison of two automated assays of BTM (P1NP and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporos Int* 2017;28:2103-2113.
- 14 Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a Reference Interval for Bone Turnover Markers in 637 Healthy, Young, Premenopausal Women From the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *Bone Miner Res* 2009;24:389-397.
- 15 Hu WW, Zhang Z, He JW, et al. Establishing Reference Intervals for Bone Turnover Markers in the Healthy Shanghai Population and the Relationship with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol* 2013;2013:513925.
- 16 Ganero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47(4):694-702.
- 17 Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2017;28:767-74.
- 18 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- 19 Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Stud. *J Rheumatol* 2008;35:488-497.
- 20 Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005;20:1804-1812.
- 21 Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373: 1253-63.
- 22 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.

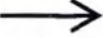
Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

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 для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



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

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода оценки резорбции костной ткани. Тест используется в качестве вспомогательного метода для контроля антирезорбтивной терапии у пациентов с остеопорозом.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,01 нг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 0,50 нг/мл–6,00 нг/мл в пределах 94 - 106%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 0.50-6.00 нг/мл не более 5 %.

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 (PC V1) и 2 (PC V2) находится в пределах 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций
	нг/мл
20 %	0,4–1,8
50 %	2,0–3,5
80 %	4,0–5,5

pH

R1	7,1 - 7,3 (при 25 °C)
R2	7,1 - 7,3 (при 25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,918-1,122 г/см ³
R2	0,918-1,122 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5% (при 20 °C)

Срок годности

Срок хранения невскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys β -CrossLaps/serum cobas e analyzers).

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем 10 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем 8 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

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

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

Толщина стенки: 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 M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки) 19,9 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Изделие упаковано герметично.

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): 98 мм ±10% × 47 мм ±10% × 115 мм ±10%
Вес: 138 г ±10%

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

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка с указанием кода органа по сертификации		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Осторожно		Уникальный идентификатор товара

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

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Содержимое
4. Объем реагента во флаконе
5. Предупреждение: Осторожно
6. Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (100)
7. Название и адрес производителя
8. Страна происхождения
9. Только для диагностики in vitro
10. SE-маркировка с указанием кода органа по сертификации
11. Температурный диапазон
12. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата производства
16. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
17. QR – код
18. UDI - Уникальный идентификатор товара
19. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
20. Логотип изготовителя
21. Кодовые обозначения опасностей: H317
22. Кодовое обозначение мер предосторожности: P261, P272, P280
23. Кодовые обозначения ответных мер: P333+P313, P362+P364, P501

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. ACN (номер теста)
3. Каталожный номер
4. Состав
5. Объем реагента во флаконе
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Температурный диапазон
9. Предупреждение: Осторожно
10. Кодовое обозначение опасности: H317
11. Только для диагностики in vitro
12. QR-код
13. Штрих-код
14. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers) Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке
Температура хранения см. на упаковке
Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 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 09005773190

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 Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("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

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

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 Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-CrossLaps/serum cobas e analyzers) соответствуют 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 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

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»:

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

cobas e 602: 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 с 502/701/702 и cobas e 602/e 801).

cobas e 601: 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 с 501 и cobas e 601).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (B-CrossLaps CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 17 сентября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)* № 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223
Тел. +49 621 860 862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-07.DE * WWW.NOTARIAT-07.DE

09005773500V1.0

Elecsys β -CrossLaps/serum

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys β -CrossLaps/serum cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 16 сентября 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

