

СОГЛАСОВАНО

Генеральный Директор

ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»

Варнавичус П.К.

2022 г.



**ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ
на медицинские изделия:**

**Набор калибраторов VITROS B•R•A•N•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•N•M•S
PCT Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при
иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной
хемилюминесценции**

Производитель:

**Орто-Клиникал Диагностикс, Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)**

2022

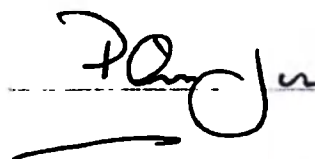
КОПИЯ

Phillip H Jones – Notary Public
Two Chimneys, North Street
Winkfield Windsor SL4 4TE England
Telephone +44 (0) 7860 398485
Email: info@notarypublicassistance.co.uk

I, PHILLIP JONES, Notary Public duly admitted and sworn, carrying on practice at Two Chimneys North Street Winkfield Windsor SL4 4TE England.

CERTIFY THAT I recognise the signature appearing at the foot of the attached Approved to be that of Jason Sheehy whose identity is known to me and who has signed the said document in their capacity as RA Manager of Ortho-Clinical Diagnostics.

In faith and testimony whereof I, the said Notary, have subscribed my name and set and affixed my seal of office at Windsor aforesaid this Friday, 10th June 2022.



Notary Public

My Commission expires on death

Protocol no. 8744/22

Regulated by the Faculty Office of the Archbishop of Canterbury

«УТВЕРЖДЕНО»/ «APPROVED»

Орто-Клиникал Диагностика
Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ
Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics,
Felindre Meadows, Pencoed, Bridgend, CF35 5PZ,
United Kingdom)

Дата/Date: 07 June 2022

(Sheehy) ФИО/Name
(подпись/signature)



KA Manager
Должность/Position

Печать/Stamp

ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ
на медицинские изделия:

Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack) для иммунодиагностического определения прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS

Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции

Производитель: Орто-Клиникал Диагностика, Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания (Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)

2022

Инструкция (Instruction for Use)

- инструкция на

Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack) для иммунодиагностического определения прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS

Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции

I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Наименование медицинского изделия:

Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack) для иммунодиагностического определения прокальцитонина методом усиленно хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS,

в составе:

1. Реагент в кассете, 1 кассета.
2. Инструкция – 1 шт.

Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PC Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции,

в составе:

1. Калибратор 1 - 3 флакона, 1,0 мл
2. Калибратор 2 - 3 флакона, 1,0 мл
3. Калибровочная карта - 1 шт.
4. Протокол карта – 1 шт.
5. Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт. на каждый уровень калибратора.
6. Инструкция – 1 шт.

Короткие названия, применяемые в ВТД и инструкции по применению:

Медицинское изделие	Короткое название
Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack) для иммунодиагностического определения прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS	Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack)
Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции	Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Calibrators)

Аббревиатура производителя для данного теста: PCT

Обозначение теста: procalcitonin

Короткое название теста: Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин

2. Название и адрес производителя

Орто-Клиникал Диагностикс, Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)

II. Инструкция

См. Приложение

ИНСТРУКЦИЯ

PCT

VITROS Иммунодиагностические продукты
Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в
кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack)

REF 690 5558

VITROS Иммунодиагностические продукты
Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S
Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Calibrators)

REF 690 5559

Назначение и состав изделия

Только для диагностики *in vitro*.

VITROS Иммунодиагностические продукты Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Reagent Pack) для иммунодиагностического определения прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS, в составе

1. Реагент в кассете, 1 кассета.
2. Инструкция – 1 шт.

Для количественного определения прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке и плазме человека (с литиевым гепарином и ЭДТА) на анализаторах серии VITROS (VITROS ECi/ECiQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT 7600).

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S PCT Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной хемилюминесценции, в составе:

1. Калибратор 1 - 3 флакона, 1,0 мл
2. Калибратор 2 - 3 флакона, 1,0 мл
3. Калибровочная карта - 1 шт.
4. Протокол карта - 1 шт.
5. Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт. на каждый уровень калибратора.
6. Инструкция – 1 шт.

Для калибровки анализаторов серии VITROS (VITROS ECi/ECiQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT 7600) при количественном определении прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке и плазме человека (с литиевым гепарином и ЭДТА).

Краткое описание и объяснение теста

Сепсис и его осложнения являются глобальной проблемой здравоохранения, для него характерно воспаление всего организма в ответ на микробную инфекцию, что может привести к дисфункции органов.^{1,2} Степень тяжести сепсиса соотносится с уровнем смертности.³⁻⁷ Прокальцитонин (ПКТ) является пептидом-предшественником гормона кальцитонина, который участвует в гомеостазе кальция. Этот прогормон включает в себя 116 аминокислот и состоит из следующих областей: последовательность из 57 аминокислотных остатков, расположенный в центральной части незрелый кальцитонин, содержащий концевой глицин; и С-концевой пептид кальцитонина, состоящий из 21 аминокислотного остатка.⁸ Кальцитонин имеет короткий период полураспада – 10 минут, тогда как прокальцитонин имеет относительно более длительный период полураспада – от 25 до 30 часов.⁹ Известно, что прокальцитонин вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы, но также он секретируется нейроэндокринными клетками легких и кишечника. Два последних источника прокальцитонина обеспечивают его истинную клиническую применимость, так как они увеличивают его выработку в ответ на провоспалительный стимул, особенно когда стимул имеет бактериальное происхождение.^{7, 10}

У здоровых людей наблюдается низкая концентрация прокальцитонина в плазме.¹¹ Уровень прокальцитонина быстро повышается в течение 6–12 часов после инфекционного бактериального поражения. Интенсивность увеличения концентрации прокальцитонина в плазме соотносится со степенью тяжести бактериальной инфекции с концентрациями выше установленных пороговых значений, что указывает на клинически значимую бактериальную инфекцию, требующую лечения антибиотиками.¹² Облегчение септической инфекции сопровождается снижением концентрации прокальцитонина, которая возвращается к норме в течение 24 часов.^{13, 14} Непрерывное снижение прокальцитонина свидетельствует об эффективности мер по контролю источника инфекции и используется для обеспечения безопасного прекращения антибиотикотерапии.^{15, 16} Вместе с тем, низкие концентрации прокальцитонина при заданных пороговых значениях могут выявить пациентов без наличия клинически значимых

бактериальных инфекций; у этих пациентов лечение антибиотиками может быть безопасно прекращено.¹² Поэтому измерение концентраций прокальцитонина может помочь при оценке риска в отношении критически больных пациентов с развитием тяжелого сепсиса и септического шока, а изменение уровня прокальцитонина в динамике может также предоставить информацию о риске смертности после постановки диагноза «тяжелый сепсис» или «септический шок».^{17, 18}

Принципы процедуры

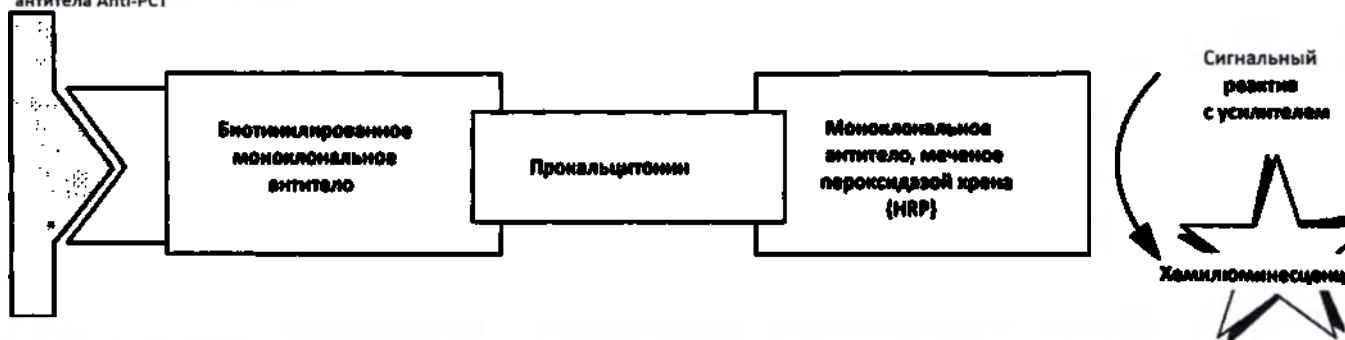
Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин проводится с использованием Реагента VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете и Набора калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин при помощи иммунодиагностических систем VITROS ECi/ECiQ/3600 и интегрированных систем VITROS 5600/XT 7600 с применением технологии Intellicheck®. Используется двухступенчатая иммунометрическая методика, которая включает реакцию прокальцитонина, присутствующего в образце, с биотинилированным антителом к прокальцитонину (моноклональным крысиным антителом к прокальцитонину), связанным со стрептавидином, которым покрыта микроячейка на первом этапе. Несвязанные материалы удаляются путем промывания. Второй этап включает реакцию комплекса антиген-антитела с конъюгатом антитела (мышинного моноклонального антитела к прокальцитонину), меченного пероксидазой хрена. Несвязанные материалы удаляются путем промывания. Количество конъюгата, меченного пероксидазой хрена, измеряется при помощи люминесцентной реакции.¹⁹ В ячейки добавляется реагент, содержащий люминогенные субстраты (производное люминола и перкислотная соль) и средство для переноса электронов. Пероксидаза хрена в связанном конъюгате катализирует окисление производного люминола, продуцируя свет. Средство для переноса электронов (замещенный ацетанилид) повышает уровень выработанного света и продлевает его излучение. Световые сигналы считываются системой. Количество пероксидазы хрена в связанном конъюгате прямо пропорционально концентрации присутствующего прокальцитонина.

Тип теста	Системы*	Время инкубации	Время до выдачи первого результата	Температура теста	Объем образца для реакции
Количественный иммунологический анализ	ECi/ECiQ, 3600, 5600, XT 7600	13 минут 20 секунд	24 минуты	37 °C	30 мкл

* Некоторые продукты и системы могут быть недоступны в отдельных странах.

Схема реакции

Лунки с покрытием стрептавидин/биотинилированные антитела Anti-PCT



Предупреждения и меры предосторожности

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Потенциально инфицированный материал

Проявляйте осторожность, работая с материалами человеческого происхождения. Все образцы следует рассматривать, как потенциально инфицированные. Ни один метод тестирования не дает полной гарантии отсутствия вируса гепатита В, вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ 1+2) или других возбудителей инфекций. Обращение, использование, хранение и утилизация твердых и жидких отходов от образцов и компонентов теста должны проводиться в соответствии с процедурами, определенными национальными руководствами и нормами в отношении техники безопасности при работе с биологически опасными материалами (например, документ CLSI M29).²⁰

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ Содержит ProClin 950 (CAS 2682-20-4)²¹

Реагенты VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин и Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин содержат 0,5 % и 0,466 % ProClin 950 соответственно. H317: может вызывать аллергическую кожную реакцию. P280: пользоваться защитными перчатками. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: если происходит раздражение кожи или появление сыпи следует обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

Паспорта безопасности и контактные данные компании Ortho см. на веб-сайте www.Orthoclinicaldiagnostics.com.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ.



Реагент

Содержимое упаковки реагента

1 упаковка реагента содержит:

- 100 ячеек с покрытием (моноклональное крысиное антитело к прокальцитонину, 1,0 мкг/мл);
- 10,20 мл реагента для анализа (буфер, содержащий бычий гамма-глобулин, альбумин бычьей сыворотки и противомикробное средство*);
- 13,10 мл конъюгированного реагента (1,65 мкг/мл мышинных моноклональных антител к прокальцитонину, конъюгированных пероксидазой хрена (HRP), в буфере с альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*).

*0,5% Проклин 950 (Proclin 950)

Использование упаковки реагента

- Упаковка реагента поставляется в готовом для использования виде.
- Упаковка реагента содержит гомогенные жидкие реагенты, которые не требуют встряхивания или перемешивания перед загрузкой в систему.
- Обращайтесь с упаковками реагентов с осторожностью. Избегайте следующего:
 - образования конденсата на упаковке;
 - вспенивания реагентов;
 - встряхивания упаковки.

Хранение и подготовка упаковки реагента

Реагент	Условия хранения	Стабильность
Не открыто	в охлажденном виде 2–8 °C	До истечения срока годности. Срок годности указан на упаковке.
Открыто	в системе система включена	≤ 12 недель
Открыто	в охлажденном виде 2–8 °C	≤ 12 недель

- Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете предназначен для использования до истечения срока годности, указанного на картонной упаковке, при условии хранения и обращения в соответствии с указаниями. Не используйте после истечения срока годности.
- Не замораживать упаковки реагентов.
- Загружайте упаковки реагентов непосредственно из холодильника, чтобы свести к минимуму образование конденсата.
- Вскрытые упаковки реагентов чувствительны к воздействию влаги и влажности. Храните вскрытые охлажденные упаковки реагентов в запечатанном контейнере для хранения упаковок реагентов для иммунодиагностических продуктов VITROS с сухим влагопоглотителем.

Содержимое калибратора

- 3 набора калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин уровней 1 и 2, 1,0 мл, рекомбинантный прокальцитонин в буфере с противомикробным средством**, номинальные значения 0,080 и 75,0 нг/мл (мкг/л)
- Калибровочная карта - 1 шт.
- Протокол карта - 1 шт.
- Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт на каждый уровень калибратора.

**0,466 % Проклин 950 (Proclin 950)

Использование калибратора

- Используйте только с упаковками реагентов с тем же номером серии. Тщательно перемешайте, переворачивая, и нагрейте до 15–30 °C перед использованием. Каждая упаковка содержит достаточный объем как минимум для 6 определений каждого калибратора.
- Обработывайте калибраторы в оригинальных контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения. Во избежание испарения ограничивайте время нахождения калибраторов в системе. См. инструкцию по эксплуатации системы. После использования как можно быстрее вернитесь к температуре 2–8 °C или загрузите объем, достаточный только для однократного определения.

Хранение и подготовка калибратора

Калибратор	Условия хранения	Стабильность
Не открыто	в замороженном виде $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$	До истечения срока годности. Срок годности указан на упаковке.
Открыто	в охлажденном виде 2–8 °C	≤ 13 недель
Открыто	в замороженном виде $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$	≤ 18 недель

- Калибраторы VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин поставляются в замороженном виде.
- Калибраторы VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин предназначены для использования до истечения срока годности, указанного на картонной упаковке, при условии хранения и обращения в соответствии с указаниями. Не используйте после истечения срока годности.
- Вскрытые калибраторы можно хранить в замороженном виде (не более 3 циклов замораживания/оттаивания).
- Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин использует 30 мкл калибратора для каждого определения. Внесите аликвоту каждого калибратора в контейнер для образца (принимая во внимание минимальный объем заполнения контейнера), на который можно приклеить предоставленную этикетку со штрих-кодом. Подробную информацию о минимальном объеме заполнения чашек или контейнеров для образцов см. в инструкции по эксплуатации системы.

Транспортировка

Реагенты: холодильник 2–8 °C при относительной влажности от 20 до 80%.
Набор калибраторов: морозильник при температуре $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Сбор, подготовка и хранение образцов**Подготовка пациента**

Особая подготовка пациента не требуется.

Рекомендуемые образцы

- Сыворотка.
- Плазма (с литиевым гепарином, ЭДТА).

Нерекомендуемые образцы

Никаких ограничений, связанных с образцом, не выявлено. См. раздел «Ограничения процедуры».

Особые меры предосторожности**ВАЖНО!**

Сообщалось, что некоторые устройства для сбора влияют на другие анализируемые вещества и тесты.²² Из-за многообразия доступных устройств для сбора образцов компания Ortho Clinical Diagnostics не может дать окончательное определение производительности своих продуктов с этими устройствами. Убедитесь, что ваши устройства для сбора образцов совместимы с этим тестом.

Сбор и подготовка образцов

- Проведите сбор образцов с использованием стандартных процедур.²³
- Для использования и обработки образца следуйте инструкциям, прилагаемым к устройству для сбора.²⁴
- Образцы следует тщательно отделять от любого клеточного материала. Несоблюдение этого требования может привести к ошибочному результату.
- Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин использует 30 мкл образца для каждого определения. Здесь не учтен минимальный объем заполнения выбранного контейнера для образцов. Подробную информацию о минимальном объеме заполнения чашек или контейнеров для образцов см. в инструкции по эксплуатации системы.

Использование и условия хранения

- Храните образцы в контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения.

- Чтобы избежать перекрестного загрязнения образцов пациентов, следуйте процедурам, утвержденным в вашей лаборатории.
- Необходимо ограничить время пребывания образцов в системе перед проведением анализа, чтобы избежать испарения. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- После использования как можно быстрее вернитесь к температуре 2–8 °C или загрузите достаточный объем для однократного определения.
- Образцы сыворотки и плазмы могут храниться до 24 часов при комнатной температуре 15–30 °C. Образцы сыворотки и плазмы могут храниться до 48 часов при 2–8 °C.
- Образцы, которые не будут тестироваться в течение вышеуказанных отрезков времени, следует хранить в замороженном виде при температуре -20 °C. Образцы сыворотки и плазмы, протестированные вначале и после 2 месяцев хранения при -20 °C, не показали различий в плане клинической производительности. Образцы сыворотки и плазмы могут подвергаться циклам замораживания-оттаивания до четырех раз.
- Тщательно перемешайте образцы, переворачивая, и нагрейте до 15–30 °C перед использованием.

Процедура тестирования

Материалы в комплекте поставки

С учетом того факта, что Реагент в кассете и Набор калибраторов лот-связаны:

- VITROS Иммунодиагностические продукты Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете
- VITROS Иммунодиагностические продукты Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- VITROS Иммунодиагностические продукты Сигнальный реактив
- VITROS Иммунодиагностические продукты Универсальный промывающий реактив
- VITROS Иммунодиагностические продукты Разбавитель В пробы высокой концентрации
- Материалы для контроля качества, такие как VITROS Иммунодиагностические продукты Набор контролей VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин
- VITROS Иммунодиагностические продукты Бокс для хранения реагентов с влагопоглотителем (дополнительно)

Инструкции по эксплуатации

Регулярно осуществляйте переучет с целью контроля реагентов и обеспечения достаточного количества сигнального реактива VITROS, универсального промывающего реактива VITROS и серий откалиброванных реагентов для запланированных работ. При проведении панелей тестов на одном образце убедитесь, что объема образца достаточно для запрошенных тестов.

Перед обработкой образцов убедитесь, что в систему загружено достаточное количество VITROS Разбавителя В пробы высокой концентрации. См. инструкцию по применению VITROS Разбавителя В пробы высокой концентрации.

Подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Примечание.

Не используйте продукт с видимыми повреждениями.

Разбавление образцов

Образцы сыворотки с концентрацией выше диапазона измерения перед тестированием могут автоматически разводиться иммунодиагностическими системами VITROS и интегрированными системами VITROS до 10-кратного соотношения (на 1 часть образца приходится 9 частей разбавителя) при помощи упаковки реагентов VITROS Разбавитель В пробы высокой концентрации. См. инструкцию по применению VITROS Разбавителя В пробы высокой концентрации.

Название анализа по умолчанию

В отчетах пациента тесту по умолчанию присваивается название «procalcitonin». В меню выбора теста и лабораторных отчетах тест по умолчанию имеет короткое наименование PCT. При необходимости эти настройки по умолчанию можно изменить. Подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Калибровка

Процедура калибровки

- Калибровка осуществляется для каждой серии отдельно; упаковки реагентов и калибратор связаны по номеру серии. Упаковки реагентов из одной серии могут использоваться для одной калибровки.
- Главную калибровку (построение дозозависимой кривой, охватывающей весь диапазон калибровки) проводят для каждой новой серии реагентов. Концентрации соответствующей серии калибраторов определяют по результатам главной калибровки.
- Убедитесь, что для каждой новой серии реагентов в системе доступна главная калибровка.
- Обработайте калибраторы таким же образом, как и образцы. Если используются этикетки со штрих-кодами, нет необходимости в программировании калибровки; загрузите калибраторы в произвольном порядке, калибровка начнется автоматически.
- При обработке калибраторов сигнал, ожидаемый для каждого калибратора, сравнивается с фактическим полученным сигналом. Затем меняют масштаб главной калибровки, чтобы продемонстрировать разницу между фактическими и ожидаемыми сигналами. Правильность этой калибровочной кривой оценивается по нескольким параметрам качества, и если кривая приемлема, она сохраняется для использования с любой упаковкой реагентов из этой серии.
- Качество калибровки невозможно полностью описать одним параметром. Отчет о калибровке следует использовать вместе с допустимыми контрольными значениями, чтобы определить действительность калибровки.
- Повторная калибровка необходима после предварительно определенного интервала калибровки или при загрузке другой серии реагентов.
- Результаты калибровки оцениваются по нескольким параметрам качества. Несовпадение любому из определенных диапазонов параметров качества будет закодировано в отчете о калибровке. Действия, которые необходимо предпринять после неудачной калибровки, см. в инструкции по эксплуатации системы.

Подробные инструкции по процессу калибровки см. в инструкции по эксплуатации системы.

Когда необходима калибровка

- Производите калибровку при изменении серии упаковки реагентов и калибратора.
- Производите калибровку каждые 56 дней.
- Проводите после указанных процедур технического обслуживания.
- Если результаты контроля качества постоянно выходят за пределы допустимого диапазона.

Дополнительную информацию о времени калибровки см. в инструкции по эксплуатации системы.

Прослеживаемость калибраторов

Калибраторы теста VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин имеет прослеживаемую связь с внутренними эталонными калибраторами, которым было присвоено значение, коррелирующее с тестом B•R•A•H•M•S PCT sensitive KRYPTOR. Для переноса значений из эталонных калибраторов KRYPTOR PCT sensitive KRYPTOR на эталонные калибраторы VITROS B•R•A•H•M•S PCT (VITROS BRAHMS PCT) использовались образцы пациентов. В соответствии с процедурой производителя калибраторы VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин прослеживаются до международно-признанной референтной методики выполнения измерений (гравиметрия), которая используется в тесте B•R•A•H•M•S PCT sensitive KRYPTOR.

Калибровочная модель

Для построения кривой главной калибровки используется модифицированная функция логистической кривой с четырьмя параметрами. В процессе калибровки кривая главной калибровки масштабируется, чтобы получить правильную кривую, которая сохраняется для иммунодиагностических и интегрированных систем VITROS.

Диапазон (регистрируемый) измерения

Системы	Измеряемый (регистрируемый) диапазон
ECi/ECiQ, 3600, 5600, XT 7600	0,030–100 нг/мл (0,030–100 мкг/л)

Контроль качества

Выбор материала для контроля качества

В иммунодиагностических и интегрированных системах VITROS рекомендуется использовать контрольные образцы, содержащие подходящие уровни прокальцитонина, такие, как Набор контролей VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин. Производительность доступных в продаже жидких контролей необходимо оценивать на совместимость с данным тестом до использования для контроля качества. Контрольные материалы могут демонстрировать различия в сравнении с другими методами определения прокальцитонина, если они содержат высокие концентрации консервантов, стабилизаторов или других нефизиологических добавок, либо если они иным образом отличаются от настоящей матрицы человеческого образца. Надлежащий диапазон значений контроля качества необходимо установить для всех материалов контроля качества, используемых вместе с тестом VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин.

Для использования с тестом VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин производителем Орто-Клиникал Диагностикс валидированы контрольные материалы Набор контрольных материалов MAC Омни Иммун (MAS Omni•IMMUNE), производства Thermo Scientific, США, зарегистрированные в РФ, № РУ № ФСЗ 2012/12955 от 31.08.2015.

Рекомендации по процедуре контроля качества

- В соответствии с требованиями Надлежащей лабораторной практики (GLP) для подтверждения производительности теста необходимо обрабатывать контрольные образцы.
- Выберите уровни контроля, которые проверяют клинически значимые концентрации.
- Чтобы проверить производительность системы, проанализируйте контрольные материалы:
 - после калибровки;
 - если система выключена в течение более чем 2 часов;
 - после перезагрузки упаковок реагентов, которые были удалены из отделения для подачи MicroWell и сохранены для последующего использования;
 - в соответствии с местными нормативами или по меньшей мере один раз каждый день, когда проводится тест;
 - после проведения указанных процедур технического обслуживания.

Если в соответствии с процедурами контроля качества, утвержденными в вашей лаборатории, требуется более частое использование контролей, следуйте этим процедурам.

- Анализируйте материалы для контроля качества таким же образом, как и образцы пациентов.
- Если результаты контроля выходят за пределы Вашего допустимого диапазона, причину необходимо исследовать до принятия решения о сообщении результатов пациента.
- Общие рекомендации относительно контроля качества см. в опубликованных руководствах.²⁵

Более подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Подготовка и хранение материала для контроля качества

Информацию о подготовке, хранении и стабильности см. в документации производителя о продукте.

Результаты

Результаты рассчитываются автоматически с помощью иммунодиагностических и интегрированных систем VITROS.

Единицы измерения и их преобразование

Условные	Альтернативные
нг/мл (мкг/л x 1)	мкг/л (нг/мл x 1)

Ограничения процедуры

Известные интерференты

Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин оценивали на интерференцию в соответствии с документом CLSI EP07.²⁶ Часто встречающиеся вещества были протестированы на трех партиях реагентов. Ни одно из протестированных соединений не вызвало появления систематической погрешности > 10 %. Список протестированных соединений, которые не вызывали интерференций, см. в разделе «Специфичность».

Другие ограничения

- Гетерофильные антитела в образцах сыворотки или плазмы могут создавать интерференцию в иммунологических анализах.²⁷ Эти антитела могут присутствовать в образцах крови лиц, которые регулярно контактировали с животными или получали препараты из сыворотки крови животных. Результаты, которые не соответствуют клиническим наблюдениям, указывают на необходимость проведения дополнительного тестирования.
- Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин не подвержен высокодозовому «хук»-эффекту до концентрации 5000 нг/мл (5000 мкг/л).

Ожидаемые значения и интерпретация результатов

Ожидаемые значения

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала собственный верхний референтный предел (ВРП), подходящий для обслуживаемого населения. ВРП теста VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин был определен с использованием верхнего 95-го перцентиля из популяции образцов, полученных от ста пятидесяти (150) самостоятельно обратившихся здоровых взрослых, в частности, 79 женщин и 71 мужчины. Возраст пациентов находился в диапазоне от 24 до 78 лет, 46 % участников – в возрасте ≥ 60 лет. Участников отстраняли, если они не соответствовали любому из приведенных ниже критериев исключения:

- наличие в анамнезе рака, хронического гепатита или цирроза, химической пневмонии, дисфункции почек или аутоиммунного заболевания;
- наличие за последние 3 месяца травм, ожогов, обширных операций, шока, гепатита, панкреатита, грибковой инфекции, малярии, теплового удара, травмы мышц или инфаркта;
- текущее использование иммуносупрессивных препаратов;
- прием антибиотиков в течение последнего месяца;
- беременность.

Общий наблюдаемый 95-й процентиль ВРП в 150 образцах нормальных здоровых доноров составляет 0,077 нг/мл, как показано в таблице ниже.

ВРП теста VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин

Тип образца	Количество испытуемых	95-й процентиль ВРП нг/мл
Сыворотка, плазма с литиевым гепарином, плазма ЭДТА	150	0,077

Интерпретация результатов

Приведенные ниже пороги клинических решений могут варьироваться в зависимости от клинической ситуации. Концентрации ПКТ повышены при клинически значимых бактериальных инфекциях и продолжают расти с увеличением степени тяжести заболевания. Однако в качестве отображения индивидуально различных иммунных ответов и различных клинических ситуаций один и тот же очаг инфекции может быть связан с разными индивидуальными повышениями концентрации ПКТ.

Поэтому клиницисты должны использовать результаты ПКТ в сочетании с другими лабораторными данными и клиническими признаками пациента и должны интерпретировать значения ПКТ в контексте клинической ситуации пациента. В связи с этим диагностически важные точки приведены исключительно в ознакомительных целях.

Показания к применению: Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин предназначен для применения в качестве вспомогательного средства, используемого в сочетании с клинической оценкой для раннего выявления и дифференциальной диагностики клинически значимых бактериальных инфекций:

- оценки степени тяжести и прогноза результата лечения системной бактериальной инфекции, сепсиса, тяжелой степени сепсиса и септического шока;
- определения пациентов, которые извлекут пользу от лечения антибиотиками;
- мониторинга антибиотикотерапии в пределах диапазона измерения; мониторинга антибиотикотерапии в пределах диапазона измерения;
- оценки успешной терапии антибиотиками у пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию или с подтвержденной бактериальной инфекцией.

1. Диагностика системной бактериальной инфекции/сепсиса²⁸⁻³⁰

Значения ПКТ могут быть полезны для раннего выявления и дифференциальной диагностики клинически значимых бактериальных инфекций, а также для оценки степени тяжести и прогноза результата лечения системной бактериальной инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.²⁸⁻³⁰ Синдром системной воспалительной реакции (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS), сепсис, тяжелый сепсис и септический шок были классифицированы в соответствии с критериями Конференции по достижению консенсуса Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины/Общества реаниматологов.³¹

Концентрация ПКТ (нг/мл или мкг/л)	Интерпретация результатов
< 0,500	• Системная инфекция (сепсис) маловероятна. • Возможна местная бактериальная инфекция. • Низкий риск прогрессирования заболевания до тяжелой системной инфекции (тяжелого сепсиса). ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: уровни ПКТ ниже 0,500 нг/мл не исключают наличие инфекции, поскольку местные инфекции (без системных признаков) могут являться следствием таких низких уровней. Кроме того, если измерение ПКТ проводится вскоре после начала заражения (< 6 часов), значения все еще могут оставаться на низком уровне. В этом случае, уровень ПКТ следует повторно проверить спустя 6–24 часа.
≥ 0,500 и ≤ 2,00	• Наличие системной инфекции (сепсиса) возможно, при этом известно, что различные состояния могут вызывать изменение уровня ПКТ. См. раздел «Ограничения: интерпретация» приведенных инструкций по применению для получения дополнительной информации. • Умеренный риск прогрессирования заболевания до тяжелой системной инфекции (тяжелого сепсиса). Пациент должен находиться под пристальным клиническим наблюдением, а уровень ПКТ подлежит повторной оценке спустя 6–24 часа.

> 2,00 и < 10,0	- Системная инфекция (сепсис) возможна, если не известны другие причины. См. раздел «Ограничения: интерпретация» приведенных инструкций по применению для получения дополнительной информации. - Высокий риск прогрессирования заболевания до тяжелой системной инфекции (тяжелого сепсиса).
≥ 10,00	- Важный системный воспалительный ответ, почти во всех случаях вследствие тяжелого бактериального сепсиса или септического шока. - Высокая вероятность тяжелого сепсиса или септического шока.

2. Помощь при прогнозировании смертности у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком¹⁸

Изменение концентрации ПКТ в динамике предоставляет информацию о риске смертности пациентов с диагнозом тяжелый сепсис или септический шок.¹⁸

- Снижение уровня ПКТ на ≤ 80 % со дня клинически диагностированного тяжелого сепсиса или септического шока (день 0) до четырех дней после клинического диагноза (день 4) сопровождается более высоким совокупным риском общей смертности в течение 28 дней, чем снижением > 80 %.
- Сочетание первого уровня ПКТ (≤ 2,00 нг/мл или > 2,00 нг/мл) при первоначальном диагнозе тяжелого сепсиса или септического шока с клиническим течением болезни пациента и изменением уровня ПКТ в динамике до 4-го дня предоставляет важную дополнительную информацию относительно риска смертности.
- Уровень ПКТ в день 1 (день после того, как впервые был клинически диагностирован тяжелый сепсис или септический шок) можно использовать для расчета процентного изменения уровня ПКТ в день 4, если измерение в нулевой день недоступно. Классификация пациентов на группы с более высоким и более низким риском смертности в течение 28 дней подтверждается данными в соответствии с рабочими процессами, приведенными ниже:

$$\Delta \text{ПКТ} = \frac{\text{ПКТ}_{\text{День 0 (или день 1)}} - \text{ПКТ}_{\text{День 4}}}{\text{ПКТ}_{\text{День 0 (или День 1)}}} \times 100\%$$



ΔПКТ ≤ 80 %

Снижение уровня ПКТ на значение меньше или равному 80 % определяет положительный результат теста ΔПКТ, что представляет более высокий риск общей смертности в течение 28 дней у пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» или «септический шок».

Если уровень ПКТ увеличивается в течение первых 4 дней, изменение результата ПКТ (ΔПКТ) интерпретируется как снижение ΔПКТ на ≤ 80 % и определяется как положительный результат теста ΔПКТ, представляющий более высокий риск общей смертности в течение 28 дней у пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» или «септический шок».

ΔПКТ > 80 %

Снижение уровня ПКТ более чем на 80 % определяет отрицательный результат ΔПКТ, представляющий более низкий риск общей смертности в течение 28 дней у пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» или «септический шок».

3. Дифференциальная диагностика инфекций нижних дыхательных путей¹⁸

Значения ПКТ могут быть полезны при дифференциальной диагностике инфекций нижних дыхательных путей (LRTI) и определения того, следует ли начинать лечение антибиотиками у пациентов с дифференциальным диагнозом «инфекция нижних дыхательных путей». Краткое изложение результатов работы проф. Ф. Шюца (P. Schuetz) и др. представлены в таблице ниже.

Концентрация ПКТ (нг/мл или мкг/л)	Интерпретация результатов
< 0,100	• Бактериальная инфекция очень маловероятна. Применение антибиотиков настоятельно не рекомендуется, даже при наличии нарушения легочного резерва при тяжёлом обострении хронического обструктивного заболевания легких (АЕСОРД).
0,100–0,250	• Бактериальная инфекция маловероятна. Использование антибиотиков не рекомендуется.
0,251–0,500	• Бактериальная инфекция вероятна. Рекомендуется лечение антибиотиками.
> 0,500	• Бактериальная инфекция весьма вероятна. Настоятельно рекомендуется лечение антибиотиками.

4. Антибиотикотерапия при сепсисе³² и инфекции нижних дыхательных путей (LRTI)³³

Антибиотикотерапию следует рассматривать независимо от результата ПКТ, если пациент клинически нестабилен, существует высокий риск неблагоприятного результата лечения, при наличии убедительных доказательств бактериального патогена или если клинический контекст указывает на необходимость антибиотикотерапии. Если прием антибиотиков прекращен, проведите повторный осмотр при сохранении/ухудшении симптомов и/или повторите измерение уровня ПКТ спустя 6–24 часа.

Чтобы определить успешность лечения и подтвердить решение о прекращении антибиотикотерапии, необходимо проводить тестирование контрольных образцов каждые 1–2 дня – по усмотрению врача с учетом динамики и

прогрессирования пациента. Антибиотикотерапия может быть скорректирована согласно формулы прекращения приема, приведенной ниже:

- Максимальное значение ПКТ (ПКТ_{лик}): самая высокая наблюдаемая концентрация ПКТ
- Текущее значение ПКТ (ПКТ_{тек}): самая последняя концентрация ПКТ
- ΔПКТ: изменение концентрации ПКТ
- ΔПКТ: рассчитайте, используя следующее уравнение:

$$\Delta \text{ПКТ} = \frac{\text{ПКТ}_{\text{лик}} - \text{ПКТ}_{\text{тек}}}{\text{ПКТ}_{\text{лик}}} \times 100\%$$

Антибиотикотерапия может быть прекращена, если ΔПКТ > 80 % или если текущее значение ПКТ составляет

- ≤ 0,250 нг/мл – в отношении пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей (LRTI).
- ≤ 0,500 нг/мл – в отношении пациентов с подозрением или подтвержденным диагнозом сепсиса.

Антибиотикотерапия может быть продолжена на основании других клинических данных, таких как:

- очевидное прогрессирование на рентгенограмме грудной клетки или продолжающаяся/повышающаяся токсическое воздействие для пациентов с LRTI или
- неконтролируемое распространение местной инфекции или продолжающуюся физиологическую нестабильность у пациентов с подозрением или подтвержденным диагнозом сепсиса.

Предупреждение

Если клиническая картина не улучшилась и значение ПКТ остается высоким, проведите повторную оценку состояния пациента и рассмотрите возможность терапевтической неудачи или другие причины.

Ограничения: интерпретация ^{12, 34-37}

- Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин не предназначен для использования в качестве автономного диагностического теста и должен использоваться совокупно с клиническими признаками и симптомами инфекции и другими диагностическими данными. В тех случаях, когда результаты лабораторных исследований не соответствуют клинической картине или анамнезу, следует провести дополнительные анализы.
- Решения относительно применения антибиотикотерапии НЕ должны основываться исключительно на концентрациях прокальцитонина.
- Результаты ПКТ всегда следует интерпретировать в контексте клинического статуса пациента и других лабораторных результатов.
- Изменения уровня ПКТ при прогнозировании уровней смертности и общей смертности в значительной степени зависят от многих факторов, включая уже существующие факторы риска для пациентов и клиническое течение болезни.
- Необходимость продолжения лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в день 4 и другие переменные (например, возраст и динамическая оценка выраженности органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)) также являются значимыми прогностическими факторами совокупного риска смертности в течение 28 дней.
- Безопасность и эффективность терапии с учетом уровня ПКТ для лиц моложе 18 лет, беременных женщин, людей с ослабленным иммунитетом или иммуномодулирующих средств формально не были проанализированы при проведении дополнительных клинических исследований.
- Степень тяжести отказа почек или почечной недостаточности может влиять на значения прокальцитонина и должна рассматриваться в качестве клинического фактора, потенциально затрудняющего интерпретацию значений ПКТ. ¹²

Повышенный уровень ПКТ не всегда может быть связан с системной инфекцией. ^{34 - 36} К пациентам с повышенным уровнем ПКТ вследствие других факторов относятся, но не ограничиваются:

- пациенты, перенесшие серьезную травму и/или недавнюю хирургическую операцию, включая экстракорпоральное кровообращение или ожоги;
- пациенты, проходящие лечение с применением антител ОКТЗ, ОК-432, интерлейкинов, ФНО-альфа и других лекарственных средств, стимулирующих выделение провоспалительных цитокинов или приводящих к анафилаксии;
- пациенты с диагнозом активной медуллярной С-клеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого или бронхиального карциноида;
- пациенты с острым или хроническим вирусным гепатитом и/или декомпенсированным тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлда-Пью);
- пациенты с длительным или тяжелым кардиогенным шоком, длительными тяжелыми аномалиями перфузии органов или после реанимации вследствие остановки сердца;
- пациенты, получающие перитонеальный диализ или гемодиализное лечение;
- пациенты с билиарным панкреатитом, химической пневмонией или тепловым ударом;
- пациенты с инвазивными грибковыми инфекциями (например, кандидозом, аспергиллезом) или острыми приступами тропической малярии, вызванной малярийным плазмодием;
- пациенты с болезнью Kawasaki, болезнью Стилла-Шоффара или параличом Белла;
- пациенты с отравлением грибами; а также
- новорожденные в течение первых 2 дней жизни.

Низкий уровень ПКТ автоматически не исключает наличие бактериальной инфекции. Такие низкие уровни могут быть получены, например, во время начальных стадий развития инфекций, при местных инфекциях и при подостром эндокардите. Уровень ПКТ может не повышаться у пациентов, инфицированных определенными атипичными патогенами, такими как *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. ³⁷ Таким образом, при клиническом подозрении на инфекцию, последующее наблюдение и повторная оценка значения ПКТ имеет решающее значение. Метод измерения ПКТ следует выбирать в зависимости от предполагаемого клинического использования.

Характеристики эффективности

Клинические характеристики производительности метода

Конкордантный анализ

Конкордантные данные между тестами VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин и B•R•A•H•M•S PCT sensitive KRYPTOR были получены в результате исследования клинической эффективности (n=2168) в точках клинических решений.

Точка клинического решения (нг/мл)	Положительная согласованность % (95 % ДИ)	Отрицательная согласованность % (95 % ДИ)	Общая согласованность (%)	Коэффициент каппа Козна
0,100	98,9 (98,4–99,3)	86,1 (75,9–93,1)	98,5	0,772
0,250	99,1 (98,5–99,5)	91,8 (88,3–94,6)	98,0	0,917
0,500	99,2 (98,6–99,6)	91,9 (89,3–94,1)	97,4	0,926
2,00	99,4 (98,8–99,8)	96,0 (94,6–97,1)	97,8	0,955
10,0	97,1 (95,4–98,3)	98,4 (97,6–99,0)	98,0	0,949

Оценка степени тяжести и прогноза исхода системной бактериальной инфекции, сепсиса, тяжелой степени сепсиса и септического шока

Тест VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин был оценен для прогнозирования совокупной общей смертности в течение 28 дней с использованием ретроспективных выборок из исследования 858 взрослых пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» или «септический шок» из 13 исследовательских центров в Соединенных Штатах. Анализ исследуемой категории (598 пациентов) включал 44 % женщин и 56 % мужчин, средний возраст которых составлял 64 года. У около половины пациентов был диагностирован тяжелый сепсис (51 %) по сравнению с септическим шоком (49 %). Инфекции были в основном внебольничные (91 %).¹⁸

Бинарный результат теста (снижение ДПКТ > 80 % или ≤ 80 %) в значительной степени связан с совокупной смертностью в течение 28 дней (жизненным статусом на 28-й день). Р-величина двухстороннего точного теста Фишера составила 0,006. С поправкой на отделение интенсивной терапии (ОИТ) в сравнении с подгруппами пациентов, не находящихся в ОИТ (на основании размещения в больнице в день 4 после первоначального диагноза), взаимосвязь оставалась значительной (р-величина критерия Кохана-Мантеля-Хензеля = 0,026). В каждой бинарной подгруппе ДПКТ коэффициент совокупной смертности в течение 28 дней был стратифицирован по необходимости продолжения лечения в ОИТ в день 4 и выбора дня 0 против дня 1 в качестве нулевой отметки измерения для расчета ДПКТ:

Риск смертности в течение 28 дней, стратифицированный по расположению пациента в день 4: снижение ДПКТ > 80 % = тест отрицательный; снижение ДПКТ ≤ 80 % = положительный результат теста					
Интервал ДПКТ	День 4 Местоположение пациента	Смертность в течение 28 дней (%)		Точность прогноза* (%)	
		Снижение ДПКТ > 80 % (95 % ДИ)	ДПКТ Снижение ≤ 80 % (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Клиническая специ- фичность (95 % ДИ)
День 0 – день 4	ОИТ	21,1 (11,6–30,6)	29,6 (23,0–36,3)	77,5 (67,4–87,6)	31,4 (24,5–38,3)
	Вне ОИТ	5,4 (1,5–9,3)	11,0 (6,6–15,4)	74,6 (58,2–91,1)	42,3 (36,2–48,4)
День 1 – день 4	ОИТ	21,0 (11,7–30,3)	29,8 (23,1–36,4)	77,2 (67,0–87,3)	32,1 (25,2–39,0)
	Вне ОИТ	6,1 (1,7–10,5)	10,2 (6,1–14,3)	74,8 (58,5–91,2)	37,2 (31,3–43,1)

* Прогностическая точность соотносится с тем, насколько точно расчет ДПКТ (снижение на ≤ 80 % против > 80 %) может предсказать риск смертности.

Дополнительная стратификация пациентов на основе абсолютных начальных значений ПКТ (> 2,00 нг/мл или ≤ 2,00 нг/мл) в день 0 (или день 1) выявила подгруппы с особенно сниженным или повышенным риском смертности с учетом местоположения пациентов в день 4. Риск смертности и прогностические показатели приведены в таблицах ниже для следующих подгрупп:

1. Пациенты с ПКТ > 2,00 в нг/мл день 0 (или день 1), получающие лечение в ОИТ в день 4
2. Пациенты с ПКТ ≤ 2,00 нг/мл в день 0 (или день 1), получающие лечение в ОИТ в день 4
3. Пациенты с ПКТ > 2,00 нг/мл в день 0 (или день 1), получающие лечение вне ОИТ в день 4
4. Пациенты с ПКТ ≤ 2,00 нг/мл в день 0 (или день 1), получающие лечение вне ОИТ в день 4

Риск смертности в течение 28 дней, стратифицированный по расположению пациента в день 4, абсолютное начальное значение ПКТ в день 0: снижение ΔПКТ > 80 % = тест отрицательный; снижение ΔПКТ ≤ 80 % = положительный результат теста						
Интервал ΔПКТ	День 4 Местоположе ние пациента	Начальное значение ПКТ в день 0 (нг/мл)	Смертность в течение 28 дней (%)		Точность прогноза* (%)	
			Снижение ΔПКТ > 80 (95 % ДИ)	Снижение ΔПКТ ≤ 80 % (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Клиническая сп ецифичность (95 % ДИ)
День 0 – день 4	ОИТ	≤ 2,00	5,5 (0,0–27,0)	23,7 (13,9–33,4)	97,7 (88,5–100,0)	10,3 (2,0–18,7)
		> 2,0	22,7 (12,6–32,7)	33,7 (24,9–42,6)	70,5 (57,9–83,1)	42,1 (33,2–51,0)
	Вне ОИТ	≤ 2,00	5,0 (0,0–14,8)	8,3 (3,4–13,3)	90,9 (73,9–100,0)	14,7 (7,8–21,6)
		> 2,0	5,5 (1,2–9,8)	15,1 (6,9–23,3)	64,6 (41,4–87,9)	62,6 (54,7–70,5)

* Прогностическая точность соотносится с тем, насколько точно расчет ΔПКТ (снижение на ≤ 80 % против > 80 %) может предсказать риск смертности.

Риск смертности в течение 28 дней, стратифицированный по расположению пациента в день 4, абсолютное начальное значение ПКТ в день 1: снижение ΔПКТ > 80 % = тест отрицательный; снижение ΔПКТ на ≤ 80 % = положительный результат теста						
Интервал ΔПКТ	День 4 Местоположе ние пациента	Начальное значение ПКТ в день 1 нг/мл	Смертность в течение 28 дней (%)		Точность прогноза* (%)	
			Снижение ΔПКТ > 80 % (95 % ДИ)	Снижение ΔПКТ ≤ 80 % (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Клиническая сп ецифичность (95 % ДИ)
День 1 – день 4	ОИТ	≤ 2,00	22,9 (0,0–61,0)	21,3 (11,4–31,1)	92,0 (77,6–100,0)	7,4 (0,0–15,1)
		> 2,00	20,9 (11,3–30,4)	34,6 (26,0–43,3)	73,0 (60,9–85,1)	42,7 (33,9–51,4)
	Вне ОИТ	≤ 2,00	0,0 (0,0–20,6**)	7,2 (2,7–11,8)	100,0 (66,4**–100,0)	11,9 (5,8–17,9)
		> 2,00	7,0 (2,0–12,0)	14,8 (7,0–22,6)	63,0 (40,9–85,1)	57,5 (49,2–65,8)

* Прогностическая точность соотносится с тем, насколько точно расчет ΔПКТ (снижение на ≤ 80 % против > 80 %) может предсказать риск смертности.

** Сведение нормальности дисперсии в пределах условной подстановки недопустима, поэтому оценка соответствует дисперсии внутри в пределах условной подстановки на основе точных доверительных интервалов.³⁸

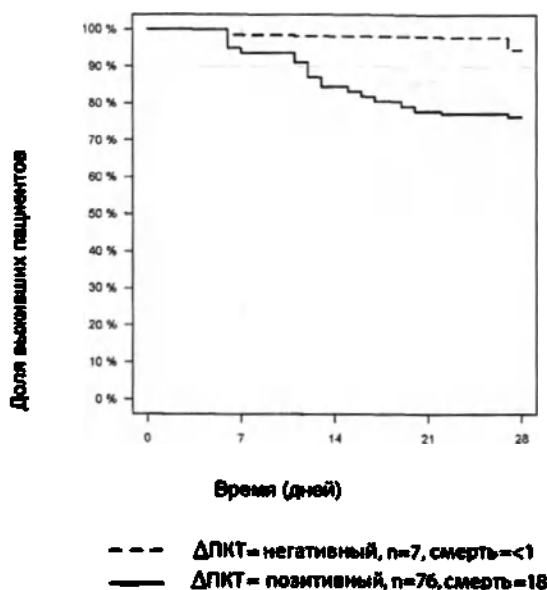
Относительные коэффициенты смертности для подгрупп пациентов с положительным результатом ΔПКТ (снижение ≤ 80 %) по сравнению с отрицательным значением ΔПКТ (снижение > 80 %) составили:

1,48 для пациентов с ПКТ > 2,00 нг/мл в день 0, получающих лечение в ОИТ в день 4
4,31 для пациентов с ПКТ ≤ 2,00 нг/мл в день 0, получающих лечение в ОИТ в день 4
2,74 для пациентов с ПКТ > 2,00 нг/мл в день 0, получающих лечение вне ОИТ в день 4
1,66 для пациентов с ПКТ ≤ 2,00 нг/мл в день 0, получающих лечение вне ОИТ в день 4

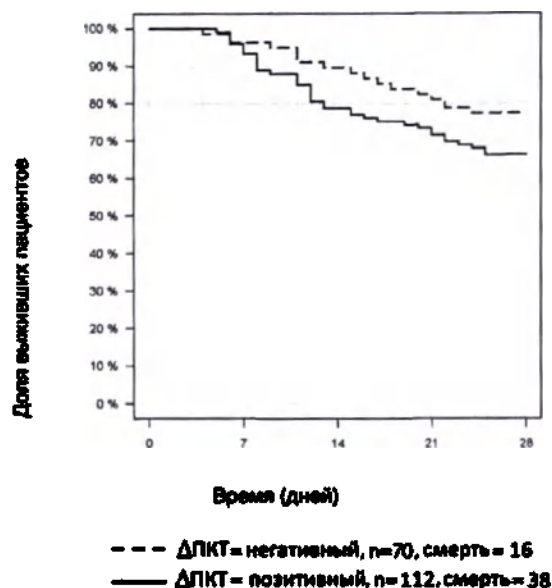
Исходя из относительных показателей смертности, снижение концентрации ПКТ на ≤ 80 % с 0-го дня (или 1-го дня) до 4-го дня предполагает более высокий риск смертности в течение 28 дней по сравнению со снижением до > 80 % в каждой подгруппе.

Анализ времени до наступления события, проиллюстрированный приведенными ниже кривыми Каплана-Мейера, демонстрирует, что у пациентов была более низкая вероятность выживания (более высокий совокупный риск смертности) со дня 4 исследования до конца проведения наблюдения (28-й день), когда результат теста ΔПКТ был положительным по сравнению с отрицательным значением ΔПКТ во всех подгруппах пациентов в зависимости от местоположения пациента в день 4 и исходного значения ПКТ.

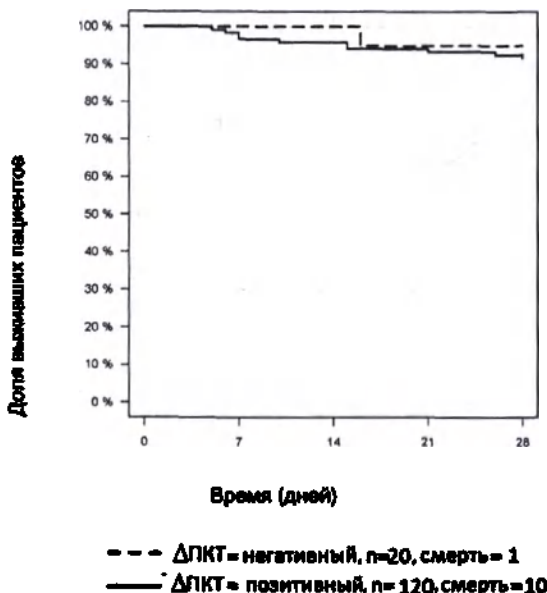
Выживаемость до 28-го дня, ПКТ $\leq 2,00$ нг/мл
в день 0, пребывание в ОИТ в день 4 (n = 83)



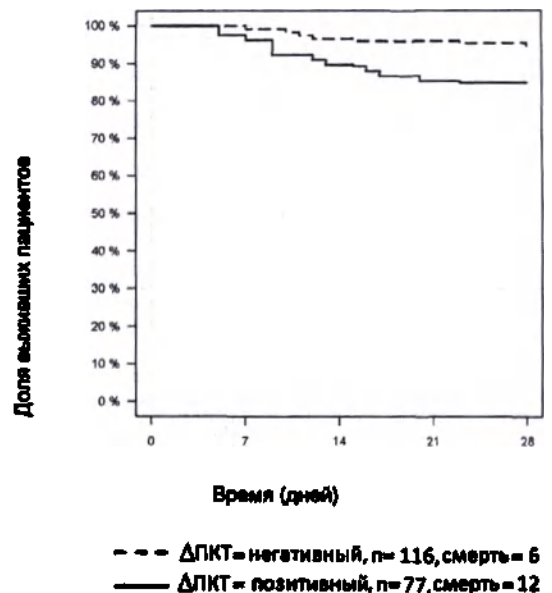
Выживаемость до 28-го дня, ПКТ $> 2,00$ нг/мл
в день 0, пребывание в ОИТ в день 4 (n = 182)



Выживаемость до 28-го дня, ПКТ $\leq 2,00$ нг/мл
в день 0, пребывание вне ОИТ в день 4 (n = 140)



Выживаемость до 28-го дня, ПКТ $> 2,00$ нг/мл
в день 0, пребывание вне ОИТ в день 4 (n = 193)



Для прогнозирования рисков абсолютной смертности следует учитывать местоположение пациента в день 4 и начальное значение ПКТ:

- Первоначальный уровень ПКТ $\leq 2,00$ нг/мл в день 0, за которым следует снижение ПКТ более чем на 80 % в день 4, указывает на 4-кратное снижение совокупного риска смертности за 28 дней (5,6 %) для пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, которые все еще находятся в ОИТ ко дню 4 в сравнении с пациентами, у которых начальное значение ПКТ $> 2,00$ нг/мл (22,7 %). Независимо от исходного значения ПКТ, пациенты в ОИТ в день 4, которые не имеют снижения уровня ПКТ в плазме более чем на 80 % в период со дня 0 до дня 4, имеют даже более высокий риск смертности – 23,7 %–33,7 %.

- Начальное значение ПКТ > 2,00 нг/мл, которое не снижается более чем на 80 % ко дню 4, указывает на то, что у таких пациентов сохраняется высокий риск смертности (15,1 %), даже если они более не получают лечение в ОИТ в день 4. В других случаях наблюдалась смертность пациентов в пределах 5,0–8,3 %, выписанных из ОИТ ко дню 4.

ΔПКТ со дня 0 по день 4 (снижение ≤ на 80 % по сравнению со снижением > 80 %) в качестве прогностического показателя совокупного риска смертности в течение 28 дней была количественно определена с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса с коэффициентом риска 1,93 (95 % ДИ 1,19–3,12; р-величина = 0,008). Относительный риск совокупной смертности в течение 28 дней примерно в 2 раза выше, если индивидуальный тест дает положительный результат на ΔРСТ (снижение ≤ 80 %), чем в случае, когда индивидуальный тест дает отрицательный результат (снижение > 80 %).

Для сравнения, в таблице ниже приведены однофакторные коэффициенты риска для других клинических факторов, которые оцениваются как отдельные прогностические показатели смертности в исследуемой категории пациентов.

Прогностические показатели	Контрольная группа	Отношение рисков	95 % ДИ	р-величина
ΔПКТ (день 0 – день 4)	Снижение ≤ 80 % по сравнению с > 80 %	1,93	1,19–3,12	0,008
ΔПКТ (день 1 – день 4)	Снижение ≤ 80 % по сравнению с > 80 %	1,73	1,07–2,79	0,025
APACHE* в день 1	Разница в 5 единиц	1,36	1,22–1,53	< 0,001
Максимальное значение SOFA* день 0–день 4	Разница в 3 единицы	1,73	1,50–2,00	< 0,001
Адекватность антибиотиков	НЕТ против ДА	1,59	1,00–2,53	0,051
Степень тяжести сепсиса	Септический шок по сравнению с тяжелым сепсисом	1,19	0,80–1,76	0,386
Тип биологической инфекции	Грамположительная по сравнению с грамотрицательной	0,83	0,48–1,45	0,522
Тип биологической инфекции	Другая по сравнению с грамотрицательной	0,99	0,63–1,54	0,960
Тип биологической инфекции	Грибковая по сравнению с грамотрицательной	2,44	0,87–6,84	0,090
Тип клинической инфекции	Нозокомиальная по сравнению с внебольничной	0,76	0,35–1,64	0,481
Положительный посев крови	ДА против НЕТ	1,05	0,69–1,58	0,834
ПКТ в день 0	> 2,00 нг/мл против ≤ 2,00 нг/мл	1,39	0,90–2,15	0,139
Возраст	Разница в 5 лет	1,16	1,08–1,24	< 0,001
Пол	Мужчины по сравнению с женщинами	0,95	0,64–1,40	0,782
Лечение в ОИТ в день 4	ДА против НЕТ	3,45	2,24–5,31	< 0,001

* APACHE: шкала оценки острых физиологических расстройств, возраста и хронических функциональных изменений здоровья;
SOFA: динамическая оценка выраженности органной недостаточности

ΔРСТ со дня 0 (или дня 1) до дня 4 остается прогностическим параметром для риска совокупной смертности в течение 28 дней у пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» или «септический шок», даже если отношение рисков скорректировано в отношении других прогностических показателей смертности при создании модели множественной регрессии Кокса. Расчётные данные относительного риска смертности для ΔПКТ и выбранных прогностических показателей представлены ниже с доверительными интервалами в 95 %. Для непрерывных прогностических факторов коэффициент риска (КР) рассчитывался на одно изменение стандартного отклонения (СО) в прогностическом факторе. При оценке риска для бинарных прогностических факторов сравниваются риски в отношении двух бинарных результатов.

Модель		Коэффициент риска (КР) (95 % доверительный интервал)				
		Бинарные прогностические факторы		Непрерывные прогностические факторы (КР на 1 СО)		
Интервал ΔПКТ	Оценка + переменные*	Снижение ΔПКТ (≤ 80 % по сравнению с > 80 %)	День 4 местонахождение пациента (ОИТ по сравнению с вне- ОИТ)	APACHE (1 СО=8,13)	Максимальное значение SOFA (1 СО=3,98)	Возраст (1 СО=16,18)
День 0 – день 4	APACHE	1,75 (1,00–3,04)	2,63 (1,64–4,21)	1,24 (0,99–1,56)	Н/П	1,58 (1,26–1,98)
	Максимально е значение SOFA	1,59 (0,92–2,73)	1,68 (1,02–2,78)	Н/П	1,96 (1,53–2,52)	1,68 (1,35–2,10)
День 1 – день 4	APACHE	1,67 (0,99–2,82)	2,65 (1,65–4,24)	1,29 (1,03–1,61)	Н/П	1,57 (1,25–1,96)
	Максимально е значение SOFA	1,48 (0,88–2,51)	1,73 (1,05–2,84)	Н/П	1,98 (1,54–2,54)	1,67 (1,34–2,09)

* Модели также включали следующие прогностические факторы (результаты оценки соотношения рисков не приведены): адекватность антибиотиков, степень тяжести сепсиса, тип биологической инфекции, тип клинической инфекции, положительный посев крови, значение ПКТ в день 0, пол. В анализе отсутствующие значения для прогностических факторов были множественными вмененными, предполагая, что они являются случайно недостающими данными (СНД), при этом множественные подстановки объединялись согласно правилам Рубина.³⁹

Динамику изменения ПКТ также можно описать с помощью соотношения значений ПКТ (ПКТ_{ratio}) от дня 4 и дня 0 (или дня 1)

$$\text{ПКТ}_{\text{ratio}} = \frac{\text{ПКТ}_{\text{День 4}}}{\text{ПКТ}_{\text{День 0 (или День 1)}}$$

Снижение ΔПКТ = 80 % преобразовывается в коэффициент ПКТ 0,2. Коэффициент ПКТ имеет значения больше 0,2, когда снижение ΔПКТ составляет менее 80 %, что связано с более высоким риском совокупной общей смертности в течение 28 дней у пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» или «септический шок». Аналогичным образом, коэффициент ПКТ ниже 0,2 указывает на более низкий риск смертности в течение 28 дней. В непрерывном масштабе относительный риск смертности для таких пациентов тем выше, чем больше коэффициент ПКТ. В приведенной ниже таблице перечислены коэффициенты риска для увеличения коэффициента ПКТ на коэффициент 2 (то есть относительное увеличение риска смертности для пациента с любым данным коэффициентом PCT по сравнению с пациентом с 2-кратным более низким коэффициентом ПКТ). В отношении местоположения пациента в день 4, оценка риска сравнивает риски для пациентов с и без лечения в ОИТ в день 4.

Модель		Коэффициент риска (КР) (95 % доверительный интервал)				
		Непрерывные прогностические факторы (КР на 2-кратное увеличение коэффициента ПКТ или на эквивалент в СО)				Бинарный прогностический фактор
Интервал ΔПКТ	Оценка + переменные*	Коэффициент ПКТ (2-кратное увеличение)	APACHE (эквивалент СО)**	Максимальное значение SOFA (эквивалент СО)**	Возраст (эквивалент СО)**	День 4 местонахождение пациента (ОИТ по сравнению с вне-ОИТ)
День 0 – день 4	APACHE	1,29 (1,13–1,47)	1,08 (0,95–1,23)	Н/П	1,32 (1,16–1,49)	2,52 (1,56–4,06)
	Максимальное значение SOFA	1,21 (1,06–1,38)	Н/П	1,40 (1,21–1,61)	1,35 (1,19–1,53)	1,68 (1,02–2,76)
День 1 – день 4	APACHE	1,40 (1,18–1,66)	1,20 (1,01–1,43)	Н/П	1,44 (1,21–1,71)	2,60 (1,62–4,16)
	Максимальное значение SOFA	1,33 (1,11–1,59)	Н/П	1,65 (1,36–2,00)	1,51 (1,27–1,79)	1,75 (1,07–2,88)

* Модели также включали следующие прогностические факторы (результаты оценки соотношения рисков не приведены): адекватность антибиотиков, степень тяжести сепсиса, тип биологической инфекции, тип клинической инфекции, положительный посев крови, значение ПКТ в день 0, и пол. В анализе отсутствующие значения для прогностических факторов были множественными вмененными, предполагая, что они являются случайно недостающими данными (СНД), при этом множественные подстановки объединялись согласно правилам Рубина.³⁹

** Единичное изменение ΔПКТ по шкале log-2 соответствует 0,56 СО для ΔПКТ со дня 0 до дня 4 (0,78 СО для ΔПКТ со дня 1 до дня 4). Соответственно, предоставленные коэффициенты риска ΔПКТ относятся к увеличению ΔПКТ в 2 раза. Для сопоставимости, коэффициенты риска других непрерывных прогностических факторов были оценены для того же дробного значения СО (то есть 0,56 или 0,78, соответственно).

Данные о совокупной общей смертности в течение 28 дней существенно не отличались в отношении пациентов мужского и женского пола (хи-квадрат с р-величиной поправки Йейтса = 0,84). Демографическая статистика с информацией о результатах представлена ниже:

Параметр	Класс	Все пациенты (кол-во =598)	Умершие (кол-во)	Живые (кол-во)	Смертность (%)
Пол	Женский	264	46	218	17,4
	Мужской	334	55	279	16,5
Возраст (лет)	≤ 30	39	1	38	2,6
	> 30 до 45	45	4	41	8,9
	> 45 до 55	74	8	66	10,8
	> 55 до 65	149	26	123	17,4
	> 65 до 75	125	21	104	16,8
	> 75	166	41	125	24,7
Этническая принадлежность	Афроамериканцы	202	32	170	15,8
	Азиаты	7	0	7	0,0
	Европейцы	362	64	298	17,7
	Латиноамериканцы	23	5	18	21,7
	Прочие	4	0	4	0,0
ПКТ в день 0 (нг/мл)	< 0,500	102	16	86	15,7
	≥ 0,500 до ≤ 2,00	98	13	85	13,3
	> 2,00	342	67	275	19,6
	Отсутствует	56	5	51	8,9

Предел обнаружения

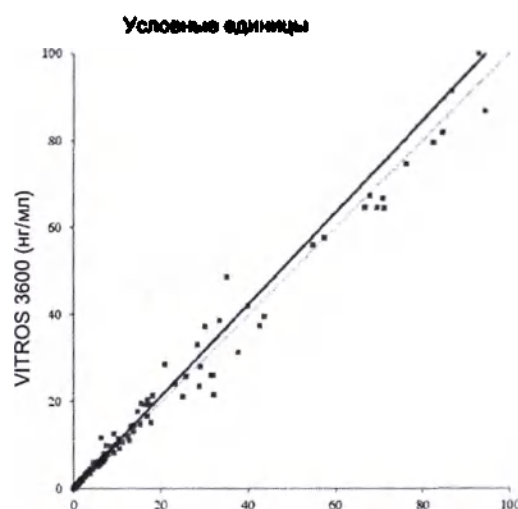
Предел обнаружения (LoD) для теста VITROS B-R-A-N-M-S Прокальцитонин составляет 0,007 нг/мл (0,007 мкг/л), определенный в соответствии с документом CLSI EP17.⁴⁰ Предел количественного определения (LoQ) был установлен в соответствии с документом CLSI EP17.⁴⁰ Наблюдаемый предел количественного определения при 20 % КВ был определен равным 0,013 нг/мл (0,013 мкг/л), а заявленный LoQ был установлен равным 0,030 нг/мл (0,030 мкг/л).

Предел обнаружения и предел количественного определения

LoD		LoQ	
нг/мл	мкг/л	нг/мл	мкг/л
0,007	0,007	0,030	0,030

Точность (правильность). Сравнение методов.

Точность оценивалась в соответствии с документом CLSI EP09.⁴¹ На графике и в таблице приведены результаты исследования, посвященного сравнению методов, которое проводилось с использованием образцов пациента, анализируемых в иммунодиагностической системе VITROS 3600 и с помощью теста иммунодиагностических продуктов VITROS B-R-A-N-M-S PCT sensitive KRYPTOR. Зависимость между 2 методами определяли при помощи взвешенной регрессии Деминга.⁴²



Сравнительный метод:
B-R-A-N-M-S PCT sensitive KRYPTOR (нг/мл)

Система	n	Угловой коэффициент	Коэффициент корреляции	Условные единицы (нг/мл) = Альтернативные единицы (мкг/л)*	
				Диапазон образцов	Пересечение
VITROS 3600 против метода сравнения	246	1,057	0,994	0,031–89,8	-0,010
VITROS ECVESIQ против VITROS 3600	244	0,984	1,000	0,032–93,3	0,006
VITROS 5600™ против VITROS 3600	242	0,984	0,999	0,030–87,9	-0,001

* Альтернативными единицами являются 1,00 нг/мл=1,00 мкг/л.

™ Показатели производительности для системы VITROS 5600 применимы к VITROS XT 7600.

Прецизионность (повторяемость и воспроизводимость)

Прецизионность оценивалась в соответствии с документом CLSI EP05.⁴³ По два повтора каждого из семи объединенных образцов пациентов и трех контрольных образцов тестировали два раза в день по отдельности на протяжении как минимум 20 разных дней тестирования. Эксперимент был проведен с использованием трех серий реагентов на одной иммунодиагностической системе VITROS ECI/ECiQ, одной иммунодиагностической системе VITROS 3600 и одной интегрированной системой VITROS 5600. Репрезентативные показатели производительности представлены ниже.

Система VITROS	Единицы = нг/мл (мкг/л)							Кол-во наблюдений	Кол-во дней
	Средн. знач. конц-ии B·R·A·H·M·S ПКТ	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках кал.**		Точность в рамках лаборатории***			
		СО	% КВ	СО	% КВ	СО	% КВ		
ECI/ECiQ	0,049	0,0014	2,8	0,0018	3,7	0,0019	3,9	80	20
	0,100	0,0031	3,1	0,0036	3,6	0,0039	3,9	80	20
	0,239	0,0042	1,8	0,0055	2,3	0,0077	3,2	80	20
	0,472	0,0073	1,6	0,0113	2,4	0,0162	3,4	80	20
	1,81	0,034	1,9	0,053	3,0	0,068	3,7	80	20
	27,0	0,54	2,0	0,89	3,3	1,13	4,1	80	20
	76,7	1,67	2,2	1,94	2,6	2,62	3,4	80	20
	0,463	0,0097	2,1	0,0143	3,1	0,0140	3,0	80	20
	1,79	0,029	1,6	0,040	2,2	0,061	3,4	80	20
	53,9	0,93	1,7	1,38	2,6	2,01	3,7	80	20
3600	0,041	0,0006	1,4	0,0018	4,3	0,0025	6,4	80	20
	0,096	0,0010	1,0	0,0022	2,3	0,0029	3,1	80	20
	0,241	0,0036	1,5	0,0052	2,1	0,0082	3,5	80	20
	0,481	0,0073	1,5	0,0113	2,3	0,0174	3,7	80	20
	1,92	0,029	1,5	0,047	2,4	0,070	3,7	80	20
	27,9	0,42	1,5	0,56	2,0	0,89	3,2	80	20
	77,4	1,45	1,8	1,83	2,3	2,88	3,8	80	20
	0,486	0,0070	1,4	0,0115	2,3	0,0165	3,4	80	20
	1,93	0,044	2,3	0,056	2,9	0,076	4,0	80	20
	55,5	1,13	2,0	1,45	2,6	2,16	3,9	80	20
5600****	0,037	0,0007	1,8	0,0019	5,0	0,0019	5,2	80	20
	0,093	0,0008	0,9	0,0021	2,2	0,0022	2,4	80	20
	0,236	0,0024	1,0	0,0047	2,0	0,0058	2,5	80	20
	0,471	0,0054	1,1	0,0108	2,3	0,0130	2,8	80	20
	1,90	0,021	1,1	0,047	2,5	0,055	2,9	80	20
	28,1	0,30	1,1	0,72	2,6	0,94	3,4	80	20
	75,7	1,33	1,7	2,30	3,0	3,02	4,0	80	20
	0,477	0,0045	0,9	0,0109	2,3	0,0137	2,9	80	20
	1,90	0,027	1,4	0,048	2,5	0,054	2,9	80	20
	55,2	0,99	1,8	1,53	2,8	1,90	3,5	80	20

* В рамках серии анализов (повторяемость). Точность между двумя повторами, усредненная для всех серий.

** Точность в рамках калибровки. Общая точность со взвешенными показателями вариации в рамках серии анализов, в разных сериях анализов и в разные дни.

*** В рамках лаборатории. Позволяет количественно оценить эффект повторной калибровки, оказываемый на общую точность, рассчитанной на партию реагента при помощи данных, собранных согласно результатам по меньшей мере 4-х калибровок.

**** Показатели производительности для системы VITROS 5600 применимы к VITROS XT 7600.

Специфичность

Неинтерферирующие вещества

Тест VITROS B·R·A·H·M·S Прокальцитонин оценивали на интерференцию в соответствии с документом CLSI EP07.²⁶ Ни одно из протестированных соединений не вызвало появления систематической погрешности > 10 % при проведении теста в концентрациях, указанных при номинальных концентрациях прокальцитонина: 0,250 нг/мл и 2,00 нг/мл.

Вещество	Концентрация		Соединение	Концентрация	
Ацетаминофен	200 мкг/мл	1323 мкмоль/л	Гемоглобин	600 мг/дл	6,00 г/л
Ацетилсалициловая кислота	65,2 мг/дл	3,62 ммоль/л	Гепарин	8000 МЕ/л	Н/П
Алкоголь	400 мг/дл	86,8 ммоль/л	Ибупрофен	50,0 мг/дл	2,42 ммоль/л
Азитромицин	1,15 мг/дл	14,6 мкмоль/л	Имипенем	1,18 мг/мл	3,72 ммоль/л
Билирубин, конъюгированный	30,0 мг/дл	513 мкмоль/л	Левифлоксацин	1,75 мг/дл	47,2 мкмоль/л
Билирубин, неконъюгированный	40,0 мг/дл	475 мкмоль/л	Лоратадин	0,030 мг/дл	0,784 мкмоль/л
Биотин	3500 нг/мл	14,3 мкмоль/л	Никотин	0,100 мг/дл	6,20 мкмоль/л
Кофеин	5,98 мг/дл	308 мкмоль/л	Норадреналин	2,00 мкг/мл	11,8 мкмоль/л
Целекоксиб	24,0 мг/дл	629 мкмоль/л	Оксиметазолин гидрохлорид	0,009 мг/дл	0,334 мкмоль/л
Цетиризин гидрохлорид	0,360 мг/дл	7,80 мкмоль/л	Фенилэфрин (синтетический адреналин)	0,018 мг/дл	1,10 мкмоль/л
Декстрометорфан	0,140 мг/дл	3,80 мкмоль/л	Преднизолон	0,300 мг/дл	8,31 мкмоль/л
Добутамин	11,2 мкг/мл	37,2 мкмоль/л	Ревматоидный фактор	2000 МЕ/мл	Н/П
Дофамин	13,0 мг/дл	686 мкмоль/л	Салметерол	60,0 нг/мл	0,099 мкмоль/л
Доксициклин	50,0 мг/л	104 мкмоль/л	Тиотропий	21,6 нг/мл	0,046 мкмоль/л
Эпинефрин	0,180 мг/дл	8,20 мкмоль/л	Общий белок	11,7 г/дл	Н/П
Фентанил	10,0 мг/л	29,7 мкмоль/л	Триглицериды	2160 мг/дл	24,4 ммоль/л
Фуросемид	2,00 мг/дл	60,5 мкмоль/л	Ванкомицин	2,60 мг/мл	1,75 ммоль/л
НАМА (человеческие антимышьяные антитела)	3600 нг/мл	0,024 мкмоль/л			

Перекрестная реактивность

Перекрестная реактивность теста VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин оценивалась путем добавления следующих веществ в образцы сыворотки человека с нулевым содержанием прокальцитонина.

Вещество, которое может вызывать перекрестную реакцию	Концентрация перекрестно реагирующих веществ	Средний результат контрольного образца	Средний результат для перекрестно-реагирующего образца	Перекрестная реактивность (%)
	нг/мл	нг/мл	нг/мл	
Человеческий кальцитонин	3,90 нг/мл	*	*	*
Человеческий катакальцин	25,6 нг/мл	*	*	*
Альфа-кальцитонин-ген родственный пептид человека (α-CGRP)	30,0 нг/мл	*	*	*
Бета-кальцитонин-ген родственный пептид человека (β-CGRP)	30,0 нг/мл	*	*	*

* Не определяется (Н/О). Концентрация была ниже диапазона измерения теста: 0,030–100 нг/мл.

Перекрестная реактивность теста VITROS B•R•A•H•M•S PCT оценивалась путем добавления следующих веществ в образцы сыворотки человека с концентрацией прокальцитонина 0,500 нг/мл

Вещество, которое может вызывать перекрестную реакцию	Концентрация перекрестно реагирующих веществ	Средний результат контрольного образца	Средний результат для перекрестно-реагирующего образца	Перекрестная реактивность (%)
	нг/мл			
Человеческий кальцитонин	3,90 нг/мл	0,491	0,461	-0,8
Человеческий катакальцин	25,6 нг/мл	0,461	0,468	0,0
Альфа-кальцитонин-ген родственный пептид человека (α-CGRP)	30,0 нг/мл	0,491	0,460	-0,1
Бета-кальцитонин-ген родственный пептид человека (β-CGRP)	30,0 нг/мл	0,491	0,467	-0,1

Перекрестная реактивность была выражена в качестве среднего значения результата, полученного для перекрестно-реагирующего образца, минус средний результат, полученный для контрольного образца, деленный на концентрацию перекрестно реагирующих веществ в процентах.

$$\text{Перекрестная реактивность (\%)} = \frac{(\text{Средний результат перекрестно-реагирующего образца прокальцитонина}) - (\text{Средний результат контрольного образца прокальцитонина})}{\text{концентрация перекрестно реагирующих веществ}} \times 100$$

Ссылки

- Vijayan AL, Maya V, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R and Manoj G. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive Care*. (5):51: 1 – 7; 2017.
- Markus B, Peter AW. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*. 34(3):129–36; 2013.
- Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *Br Med J*. 335:879–83; 2007.
- Dunja M, Snezana B, Arsen U, Biljana D, Vladimir V. Use of presepsin and procalcitonin for prediction of SeptiFast results in critically ill patients. *J Crit Care*. 40:197–201; 2017.
- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 369:840–51; 2013.
- Moore LJ, McKinley BA, Turner K. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma*. 70(3):672–80; 2011.
- Taylor R, Jones A, Kelly S, et al. A review of the value of procalcitonin as a marker of infection. *Cureus*. Apr 10;9(4): e1148. doi:10.7759/cureus.1148; 2017.
- Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 1512-1525; 2004.
- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin -a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 25: 329-334; 1997.
- Shieraw B, Ebisa B, Kumar K, Boutin A, Frieri M. The Role of Procalcitonin as a Biomarker in Sepsis. *J Infect Dis Epidemiol*. 2:006; 2016.
- Morgenthaler N.G, Struck J. et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 48(5-6): 263-270; 2002.
- Meisner M. Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis. *UNIMED Science*. ISBN 978-3-8374-1241-3; 2010.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 363(9409): 600-607; 2004.
- Luyt C.E. et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 171(1) 48-53; 2005.
- Brunckhorst F.M. et al. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 24: 888-892; 1998.
- Schuetz P, Christ-Crain M. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 302(10): 1059-1066; 2009.
- Bouadma L, Luyt C.E. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 375(9713): 463-474; 2010.
- Schuetz P. et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit. Care Med*. 45(5): 781–789; 2017.
- Summers M. et al.: Luminogenic Reagent Using 3-Chloro 4-Hydroxy Acetanilide to Enhance Peroxidase/Luminol Chemiluminescence. *Clinical Chemistry*. 41. S73; 1995.

20. CLSI *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
21. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
22. Celam RR. Specimen Processing Separator Gels: An Update. *J Clin Immunoassay*. 11:86–90; 1988.
23. CLSI. *Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens*. 7th ed. CLSI standard GP41. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
24. CLSI. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. CLSI document GP39-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
25. CLSI. *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures; Principles and Definitions; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
26. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
27. Levinson SS. The Nature of Heterophilic Antibodies and Their Role in Immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay*. 15:106–115; 1992.
28. Müller B, Becker KL, Schläpflinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 28(4):977–983; 2000.
29. Harberth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:396–402; 2001.
30. Brunkhorst FM, Wagschneider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*. 26:148–152; 2000.
31. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 20(8):864–874; 1992.
32. Schuetz P, Raad I, and D.N. Amin. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 19(5):453–60; 2013.
33. Schuetz P, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 18: 95–107; 2018.
34. Reith H.B, et al. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg*. 15(3): 260–5; 1998.
35. Meisner M, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 24(7):680–4; 1998.
36. Chiessa C, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clinical Infectious Diseases*. 26:664–72; 1998.
37. Kruger S, and Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 6(2):203–14; 2012.
38. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 26:404–413; 1934.
39. Rubin, DB. (1987). *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: Wiley.
40. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
41. CLSI. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*. 3rd ed. CLSI Guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
42. Darning WE. *Statistical Adjustment of Data*. New York, NY: John Wiley and Sons; 1943.
43. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Пояснение условных обозначений

Следующие символы могут быть использованы на этикетках продукта.

	Не использовать повторно		Верхний предел температуры		Диапазон
	Использовать до даты истечения срока годности (год-месяц-день)		Нижний предел температуры		Диапазон средних значений
	Номер лота или номер партии		Ограничение температуры		Средняя точка
	Серийный номер		Ознакомьтесь с версией "n" инструкции по применению		Проверено
	Номер по каталогу или код продукта		Внимание! Инструкции по применению изменены		Заменяется
	Осторожно		Для использования в штативе 1 для картриджей с тест-чипами		Достаточно для "n" тестов
	Беречь от влаги (защитить от влаги/сырости)		Для использования в штативе 2 для картриджей с тест-чипами		Устройство медицинской диагностики в лабораторных условиях
	Производитель		Международная система единиц (СИ)		Der Grüne Punkt (зеленая точка). Производитель следует нормативным требованиям при использовании некоторых упаковочных материалов
	Дата производства		Условные единицы		Оцененное в лаборатории стандартное отклонение
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Значение		Очень опасный для здоровья
	Коррозионный		Воспламеняющийся		Токсичный в водной или окружающей среде
	Опасный для здоровья		Очень токсичный		

ГАРАНТИИ

Орто-Клиникал Диагностика гарантирует, что изделие применимо для заявленного назначения. Все изделия готовы для использования до указанного срока годности и в случае соблюдения всех требований по хранению, транспортировке, целостности упаковки и процедуре использования, указанных в инструкции по применению.

УТИЛИЗАЦИЯ

Необходимо соблюдать осторожность при обращении с материалами, полученными из крови человека или животных. Необходимо рассматривать все гемоматериалы, как потенциально инфицированные.

Утилизация отходов должна быть в соответствии с международными требованиями, федеральным и локальным законодательством.

Класс Б согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 3

"Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий"

Обзор изменений:

Дата	ОБЗОР Изменений
02-06-2022	Добавлен раздел «Транспортировка» Добавлен раздел «Гарантии» Добавлен раздел « Утилизация» Добавлен адрес уполномоченного представителя производителя в РФ Добавлен номер регистрационного удостоверения Сделаны незначительные изменения в форматировании разделов и редактирование

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

ООО Орто-Клиникал Диагностикас

143026, Россия, Московская область, г.о. Одинцовский, деревня

Сколково, ул. Новая, дом 100, стр. 9

Тел: +7 (499) 951-26-12

Регистрационное удостоверение в РФ:

Условия поставки: все поставки осуществляются в соответствии со стандартными условиями компании Ortho-Clinical Diagnostics или ее дистрибьюторов. Условия всегда можно запросить для ознакомления.



Ortho-Clinical Diagnostics
1500 Boulevard Sébastien Brant
B.P. 30335
67411 Illkirch
CEDEX, France (Франция)



Ortho Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom
(Великобритания)

VITROS является товарным знаком компании Ortho Clinical Diagnostics.

Упомянутые в данном документе торговые марки сторонних производителей принадлежат соответствующим владельцам.
©Ortho Clinical Diagnostics, 2019.

Ortho Clinical Diagnostics

/Перевод с английского языка на русский язык/

**Филлип Х Джонс – Нотариус
Ту Чимнейс, Ноз Стрит
Винкфилд Виндзор SL4 4TE Англия
Телефон +44 (0) 7860 398485
Эл. почта: info@notarypublicassistance.co.uk**

Я, ФИЛЛИП ДЖОНС, нотариус, должным образом допущенный к практике и приведенный к присяге в Ту Чимнейс Ноз Стрит Винкфилд Виндзор SL4 4TE Англия.

ЗАВЕРЯЮ, ЧТО я подтверждаю подпись в конце прилагаемого «Подтверждения подлинности копии» Джейсона Шихи (Jason Sheehy), известного мне и подписавшего указанный документ в качестве руководителя отдела нормативно-правового регулирования «Орто-Клиникал Диагностикс», Великобритания.

В подтверждение вышеизложенного я, указанный нотариус, скрепляю настоящий документ своей подписью и должностной печатью в вышеуказанном г. Виндзоре, сегодня, во вторник, 10 июня 2022 года.

**<подписано>
Нотариус**

Пожизненная лицензия

Протокол № 8749/22

**Прошито тесьмой и скреплено печатью нотариуса:
<Круглая рельефная печать нотариуса:
ФИЛЛИП ХОВАРД ДЖОНС; НОТАРИУС; АНГЛИЯ>**

Регулируется канцелярией суда архиепископа Кентерберийского

«УТВЕРЖДЕНО»

Орто-Клиникал Диагностикс
Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ
Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics,
Felindre Meadows, Pencoeed, Bridgend, CF35 5PZ,
United Kingdom)

Дата/Date: 7 июня 2022 года

<подписано> ФИО/Name
(подпись/signature)

Должность/Position
Руководитель отдела нормативно-правового регулирования

Печать/Stamp

/Штамп:

«Орто-Клиникал Диагностикс» Пенкоед, Великобритания/

**ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ
на медицинские изделия:**

**Реагент VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин в кассете (VITROS B•R•A•H•M•S
PCT Reagent Pack) для иммунодиагностического определения прокальцитонина
методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS**

**Набор калибраторов VITROS B•R•A•H•M•S Прокальцитонин (VITROS B•R•A•H•M•S
PCT Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при
иммунодиагностическом определении прокальцитонина методом усиленной
хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS**

Производитель:

Орто-Клиникал Диагностикс, Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ,
Великобритания (Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoeed, Bridgend, CF35
5PZ, United Kingdom)

2022

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва

Тридцатого июня две тысячи двадцать второго года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Яйлоян Давида Георгиевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022-34-3458

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

ПОДПИСЬ

Гербовая печать
нотариуса г. Москвы
Прокошенковой Е.Е.

Гербовая печать
нотариуса г. Москвы
Прокошенковой Е.Е.

Е.Е. Прокошенкова

Всего прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 16 лист(-а, -ов).

ПОДПИСЬ



Российская Федерация

Город Москва

Тридцатого июня две тысячи двадцать второго года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022-34-3460

Уплачено за совершение нотариального действия: 1860 руб.



Е.Е. Прокошенкова

Всего прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 16 лист(-а, -ов).

Е.Е. Прокошенкова



ПРОШИТО
В КОЛИЧЕСТВЕ 18 ЛИСТОВ

«07» 07 2022 год

Ген. Директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»
Варнавичус П.К.