1/1

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

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

Список литературы

- 1 Васикаран С., Истелл Р., Брюйер О. (Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O) и др. "Маркеры ремоделирования костной ткани для прогнозирования риска переломов и мониторинга лечения остеопороза: необходимость в международных референсных стандартах". Журнал "Остеопороз. Международный" 2011;22:391-420.
- 2 Бонд М., Квист П., Фледелиус К. (Bonde M, Qvist P, Fledelius C) и др. "Иммуноанализ для количественного определения продуктов деградации коллагена I типа в моче". Журнал "Клиническая химия" 1994;40(11):2022-2025.
- 3 Фледелиус К., Джонсен А., Клоос П. (Fledelius C, Johnsen A, Cloos P) и др. "Идентификация β -изомеризованного остатка аспартила в С-терминальном телопептиде $\alpha 1$ цепи коллагена I типа. Возможная связь со старением костей". "Журнал костно-минеральных исследований" 1996;11(Прил1)АннотацияNo.113.
- 4 Бонд М., Квист П., Фледелиус К. (Bonde M, Qvist P, Fledelius C) и др. "Применение иммуноферментного анализа на новый маркер резорбции костной ткани(CrossLaps): Последующее наблюдение за гормонозаместительной терапией и оценка риска остеопороза". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 1995;80:864-868.
- 5 Равн П., Клеммесен Б., Риис Б.Д. (Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ) и др. "Влияние различных доз ибандроната на костную массу и маркеры костной ткани: Новый бисфосфонат для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. 1-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по определению дозы". Журнал "Кость" 1996;19(5):527-533.
- 6 Розенквист К., Фледелиус К., Кристгау С. (Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S) и др. "Serum CrossLaps One Step ELISA. Первое применение моноклональных антител для измерения в сыворотке крови продуктов деградации, связанных с костными тканями, из с-терминальных телопептидов коллагена I типа". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(11):2281-2289.
- 7 Кристгау С., Розенквист К., Александерсен П. (Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P) и др. "Клиническая оценка Одноступенчатого ELISA CrossLaps сыворотки (Serum CrossLaps One Step ELISA), нового анализа, измеряющего сывороточную концентрацию продуктов деградации костной ткани из коллагена I типа С-телопептидов". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(11):2290-2300.
- 8 Грей А., Болланд М., Ватти Д. (Grey A, Bolland M, Wattie D) и др. "Длительная антирезорбтивная активность золедроната: рандомизированное контролируемое исследование". "Журнал костно-минеральных исследований" 2010;25(10):2251-2255.
- 9 Делмас П.Д., Адами С., Штругула К. (Delmas PD, Adami S, Strugula C) и др. "Внутривенные инъекции ибандроната у женщин в постменопаузе с остеопорозом". Журнал "Артрит и ревматизм" 2006;54(6):1838-1846.
- 10 Те Коппеле Д.М. (Te Koppele JM). Европейская патентная заявка, EP 0829724A1. Европейское патентное ведомство, Бюллетень 1998/12.
- 11 Пагани Ф., Бонетти Д., Стефини Ф. (Pagani F, Bonetti G, Stefini F) и др. "Оценка полностью автоматизированного анализа для измерения С-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2000;38(11):1111-1113.
- 12 Гарнеро П., Сорней-Ренду Е., Дубоеф Ф. (Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F) и др. "Маркеры ремоделирования костной ткани предсказывают постменопаузальную потерю костной массы предплечья в течение 4 лет: Исследование OFELY". "Журнал костно-минеральных исследований" 1999;14:1614-1621.
- 13 Йоргенсен Н.Р., Молекейв Л.Т., Хансен И.Б.Л. (Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL) и др. "Сравнение двух автоматизированных анализов ВТМ (β CTx и PINP) и референсных интервалов в датской популяции". Журнал "Остеопороз. Международный" 2017;28:2103-2113.
- 14 Гловер С.Д., Гэлл М., Шенборн-Келленбергер О. (Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O) и др. "Установление референсного интервала для маркеров ремоделирования костной ткани у 637 здоровых

молодых женщин предменопаузального возраста из Великобритании, Франции, Бельгии и США". "Журнал костно-минеральных исследований" 2009;24:389-397.

15 Ху В.В., Жан З., Хи Д.В. (Hu WW, Zhang Z, He JW) и др. "Установление референсных интервалов для маркеров ремоделирования костной ткани в здоровой популяции Шанхая и взаимосвязь с минеральной плотностью костей у женщин в постменопаузе". "Международный журнал эндокринологии" 2013;2013:513925.

16 Ганеро П., Борель О., Дельмас П.Д. (Ganero P, Borel O, Delmas PD). "Оценка полностью автоматизированного анализа сыворотки крови на С-концевой сшивающий телопептид коллагена I типа при остеопорозе". Журнал "Клиническая химия" 2001;47(4):694-702.

17 Диез-Перез А., Нейлор К.Е., Абрахамсен Б. (Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B) и др. "Рабочая группа Международного фонда остеопороза и Европейского общества по кальцифицированным тканям. Рекомендации по проверке приверженности к пероральным бисфосфонатам". Журнал "Остеопороз. Международный" 2017;28:767-74.

18 Канис Д.А., МакКлоски Е.В., Йоханссон Х. (Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H) и др. "Европейское руководство по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе". Журнал "Остеопороз. Международный" 2013;24:23-57.

19 Айсман Д.А., Сивителли Р., Адами С. (Eisman JA, Civitelli R, Adami S) и др. "Эффективность и переносимость внутривенных инъекций ибандроната при постменопаузальном остеопорозе: 2-летние результаты исследования DIVA". "Журнал ревматологии" 2008;35:488-41.

20 Ненонен А., Ченг С., Иваска К.К. (Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK) и др. "Сывороточный TRACP 5b является полезным маркером для мониторинга лечения алендронатом: Сравнение с другими маркерами ремоделирования костной ткани". "Журнал костно-минеральных исследований" 2005;20:1804-1812.

21 Рейд Д.М., Девогелер Д.-П., Сааг К. (Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K) и др. "Золедроновая кислота и ризедронат в профилактике и лечении остеопороза, вызванного глюкокортикоидами (HORIZON): многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2009;373: 1253-63.

22 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.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116 D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



**Российская Федерация
Город Москва
Тридцатого ноября две тысячи двадцать первого года**

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 60-113

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

Е.Е. Прокошенкова



Прощнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова