



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Handwritten signature or mark.

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 09.09.2022

Handwritten signature of Claudia Seeler.

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 100 тестов» производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

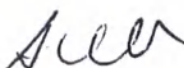
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 08 September 2022
i.V.



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF		Σ	SYSTEM
09014985190	09014985500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1580

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 470

Обратите внимание

Значение PIVKA-II, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. По этой причине в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать метод, используемый для определения PIVKA-II. Показатели PIVKA-II, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной.

Назначение

Иммунотест для количественного измерения PIVKA-II (белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом-II) в сыворотке и плазме крови человека. Тест используется как вспомогательный метод при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Результаты следует интерпретировать вместе с данными, полученными другими методами, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

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

Теоретическое обоснование

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) по распространенности занимает 6-е место в мире среди злокачественных заболеваний, среди первичных раков печени на долю ГЦК приходится более 90 % случаев.^{1,2} В мире ГЦК является 2-й по частоте среди причин смерти от злокачественных заболеваний у мужчин и 6-й — у женщин. Основными факторами риска развития ГЦК являются хронические инфекции, вызванные вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV), о чем свидетельствует сильная корреляция между распространенностью ГЦК и хроническим гепатитом В и С.³ Диагноз ГЦК ставится по типичной картине на томографических изображениях: наличие гиперваскулярного очага в артериальную фазу, а также вымывание контрастного вещества в портальную и отсроченную фазу контрастирования. При отсутствии типичной томографической картины рекомендовано проведение биопсии печени.⁴

В большинстве случаев ГЦК развивается в печени, пораженной циррозом,⁵ поэтому пациентам с хроническими заболеваниями печени на поздней стадии показано динамическое наблюдение с использованием ультразвуковых методов диагностики.^{6,7,8,9} Однако учитывая зависимость точности ультразвуковой диагностики от квалификации врача, снижение ее точности у пациентов с избыточным весом и ожирением и недостаточную эффективность метода для выявления ГЦК на ранней стадии,^{10,11} рекомендуется также определение биомаркеров.¹² В качестве маркера первичных опухолей печени чаще всего используется α1-фетопrotein (AFP). Уровень AFP повышается не только во время канцерогенеза в печени, но и при других злокачественных заболеваниях, таких как рак яичка, рак желудка¹³ или эмбриональный рак.¹⁴ Показано, что у пациентов с ГЦК чувствительность AFP находится в диапазоне 39–65 %, а специфичность — 76–94 %.¹⁵ Расхождение в уровнях чувствительности и специфичности AFP в этих исследованиях, вероятно, обусловлено целым рядом факторов, включая разную этиологию, разные дизайны исследований и пороговые значения. Белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом-II (PIVKA-II, также известный как дез-γ-карбоксипротромбин [DCP]), как и AFP-L3% (фракция α-фетопroteина, способная связываться с агглютинином Lens culinaris [AFP-L3], выражается в % AFP), считаются перспективными биомаркерами, которые могут оказаться полезными при скрининге, диагностике и ведении ГЦК.^{16,17}

PIVKA-II является аномальной формой протромбина, которая циркулирует в крови при ингибировании активности витамин К-зависимой карбоксилазы в печени, что наблюдается при дефиците витамина К или при наличии его антагонистов.^{16,18} По данным нескольких исследований, большинство из которых включало когорты пациентов монголоидной расы, при использовании сывороточного PIVKA-II для диагностики ГЦК чувствительность метода составляла 48–62 %, специфичность — 81–98 %, точность — 59–84 %.^{19,20,21,22} Согласно последним данным диагностическая эффективность PIVKA-II при дифференциальной диагностике ГЦК и других заболеваний печени превышает таковую AFP. Кроме того, комбинация этих двух маркеров может значительно повысить диагностическую эффективность.²³ В другом исследовании, направленном на сравнение PIVKA-II, AFP и AFP-L3%, было обнаружено значимое превосходство PIVKA-II над другими маркерами при их использовании для дифференциальной диагностики первичного рака печени и цирроза печени (чувствительность 86 %, специфичность 93 %).²⁴ PIVKA-II является независимым предиктором наличия ГЦК и более эффективным по сравнению с AFP диагностическим биомаркером, позволяющим дифференцировать злокачественные и доброкачественные очаги у пациентов с циррозом и подозрительными узлами в печени, выявленными при УЗИ.²⁵

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: с помощью дилуэнта Diluent Universal 2 осуществляют автоматическое предварительное разведение 40 мкл образца в соотношении 1:5. Антиген (в 20 мкл предварительно разведенного образца), биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к PIVKA-II, и специфичное к PIVKA-II моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: после добавления покрытых стрептавидином микрочастиц образовавшийся комплекс 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 е-штрих-коде.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как PIVKA.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-PIVKA-II-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 10,0 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к PIVKA-II (кроличье) 1.2 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 6.5; консервант.
- R2 Анти-PIVKA-II-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 10,0 мл:
Моноклональное антитело к PIVKA-II (кроличье), меченное рутениевым комплексом, 2.0 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 6.5; 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 микрокапсул 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 с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

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

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1, коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 12 недель при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

(Критерии приемлемости: для сыворотки и плазмы крови: ≤ 30 нг/мл ± 4.5 нг/мл, > 30 нг/мл ± 15 %.)

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 тепловых обработок.

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 08333637190, CalSet PIVKA-II, для 4 x 1.0 мл
- REF 08333645190, PreciControl HCC, для 4 x 1.0 мл
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца

Общее лабораторное оборудование

Анализатор **cobas e**

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

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

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

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием

Elecsys PIVKA-II

cobas®

- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

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

Анализ

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

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

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

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

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно очищенного рекомбинантного дез-γ-карбокситротромбина из клеточной культуры.

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 быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. реагента, который находился на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 28 дней при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 7 дней (при использовании одного и того же реагента на борту анализатора);
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для проведения контроля качества используйте контрольные материалы PreciControl HCC 1 и 2.

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.

Ограничения — интерференция

Было изучено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и действующих веществ фармацевтических препаратов на результаты теста. Интерференция была изучена вплоть до указанных концентраций; никакого влияния на результаты не наблюдалось.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 66 мг/дл или ≤ 1129 мкмоль/л
Гемоглобин	≤ 1000 мг/дл или ≤ 0.621 ммоль/л
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 7.0 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1.0 г/дл
Альбумин	≤ 7.0 г/дл

Критерий: Степень извлечения в пределах ± 3.0 нг/мл от исходного значения для образцов ≤ 30 нг/мл и ± 10 % от исходного значения для образцов > 30 нг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях PIVKA-II до 145000 нг/мл.

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

Широко используемые действующие вещества фармацевтических препаратов

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация
Ацетилцистеин	553 мкг/мл
Ампициллина натриевая соль	1000 мкг/мл
Аскорбиновая кислота	300 мкг/мл
Циклоспорин	5.00 мкг/мл
Цефокситин	2500 мкг/мл
Гепарин	5000 МЕ/л
Леводопа	20.0 мкг/мл
Метилдопа + 1.5	20.0 мкг/мл
Метронидазол	200 мкг/мл
Фенилбутазон	400 мкг/мл
Доксициклин	50.0 мкг/мл
Ацетилсалициловая кислота	1000 мкг/мл
Рифампицин	60.0 мкг/мл
Ацетаминофен	200 мкг/мл
Ибупрофен	500 мкг/мл
Теofilлин	100 мкг/мл
Итраконазол	50.0 мкг/мл

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

Отдельные лекарственные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
5-FU (Фторурацил)	900 мкг/мл
Доксорубин	165 мкг/мл
Цисплатин	180 мкг/мл
Митомин	25.0 мкг/мл
Эпоэтин	25 МЕ/л
Метоклопрамид	7.50 мкг/мл
Нейпоген	0.9 мкг/мл
Дексаметазон	20.0 мкг/мл
Сорафениб	800 мкг/мл
SN-38	525 мкг/мл
Пегилированный интерферон-α	0.026 мкг/мл
Витамин К	0.09 мкг/мл
Рибавирин	1200 мкг/мл
Аналог уридинтрифосфата — софосбувир	80.0 мкг/мл
Энтекавир	1.00 мкг/мл
Тенофовир	245 мкг/мл
Ледипасвир	18.0 мкг/мл
Даклатасвир	60.0 мкг/мл

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

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.

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3.5-12000 нг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 3.5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 12000 нг/мл.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы ≤ 3.0 нг/мл

Предел обнаружения ≤ 3.5 нг/мл

Предел количественного определения ≤ 4.5 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} процентиля при n ≥ 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 самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Линейность

Тест Elecsys PIVKA-II линеен в диапазоне измерений от 3.5 до 12000 нг/мл. Образцы были приготовлены в соответствии с протоколом EP6-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) путем разведения 3 образцов сыворотки крови и 3 образцов плазмы крови с помощью дилуэнта Diluent Universal 2 в несколько этапов, начиная с > 12000 нг/мл и уменьшая концентрацию до предела обнаружения.

Разведение

Образцы с концентрациями PIVKA-II выше диапазона измерений можно вручную развести дилуэнт Diluent Universal 2. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет 1:10. Концентрация разведенного образца должна составлять > 1200 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Ожидаемые значения

При анализе образцов сыворотки крови, отобранных у 811 клинически здоровых взрослых добровольцев (431 мужчина, 380 женщин, из них 803 — представители европеоидной расы) в возрасте 20–79 лет (средний возраст — 47.05 года), были получены следующие значения концентрации PIVKA-II (нг/мл):

	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана (95 % ДИ ^b)	95-й процентиль (95 % ДИ)
Все (n = 811)	8.40/131	19.7 (6.38)	18.7 (18.4; 19.0)	28.4 (26.9; 29.4)
Женщины (n = 380)	8.40/54.4	19.2 (5.32)	18.1 (17.7; 18.7)	27.8 (26.7; 31.1)
Мужчины (n = 431)	11.2/131	20.3 (7.15)	19.0 (18.7; 19.6)	28.6 (26.7; 30.0)

b) ДИ = доверительный интервал

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

Когорта для оценки клинических характеристик PIVKA-II

Было проведено клиническое исследование с участием 376 пациентов с заболеваниями печени. Из этих 376 пациентов у 168 была диагностирована ГЦК, а у 208 — заболевания печени, отличные от ГЦК (контроль).

	Медиана возраста	Пол (% мужчин)	Расовая принадлежность				
			Монголоидная раса (%)	Европеоидная раса (%)	Негроидная раса (%)	Другая (%)	Данные отсутствуют (%)
Контроль (n = 208)	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
ГЦК (n = 168)	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

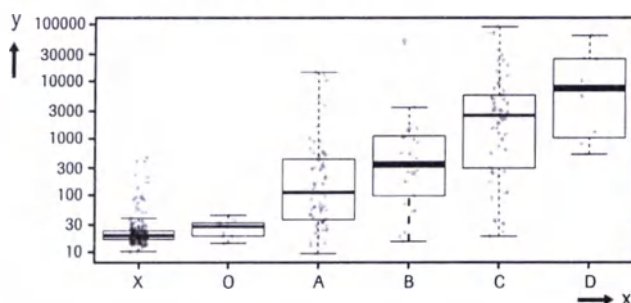
Диапазон концентраций PIVKA-II у пациентов с ГЦК в сравнении с группой контроля

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показан диапазон концентраций PIVKA-II в образцах, отобранных у пациентов с ГЦК на разных стадиях заболевания, определяемых в соответствии с Барселонской системой стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC).²⁶ в сравнении с группой контроля. У 168 пациентов с диагнозом ГЦК концентрация PIVKA-II повышалась при прогрессировании заболевания. Все концентрации указаны в нг/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Стадия заболевания	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти-ли ^{c)}
Контроль ^{d)}	208	9.92/465	31.7 (53.9)	19.4	16.8-23.6
Ранняя (Стадия 0 + A)	77	9.39/14233	783 (2493)	63	32.3-329
Стадия 0 по BCLC	10	14.4/44	27.5 (9.14)	28.1	-
Стадия A по BCLC	67	9.39/14233	895 (2657)	111	36.5-460
Поздняя (стадии B, C и D)	91	15.3/89918	7468 (15840)	1486	252-5056
Стадия B по BCLC	26	15.3/53067	4378 (13319)	357	96.4-1094
Стадия C по BCLC	57	18.7/89918	7636 (15858)	2508	295-5672
Стадия D по BCLC	8	520/62941	16309 (21339)	7785	-

c) Не рассчитываются, если объем выборки составляет 20 или менее

d) На графике ниже эта группа обозначена знаком «X»



x ----> X: контроль; O: стадия 0; A: стадия A; B: стадия B; C: стадия C; D: стадия D

y ----> PIVKA-II (нг/мл)

Концентрация PIVKA-II и этиология заболевания

Концентрация PIVKA-II в зависимости от этиологии заболевания в двух группах пациентов (контрольная, от 1-A до 1-F, и ГЦК, от 2-A до 2-F) представлена в следующей таблице и на диаграмме.

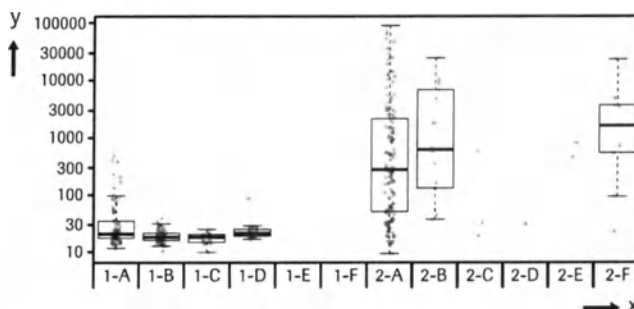
Индекс	Этиология ^{e)}	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти-ли ^{c)}
1-A	Цирроз	79	11.7/465	50.6 (83.9)	20.7	17.4-35.7
1-B	Гепатит В	72	10.3/39	19.4 (5.26)	18.2	16.1-21.3
1-C	Гепатит С	27	9.92/24.9	18.0 (3.5)	18.2	14.8-20.4
1-D	НАСГ ^{f)}	30	16.7/86.7	23.8 (12.3)	21.3	18.9-24.9
1-E	АБП ^{g)}	0	-	-	-	-
1-F	Другие	0	-	-	-	-

Индекс	Этиология ^{e)}	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти-ли ^{c)}
2-A	Цирроз	139	9.39/89918	4608 (13126)	277	49.7-2177
2-B	Гепатит В	14	37.3/24432	4229 (6831)	625	-
2-C	Гепатит С	3	19/571	208 (315)	32.3	-
2-D	НАСГ ^{f)}	1	-	30.7 (-)	-	-
2-E	АБП ^{g)}	2	460/807	633 (245)	633	-
2-F	Другие	9	22.3/23205	4240 (7322)	1620	-

e) Все заболевания, кроме цирроза печени, по своей этиологии являются нецирротическими

f) Неалкогольный стеатогепатит

g) Алкогольная болезнь печени



y----> PIVKA-II (нг/мл)

Клинические характеристики теста Elecsys PIVKA-II при выявлении ГЦК

Чувствительность и специфичность теста Elecsys PIVKA-II при выявлении ГЦК при пороговом значении 28.4 нг/мл (95-й процентиль у клинически здоровых людей), а также результаты ROC-анализа приведены ниже.

	Все ГЦК	Ранняя стадия ГЦК ^{h)}	Поздняя стадия НСС ⁱ⁾
Чувствительность (95 % ДИ)	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)	77.9 % (67 %, 86.6 %)	94.5 % (87.6 %, 98.2 %)
Специфичность (95 % ДИ)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)
ROC AUC ^{j)}	90.8 %	84.7 %	95.9 %

h) Стадии 0, A по BCLC

i) Стадии B, C, D по BCLC

j) Площадь под кривой

	Цирроз	Гепатит В	Гепатит С	НАСГ	АБП	Другое
Чувствительность (95 % ДИ) ^{k)}	85.6 % (78.7 %, 91 %)	-	-	-	-	-

Elecsys PIVKA-II

cobas®

	Цирроз	Гепатит В	Гепатит С	НАСГ	АБП	Другое
Специфичность (95 % ДИ) ^{к)}	68.4 % (56.9 %, 78.4 %)	90.3 % (81 %, 96 %)	100 % (87.2 %, 100 %)	93.3 % (77.9 %, 99.2 %)	-	-
ROC AUC ^{д)}	85.6 %	97.3 %		96.4 %		

к) Не рассчитывается, если объем выборки составляет 20 или менее

Пороговые значения теста Elecsys PIVKA-II при определенной чувствительности или специфичности

В следующих таблицах приведены клинические характеристики теста Elecsys PIVKA-II при различных пороговых значениях и определенной чувствительности или специфичности.

Специфичность	Пороговое значение PIVKA-II (нг/мл)	Чувствительность (95 % ДИ)
95 %	86.7	67.9 % (60.2 %, 74.8 %)
90 %	35.9	81 % (74.2 %, 86.6 %)
85 %	28.5	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)
80 %	25.3	88.7 % (82.9 %, 93.1 %)
75 %	23.5	89.9 % (84.3 %, 94 %)
70 %	22.7	90.5 % (85 %, 94.5 %)

Чувствительность	Пороговое значение PIVKA-II (нг/мл)	Специфичность (95 % ДИ)
95 %	18.7	43.3 % (36.4 %, 50.3 %)
90 %	23.1	72.1 % (65.5 %, 78.1 %)
85 %	31.2	87.5 % (82.2 %, 91.7 %)
80 %	36.5	90.4 % (85.5 %, 94 %)
75 %	51.4	91.8 % (87.2 %, 95.2 %)
70 %	63.1	93.3 % (89 %, 96.3 %)

Значения PIVKA-II при различных типах доброкачественных и злокачественных заболеваний

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показаны значения концентрации PIVKA-II (нг/мл), которые были получены при анализе панели образцов, отобранных у пациентов с доброкачественными заболеваниями печени, иммунными заболеваниями или злокачественными новообразованиями, отличными от ГЦК (всего 397 пациентов; медиана возраста 54 года, 58 % женщин, 39 % пациентов монголоидной расы и 61 % пациентов европеоидной расы).

Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти ^{е)}
A	Доброкачественные заболевания печени ^{л)}	87	13.3/843	50.7 (134)	20.9	17.1-28.0
B	Ревматоидный артрит	38	13.0/51.1	19.5 (6.19)	17.9	16.3-21.8
C	Болезнь Крона	37	11.4/660	38.9 (105)	19.9	17.3-25.8
D	Язвенный колит	30	3.5/71.3	21.6 (10.9)	19.5	17.2-23.1

Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти ^{е)}
E	Другие аутоиммунные заболевания ^{м)}	26	12.2/37.6	21.4 (7.38)	18.0	16.6-26.4
F	Рак легкого	24	11.3/176	28.5 (32.8)	19.7	16.3-26.1
G	Рак молочной железы	27	15.0/266	33.1 (47.8)	21.3	18.7-27.2
H	Рак почки	10	13.9/4015	492 (1257)	24.1	-
I	Холангиокарцинома ^{н)}	27	14.5/22463	2313 (5619)	143	42.6-834
J	Рак поджелудочной железы ^{н)}	10	17.6/3034	674 (966)	211	-
K	Другие виды рака желудочно-кишечного тракта ^{о)}	55	12.8/2342	72.1 (314)	19.9	17.5-29.4
L	Рак органов репродуктивной системы женщин ^{р)}	26	14.7/3186	151 (619)	21.4	18.8-39.2

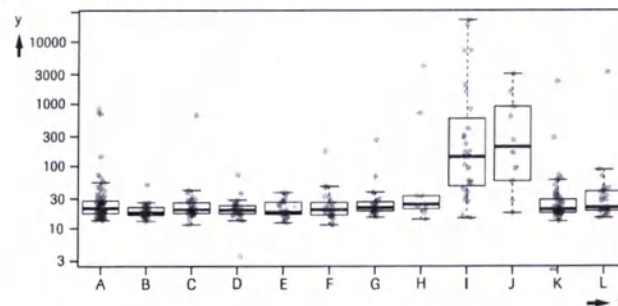
л) Поликистоз печени, простые кисты, фокальная нодулярная гиперплазия, гемангиома, гепатоцеллюлярная аденома, нецирротическая алкогольная болезнь печени

м) Системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит

н) Из 8 пациентов с холангиокарциномой или раком поджелудочной железы с концентрацией PIVKA-II > 1000 нг/мл у 5 пациентов имелись признаки холестатического заболевания (например, холестаза, холангита, желтухи, обструкции желчевыводящих путей) в момент отбора крови. Для остальных 3 пациентов не было получено подробной информации.

о) Колоректальный рак, рак желудка и пищевода

р) Рак яичников, эндометрия и шейки матки



y → PIVKA-II (нг/мл)

Сравнение клинических характеристик

Клинические характеристики теста Elecsys PIVKA-II при его использовании для дифференциальной диагностики ГЦК (n = 168) и заболеваний, использовавшихся в качестве контроля (n = 208), сравнивали с тестом Fujirebio Lumipulse PIVKA-II методом ROC-анализа: AUC для теста Elecsys PIVKA-II составила 90.8 %, тогда как для теста Fujirebio Lumipulse PIVKA-II — 89.4 %.

Необходимо принять во внимание:

- В диагностических целях результаты теста необходимо использовать совместно с другими клиническими данными, например симптомами, результатами других тестов, клиническими наблюдениями и т. д.
- Уровни PIVKA-II, независимо от значения, не следует интерпретировать как абсолютный индикатор наличия или отсутствия злокачественного заболевания. У пациентов с подозрением на злокачественное заболевание или с выявленным злокачественным заболеванием необходимо также использовать другие тесты и методы, позволяющие установить диагноз и выбрать подходящую тактику ведения пациента.
- Концентрация PIVKA-II в конкретном образце, определенная с помощью тестов разных производителей, может отличаться в связи с различиями в методах тестирования, калибровке и специфичности реагентов.

Следующие факторы могут влиять на уровень PIVKA-II

- Препараты, содержащие витамин К, могут привести к снижению значений PIVKA-II.
- Антагонисты витамина К и состояния, вызывающие дефицит витамина К (например, обструкция желчевыводящих путей или холестаза), могут привести к повышению значений PIVKA-II. Тест Elecsys PIVKA-II нельзя использовать для анализа образцов, которые были отобраны у пациентов, получающих антагонисты витамина К (варфарин и др.).
- Повышенные концентрации PIVKA-II наблюдались у пациентов с нарушением функции почек.²⁷ Уровень креатинина в сыворотке крови должен учитываться в случаях высокого уровня PIVKA-II, который не соответствует клиническим данным и результатам диагностического обследования пациента.

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:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	7.15	0.161	2.20	0.398	5.60
Сыворотка крови человека 2	18.2	0.302	1.70	0.904	5.00
Сыворотка крови человека 3	25.3	0.644	2.50	1.45	5.70
Сыворотка крови человека 4	6659	175	2.60	410	6.20
Сыворотка крови человека 5	11800	291	2.50	696	5.90
Сыворотка крови человека 6	10838	269	2.50	652	6.00
PreciControl HCC 1	23.0	0.338	1.50	1.16	5.00
PreciControl HCC 2	348	10.2	2.90	19.1	5.50

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602

Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	7.98	0.165	2.10	0.340	4.30
Сыворотка крови человека 2	19.2	0.309	1.60	0.707	3.70
Сыворотка крови человека 3	26.4	0.499	1.90	1.10	4.20
Сыворотка крови человека 4	6368	142	2.20	267	4.20
Сыворотка крови человека 5	10954	187	1.70	413	3.80
Сыворотка крови человека 6	10114	179	1.80	373	3.70
PreciControl HCC 1	23.6	0.333	1.40	0.816	3.50
PreciControl HCC 2	344	5.19	1.50	11.8	3.40

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys PIVKA-II, [REF] 09014985190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys PIVKA-II, [REF] 08333602190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 134

Регрессия Пассинга — Баблока²⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.09x + 0.087$$

$$y = 1.08x + 2.10$$

$$r = 0.991$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 3.74 до 11078 нг/мл.

Список литературы

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2020, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017;3:1683-1691.
- El-Serafi HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2012;142(6):1264-1273.
- Gonzalez SA and Keefe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236.
- Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatology Research 2015;45:123-127.

Elecsys PIVKA-II

cobas®

- 9 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2017;11: 317-370.
- 10 Simmons O, Fetzter DT, Yokoo T, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169-177.
- 11 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154(6):1706-1718.e1.
- 12 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-Carboxy Prothrombin and alpha-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
- 13 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(1):46-50.
- 14 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. *Dig Dis* 2003;21(4):357-362.
- 15 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:108-112.
- 16 Liebmann HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1984;310:1427-1431.
- 17 Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J. Gastroenterol* 2013;19(3):339-346.
- 18 Bertino G, Arditi AM, Boemi PM, et al. A study about mechanisms of des-gamma-carboxy prothrombin's production in hepatocellular carcinoma. *Panminerva Med* 2008;50(3):221-226.
- 19 Bertino G, Arditi AM, Calvagno GS, et al. Prognostic and diagnostic value of des-gamma-carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010;23(8):498-508.
- 20 Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37(5):1114-1121.
- 21 Bertino G, Neri S, Bruno CM, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2011;102(5):363-371.
- 22 Kim MJ, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013;37(6):1371-1378.
- 23 Yu R, Tan Z, Xiang X, et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer* 2017;17:608.
- 24 Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers, a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomarkers* 2007;3(2):79-87.
- 25 Saitta C, Raffa G, Alibrandi A, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients. *Medicine*, 2017;96:26(e7266).
- 26 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- 27 McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Status in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2013;5(11):4390-4398.
- 28 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.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

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

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 количественного измерения PIVKA-II (белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом-II) в сыворотке и плазме крови человека. Тест используется как вспомогательный метод при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Результаты следует интерпретировать вместе с данными, полученными другими методами, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

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 3,5 нг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 3,5 нг/мл до 30 нг/мл в пределах $\pm 3,00$ нг/мл, а в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 12000 нг/мл в пределах 90-110 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7,5%.

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образца 1 (PIVKA-II Cal 1) и образца 2 (PIVKA-II Cal 2) находится в пределах не более чем 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций нг/мл
20 %	1059-3357
50 %	3968- 7945
80 %	7945-13255

pH

R1 6,4 - 6,6 (при 25 °C)
R2 6,4 - 6,6 (при 25 °C)
M 7,4 $\pm$ 0,05

Плотность

R1 0,913 -1,115 г/см³
R2 0,913 -1,115 г/см³
M 1,01 г/см³ $\pm$ 5% (при 20 °C)

Срок годности

Срок хранения невскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 15 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным

методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 100 тестов.

Продукция компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться 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.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты в кассете 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 – М, объем реагента во флаконе 6,5 мл; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 10,0 мл; флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 10,0 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

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

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм $\pm$ 10% / 37 мм $\pm$ 10% / 105 мм $\pm$ 10%

Толщина стенки: 0,5 мм $\pm$ 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 М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 28мм $\pm$ 0,2 мм

Ширина (всей крышки) 28мм $\pm$ 0,2 мм

Высота (всей крышки) не более 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) 96 мм $\pm$ 10% x 45 мм $\pm$ 10% x 115 мм $\pm$ 10%)

Вес: 128 г $\pm$ 10%

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

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

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
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак СЕ с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Содержимое
4. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
5. Название и адрес производителя
6. Страна производства
7. Только для диагностики *in vitro*
8. СЕ-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
9. Температурный диапазон
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя
18. Предупреждение: Опасность для здоровья
19. Кодовое обозначение опасности: H317
20. Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
21. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
22. Уникальный идентификатор товара

Маркировка кассеты с реагентами

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

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 100 тестов

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16591 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

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 09014985190

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 белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным

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

методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 100 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общенациональными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 100 тестов 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 c502/701/702 и cobas e602/e801).

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 c 501 и cobas e 601).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet PIVKA-II Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16605.

Набор контрольных сывороток для контроля качества определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II (PIVKA-II), в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl HCC Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16604.

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, 09.09.2022 г.

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

09014985500V1.0

Elecsys PIVKA-II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 100 тестов**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Διαγνωστικс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 08 сентября 2022 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер

(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

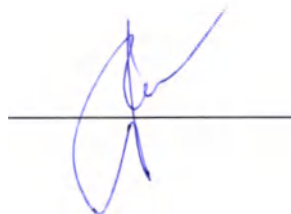
Список литературы

1. Ферлей Д., Серджоматарам И., Эрвик М. (Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M) и др. "GLOBOCAN 2012 v1.0, Заболеваемость раком и смертность в мире: IARC CancerBase № 11" [Интернет]. Доступно по адресу: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Акинимджу Т., Абера С., Ахмед М. (Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M) и др. "Бремя первичного рака печени и основные этиологии с 1990 по 2015 год на глобальном, региональном и национальном уровнях: Результаты Глобального исследования бремени заболеваний 2015 года". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA) Онкология" 2017;3:1683-1691.
3. Эль-Серак Х.Б. (El-Seraq HB). "Эпидемиология вирусного гепатита и гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гастроэнтерология" 2012;142(6):1264-1273.
4. Гонзалес С.А. и Киффе Е.Б. (Gonzalez SA, Keeffe EB). "Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы: Роль опухолевых маркеров и биопсии печени". Журнал "Клинические заболевания печени" 2011;15:297-306.
5. Лловет Д.М., Зукман-Росси Д., Пикарски Е. (Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E) и др. "Гепатоклеточная карцинома". Журнал "Природа. Обзоры праймеров заболеваний" 2016;14:2:16018.
6. Хаймбах Д.К., Кулик Л.М., Финн Р.С. (Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS) и др. "Руководства AASLD для лечения гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гепатология" 2018;67(1):358-80.
7. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL). "Рекомендации по клинической практике: лечение гепатоцеллюлярной карциномы". "Журнал гепатологии" 2018;69(1):182-236.
8. Кокудо Н., Хасагава К., Акахан М. (Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M) и др. "Руководящие принципы клинической практики на основе фактических данных для гепатоцеллюлярной карциномы: Японское общество гепатологии" 2013 обновлено (3-е JSH-HCC Руководящие принципы). Журнал "Исследование гепатологии" 2015;45:123-127.
9. Омата М., Ченг А.Л., Кокудо Н. (Omata M, Cheng AL, Kokudo N) и др. "Руководящие принципы азиатско-тихоокеанской клинической практики по лечению гепатоцеллюлярной карциномы": 2017 обновлено. Журнал "Международная гепатология" 2017;11:317-370.
10. Симмонс О., Фетцер Д. Т., Йоку Т. (Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T) и др. Предикторы адекватного качества ультразвука для наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с циррозом печени. «Пищевая фармакология и терапия» 2017;45:169-177.
11. Царзева К., Оби Д., Рич Н.Е. (Tzartzeva K, Obi J, Rich NE) и др. "Наблюдательная визуализация и альфа-фетопротеин для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом: Мета-анализ". Журнал "Гастроэнтерология" 2018;154(6):1706-1718.e1.
12. Лок А.С., Стерлинг Р.К., Эверхарт Д.Е. (Lok AS, Sterling RK, Everhart JE) и др. "Des-гамма-карбокситротромбин и альфа-фетопротеин как биомаркеры для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гастроэнтерология" 2010;138:493-502.
13. Гупта С., Бент С., Кохлвес Д. (Gupta S, Bent S, Kohlwes J). "Тестовые характеристики альфа-фетопротеина для выявления гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с гепатитом С. Систематический обзор и критический анализ". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2003;139(1):46-50.
14. Чен Д., Рекен К., Трейбер Д. (Chen J, Röcken C, Treiber G) и др. "Клинические последствия экспрессии альфафетопротеина при аденокарциноме желудка". Журнал "Болезни и наука о пищеварительном тракте" 2003;4:357-362.
15. Даниел Б., Бенсивенга А., Мегна А.С. (Daniele B, Bencivenga A, Megna AS) и др. "Альфа-фетопротеин и ультрасонографический скрининг на гепатоцеллюлярную карциному". Журнал "Гастроэнтерология" 2004;127:108-112.
16. Либманн Х.А., Фьюри Б.К., Тонг М.Д. (Liebmann HA, Furie BC, Tong MJ) и др. "Des-гамма-карбокситротромбин как сывороточный маркер первичной гепатоцеллюлярной карциномы". "Журнал Новой Англии о медицине" 1984;310:1427-1431.
17. Чой Д.И., Джанг С.В., Ким Х.И. (Choi JY, Jung SW, Kim HY) и др. "Диагностическая значимость AFP-L3 и PIVKA-II при гепатоцеллюлярной карциноме в зависимости от общего АФП". "Всемирный журнал гастроэнтерологии" 2013;19(3):339-346.

18. Бертино Д., Ардири А.М., Боэми П.М. (Bertino G, Ardiri AM, Boemi PM) и др. "Исследование механизмов выработки des-гамма-карбокси протромбина при гепатоцеллюлярной карциноме". Журнал "Панминерва Медика" (Panminerva Med) 2008;50(3):221-226.
19. Бертино Д., Ардири А.М., Калваньо Д.С. (Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS) и др. "Прогностическое и диагностическое значение des-γ-карбокси протромбина при раке печени". Журнал "Новости и перспективы лекарственных препаратов" 2010;23(8):498-508.
20. Марреро Д.А., Су Д.Л., Вей В. (Marrero JA, Su GL, Wei W) и др. "Des-гамма-карбокси протромбин может дифференцировать гепатоцеллюлярную карциному от незлокачественного хронического заболевания печени у американских пациентов". Журнал "Гепатология" 2003;37(8):1114-1121.
21. Бертино Д., Нери С., Бруно К.М. (Bertino G, Neri S, Bruno CM) и др. "Диагностическое и прогностическое значение комплексов альфа-фетопroteина, des-γ-карбокси протромбина и иммуноглобулина М антигена плоскоклеточной карциномы при гепатоцеллюлярной карциноме". Журнал "Панминерва Медика" (Panminerva Med) 2011;102(5):363-371.
22. Ким М.Д., Хук К., Квон Д. (Kim MJ, Huuck C, Kwon D) и др. "Белок, индуцируемый антагонистом витамина К-II (PIVKA-II), является надежным прогностическим фактором при небольшой гепатоцеллюлярной карциноме". "Всемирный хирургический журнал" 2013;37(6):1371-1378.
23. Ю Р., Тан З., Сян К. (Yu R, Tan Z, Xiang X) и др. "Эффективность PIVKA-II в выявлении гепатоцеллюлярной карциномы на основе реальных клинических данных". Журнал "БиоМед Централ (BMC) Рак" 2017;17:608.
24. Волк М.Л., Эрнандес Д.К., Су Д.Л. (Volk ML, Hernandez JC, Su GL) и др. "Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы могут ухудшать показатели биомаркеров, сравнение АФП, ДКП и АФП-L3". Журнал "Биомаркеры рака" 2007;3(2):79-87.
25. Саитта К., Раффа Д., Алибранди А. (Saitta C, Raffa G, Alibrandi A) и др. "PIVKA-II является полезным инструментом для диагностики узлов печени, выявленных с помощью ультразвука, у пациентов с циррозом печени". Журнал "Медицина" 2017;96:26(e7266).
26. Лловет Д.М., Брю К., Бруи Д. (Llovet JM, Brú C, Bruix J). "Прогноз гепатоцеллюлярной карциномы: постановочная классификация BCLC". Журнал "Семинары по тромбозу и гемостазу" 1999;19(3):329-338.
27. МакКейб К.М., Адамс М.А., Холден Р.М. (McCabe KM, Adams MA, Holden RM). "Статус витамина К при хронической болезни почек". Журнал "Питательные вещества" 2013;5(11):4390-4398.
28. В. Баблок, Х. Пассинг, Р. Бендер (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.

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

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация

Город Москва

Двадцатого декабря две тысячи двадцать второго года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2022- 5-1027.

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

В.А. Тумина



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

В.А. Тумина





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Handwritten signature/initials in blue ink.

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 09.09.2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

**«Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного
отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови
иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys
PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 300 тестов»**

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

РАЗРАБОТЧИК:

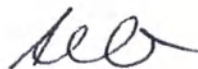
**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 08 September 2022

i.V.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

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

2022

REF			SYSTEM
09015043190	09015043500	300	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
PIVKA	10157

Обратите внимание

Значение PIVKA-II, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. По этой причине в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать метод, используемый для определения PIVKA-II. Показатели PIVKA-II, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной.

Назначение

Иммунотест для количественного измерения PIVKA-II (белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом-II) в сыворотке и плазме крови человека. Тест используется как вспомогательный метод при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Результаты следует интерпретировать вместе с данными, полученными другими методами, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

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

Теоретическое обоснование

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) по распространенности занимает 6-е место в мире среди злокачественных заболеваний, среди первичных раков печени на долю ГЦК приходится более 90 % случаев.^{1,2} В мире ГЦК является 2-й по частоте среди причин смерти от злокачественных заболеваний у мужчин и 6-й — у женщин. Основными факторами риска развития ГЦК являются хронические инфекции, вызванные вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV), о чем свидетельствует сильная корреляция между распространенностью ГЦК и хроническим гепатитом В и С.³ Диагноз ГЦК ставится по типичной картине на томографических изображениях: наличие гиперваскулярного очага в артериальную фазу, а также вымывание контрастного вещества в портальную и отсроченную фазу контрастирования. При отсутствии типичной томографической картины рекомендовано проведение биопсии печени.⁴

В большинстве случаев ГЦК развивается в печени, пораженной циррозом,⁵ поэтому пациентам с хроническими заболеваниями печени на поздней стадии показано динамическое наблюдение с использованием ультразвуковых методов диагностики.^{6,7,8,9} Однако учитывая зависимость точности ультразвуковой диагностики от квалификации врача, снижение ее точности у пациентов с избыточным весом и ожирением и недостаточную эффективность метода для выявления ГЦК на ранней стадии,^{10,11} рекомендуется также определение биомаркеров.¹² В качестве маркера первичных опухолей печени чаще всего используется α 1-фетопrotein (AFP). Уровень AFP повышается не только во время канцерогенеза в печени, но и при других злокачественных заболеваниях, таких как рак яичка, рак желудка¹³ или эмбриональный рак.¹⁴ Показано, что у пациентов с ГЦК чувствительность AFP находится в диапазоне 39–65 %, а специфичность — 76–94 %.¹⁵ Расхождение в уровнях чувствительности и специфичности AFP в этих исследованиях, вероятно, обусловлено целым рядом факторов, включая разную этиологию, разные дизайны исследований и пороговые значения. Белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом-II (PIVKA-II, также известный как дез- γ -карбоксипротромбин [DCP]), как и AFP-L3% (фракция α -фетопroteина, способная связываться с агглютинином Lens culinaris [AFP-L3], выражается в % AFP), считаются перспективными биомаркерами, которые могут оказаться полезными при скрининге, диагностике и ведении ГЦК.^{16,17}

PIVKA-II является аномальной формой протромбина, которая циркулирует в крови при ингибировании активности витамин К-зависимой карбоксилазы в печени, что наблюдается при дефиците витамина К или при наличии его антагонистов.^{16,18} По данным нескольких исследований, большинство из которых включало когорты пациентов монголоидной расы, при использовании сывороточного PIVKA-II для диагностики ГЦК чувствительность метода составляла 48–62 %, специфичность — 81–98 %, точность — 59–84 %, ^{19,20,21,22} Согласно последним данным диагностическая эффективность PIVKA-II при дифференциальной диагностике ГЦК и других заболеваний печени превышает таковую AFP. Кроме того, комбинация этих двух маркеров может значительно повысить диагностическую эффективность.²³ В другом исследовании, направленном на сравнение PIVKA-II, AFP и AFP-L3%, было обнаружено значимое превосходство PIVKA-II над другими маркерами при их использовании для дифференциальной диагностики первичного рака печени и цирроза печени (чувствительность 86 %, специфичность 93 %).²⁴ PIVKA-II является независимым предиктором наличия ГЦК и более эффективным по сравнению с AFP диагностическим биомаркером, позволяющим дифференцировать злокачественные и доброкачественные очаги у пациентов с циррозом и подозрительными узлами в печени, выявленными при УЗИ.²⁵

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: с помощью дилуэнта Diluent Universal осуществляется автоматическое предварительное разведение 24 мкл образца в отношении 1:5. Антиген (в 12 мкл предварительно разведенного образца), биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к PIVKA-II, и специфичное к PIVKA-II моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^a, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления покрытых стрептавидином микрочастиц образовавшийся комплекс 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 фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как PIVKA.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-PIVKA-II-Ат-биотин, 1 флакон, 19.7 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к PIVKA-II (кроличье) 1.2 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 6.5;
консервант.
- R2 Анти-PIVKA-II-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 19.7 мл:
Моноклональное антитело к PIVKA-II (кроличье), меченное рутениевым комплексом, 2.0 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 6.5; консервант.

Elecsys PIVKA-II

cobas®

Меры предосторожности и предупреждения

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

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



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.

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 микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	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 K₃-ЭДТА плазма.

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

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1, коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 12 недель при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

(Критерии приемлемости: для сыворотки и плазмы крови: ≤ 30 нг/мл ± 4.5 нг/мл, > 30 нг/мл ± 15 %.)

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 в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 08333637190, CalSet PIVKA-II, для 4 x 1.0 мл
- REF 08333645190, PreciControl HCC, для 4 x 1.0 мл
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов

Общее лабораторное оборудование

Анализатор cobas e

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

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

Elecsys PIVKA-II

cobas®

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно очищенного рекомбинантного дез-γ-карбокситротромбина из клеточной культуры.

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

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

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для проведения контроля качества используйте контрольные материалы PreciControl HCC 1 и 2.

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.

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	≤ 66 мг/дл или ≤ 1129 мкмоль/л
Гемоглобин	≤ 1000 мг/дл или ≤ 0.621 ммоль/л
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 1200 нг/мл

Соединение	Испытанная концентрация
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 7.0 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1.0 г/дл
Альбумин	≤ 7.0 г/дл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 3.0 нг/мл от исходного значения для образцов ≤ 30 нг/мл и ± 10 % от исходного значения для образцов > 30 нг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях PIVKA-II до 145000 нг/мл.

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

Широко используемые действующие вещества фармацевтических препаратов

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация
Ацетилцистеин	553 мкг/мл
Ампициллина натриевая соль	1000 мкг/мл
Аскорбиновая кислота	300 мкг/мл
Циклоспорин	5.00 мкг/мл
Цефокситин	2500 мкг/мл
Гепарин	5000 МЕ/л
Леводопа	20.0 мкг/мл
Метилдопа + 1.5	20.0 мкг/мл
Метронидазол	200 мкг/мл
Фенилбутазон	400 мкг/мл
Доксициклин	50.0 мкг/мл
Ацетилсалициловая кислота	1000 мкг/мл
Рифампицин	60.0 мкг/мл
Ацетаминофен	200 мкг/мл
Ибупрофен	500 мкг/мл
Теofilлин	100 мкг/мл
Итраконазол	50.0 мкг/мл

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

Отдельные лекарственные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
5-FU (Фторурацил)	900 мкг/мл
Доксорубин	165 мкг/мл
Цисплатин	180 мкг/мл
Митомин	25.0 мкг/мл
Эпозин	25 мЕ/л
Метоклопрамид	7.50 мкг/мл
Нейпоген	0.9 мкг/мл
Дексаметазон	20.0 мкг/мл
Сорафениб	800 мкг/мл
SN-38	525 мкг/мл
Пегилированный интерферон-α	0.026 мкг/мл
Витамин К	0.09 мкг/мл

Вещество	Испытанная концентрация
Рибавирин	1200 мкг/мл
Аналог уридинтрифосфата — софосбувир	80.0 мкг/мл
Энтекавир	1.00 мкг/мл
Тенофовир	245 мкг/мл
Ледипасвир	18.0 мкг/мл
Даклатасвир	60.0 мкг/мл

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

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.

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

Пределы и диапазоны измерений

3.5–12000 нг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 3.5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 12000 нг/мл.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы ≤ 3.0 нг/мл

Предел обнаружения ≤ 3.5 нг/мл

Предел количественного определения ≤ 4.5 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 самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Линейность

Тест Elecsys PIVKA-II линеен в диапазоне измерений от 3.5 до 12000 нг/мл. Образцы были приготовлены в соответствии с протоколом EP6-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) путем разведения 3 образцов сыворотки крови и 3 образцов плазмы крови с помощью дилуэнта Diluent Universal в несколько этапов, начиная с > 12000 нг/мл и уменьшая концентрацию до предела обнаружения.

Разведение

Образцы с концентрациями PIVKA-II выше диапазона измерений можно развести дилуэнт Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализатором, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 1200 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Ожидаемые значения

При анализе образцов сыворотки крови, отобранных у 811 клинически здоровых взрослых добровольцев (431 мужчина, 380 женщин, из них 803 — представители европеоидной расы) в возрасте 20–79 лет (средний возраст — 47.05 года), были получены следующие значения концентрации PIVKA-II (нг/мл):

	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана (95 % ДИ ^{b)})	95-й перцентиль (95 % ДИ)
Все (n = 811)	8.40/131	19.7 (6.38)	18.7 (18.4; 19.0)	28.4 (26.9; 29.4)
Женщины (n = 380)	8.40/54.4	19.2 (5.32)	18.1 (17.7; 18.7)	27.8 (26.7; 31.1)
Мужчины (n = 431)	11.2/131	20.3 (7.15)	19.0 (18.7; 19.6)	28.6 (26.7; 30.0)

b) ДИ = доверительный интервал

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

Когорта для оценки клинических характеристик PIVKA-II

Было проведено клиническое исследование с участием 376 пациентов с заболеваниями печени. Из этих 376 пациентов у 168 была диагностирована ГЦК, а у 208 — заболевания печени, отличные от ГЦК (контроль).

	Медиана возраста	Пол (% мужчин)	Расовая принадлежность				
			Монголоидная раса (%)	Европеоидная раса (%)	Негроидная раса (%)	Другая (%)	Данные отсутствуют (%)
Контроль (n = 208)	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
ГЦК (n = 168)	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

Диапазон концентраций PIVKA-II у пациентов с ГЦК в сравнении с группой контроля

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показан диапазон концентраций PIVKA-II в образцах, отобранных у пациентов с ГЦК на разных стадиях заболевания, определяемых в соответствии с Барселонской системой стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC),²⁶ в сравнении с группой контроля. У 168 пациентов с диагнозом ГЦК концентрация PIVKA-II повышалась при прогрессировании заболевания. Все концентрации указаны в нг/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Стадия заболевания	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й перцентиль ^{c)}
Контроль ^{d)}	208	9.92/465	31.7 (53.9)	19.4	16.8-23.6
Ранняя (Стадия 0 + - A)	77	9.39/14233	783 (2493)	63	32.3-329
Стадия 0 по BCLC	10	14.4/44	27.5 (9.14)	28.1	-
Стадия A по BCLC	67	9.39/14233	895 (2657)	111	36.5-460

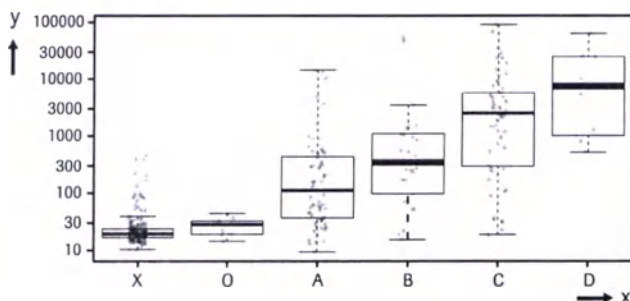
Elecsys PIVKA-II

cobas®

Стадия заболевания	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти-ли ^{с)}
Поздняя (стадии В, С и D)	91	15.3/89918	7468 (15840)	1486	252-5056
Стадия В по BCLC	26	15.3/53067	4378 (13319)	357	96.4-1094
Стадия С по BCLC	57	18.7/89918	7636 (15858)	2508	295-5672
Стадия D по BCLC	8	520/62941	16309 (21339)	7785	-

с) Не рассчитываются, если объем выборки составляет 20 или менее

д) На графике ниже эта группа обозначена знаком «X»



x ---> X: контроль; O: стадия 0; A: стадия A; B: стадия B; C: стадия C; D: стадия D

y ---> PIVKA-II (нг/мл)

Концентрация PIVKA-II и этиология заболевания

Концентрация PIVKA-II в зависимости от этиологии заболевания в двух группах пациентов (контрольная, от 1-A до 1-F, и ГЦК, от 2-A до 2-F) представлена в следующей таблице и на диаграмме.

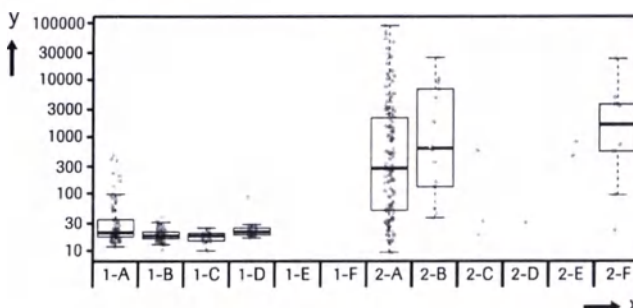
Индекс	Этиология ^{е)}	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти-ли ^{с)}
1-A	Цирроз	79	11.7/465	50.6 (83.9)	20.7	17.4-35.7
1-B	Гепатит В	72	10.3/39	19.4 (5.26)	18.2	16.1-21.3
1-C	Гепатит С	27	9.92/24.9	18.0 (3.5)	18.2	14.8-20.4
1-D	НАСГ ^{г)}	30	16.7/86.7	23.8 (12.3)	21.3	18.9-24.9
1-E	АБП ^{г)}	0	-	-	-	-
1-F	Другие	0	-	-	-	-
2-A	Цирроз	139	9.39/89918	4608 (13126)	277	49.7-2177
2-B	Гепатит В	14	37.3/24432	4229 (6831)	625	-
2-C	Гепатит С	3	19/571	208 (315)	32.3	-
2-D	НАСГ ^{г)}	1	-	30.7 (-)	-	-

Индекс	Этиология ^{е)}	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти-ли ^{с)}
2-E	АБП ^{г)}	2	460/807	633 (245)	633	-
2-F	Другие	9	22.3/23205	4240 (7322)	1620	-

е) Все заболевания, кроме цирроза печени, по своей этиологии являются нецирротическими

г) Неалкогольный стеатогепатит

г) Алкогольная болезнь печени



y ---> PIVKA-II (нг/мл)

Клинические характеристики теста Elecsys PIVKA-II при выявлении ГЦК

Чувствительность и специфичность теста Elecsys PIVKA-II при выявлении ГЦК при пороговом значении 28.4 нг/мл (95-й процентиль у клинически здоровых людей), а также результаты ROC-анализа приведены ниже.

	Все ГЦК	Ранняя стадия ГЦК ^{h)}	Поздняя стадия НСС ^{г)}
Чувствительность (95 % ДИ)	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)	77.9 % (67 %, 86.6 %)	94.5 % (87.6 %, 98.2 %)
Специфичность (95 % ДИ)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)
ROC AUC ^{г)}	90.8 %	84.7 %	95.9 %

h) Стадии 0, А по BCLC

г) Стадии В, С, D по BCLC

г) Площадь под кривой

	Цирроз	Гепатит В	Гепатит С	НАСГ	АБП	Другое
Чувствительность (95 % ДИ) ^{к)}	85.6 % (78.7 %, 91 %)	-	-	-	-	-
Специфичность (95 % ДИ) ^{к)}	68.4 % (56.9 %, 78.4 %)	90.3 % (81 %, 96 %)	100 % (87.2 %, 100 %)	93.3 % (77.9 %, 99.2 %)	-	-
ROC AUC ^{г)}	85.6 %	97.3 %		96.4 %		

к) Не рассчитывается, если объем выборки составляет 20 или менее

Elecsys PIVKA-II

cobas®

Пороговые значения теста Elecsys PIVKA-II при определенной чувствительности или специфичности

В следующих таблицах приведены клинические характеристики теста Elecsys PIVKA-II при различных пороговых значениях и определенной чувствительности или специфичности.

Специфичность	Пороговое значение PIVKA-II (нг/мл)	Чувствительность (95 % ДИ)
95 %	86.7	67.9 % (60.2 %, 74.8 %)
90 %	35.9	81 % (74.2 %, 86.6 %)
85 %	28.5	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)
80 %	25.3	88.7 % (82.9 %, 93.1 %)
75 %	23.5	89.9 % (84.3 %, 94 %)
70 %	22.7	90.5 % (85 %, 94.5 %)

Чувствительность	Пороговое значение PIVKA-II (нг/мл)	Специфичность (95 % ДИ)
95 %	18.7	43.3 % (36.4 %, 50.3 %)
90 %	23.1	72.1 % (65.5 %, 78.1 %)
85 %	31.2	87.5 % (82.2 %, 91.7 %)
80 %	36.5	90.4 % (85.5 %, 94 %)
75 %	51.4	91.8 % (87.2 %, 95.2 %)
70 %	63.1	93.3 % (89 %, 96.3 %)

Значения PIVKA-II при различных типах доброкачественных и злокачественных заболеваний

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показаны значения концентрации PIVKA-II (нг/мл), которые были получены при анализе панели образцов, отобранных у пациентов с доброкачественными заболеваниями печени, иммунными заболеваниями или злокачественными новообразованиями, отличными от ГЦК (всего 397 пациентов; медиана возраста 54 года, 58 % женщин, 39 % пациентов монголоидной расы и 61 % пациентов европеоидной расы).

Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти́ли ^{c)}
A	Доброкачественные заболевания печени ⁱ⁾	87	13.3/843	50.7 (134)	20.9	17.1-28.0
B	Ревматоидный артрит	38	13.0/51.1	19.5 (6.19)	17.9	16.3-21.8
C	Болезнь Крона	37	11.4/660	38.9 (105)	19.9	17.3-25.8
D	Язвенный колит	30	3.5/71.3	21.6 (10.9)	19.5	17.2-23.1
E	Другие аутоиммунные заболевания ^{m)}	26	12.2/37.6	21.4 (7.38)	18.0	16.6-26.4
F	Рак легкого	24	11.3/176	28.5 (32.8)	19.7	16.3-26.1
G	Рак молочной железы	27	15.0/266	33.1 (47.8)	21.3	18.7-27.2

Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение (SD)	Медиана	25-75-й проценти́ли ^{c)}
H	Рак почки	10	13.9/4015	492 (1257)	24.1	-
I	Холангиокарцинома ⁿ⁾	27	14.5/22463	2313 (5619)	143	42.6-834
J	Рак поджелудочной железы ⁿ⁾	10	17.6/3034	674 (966)	211	-
K	Другие виды рака желудочно-кишечного тракта ^{o)}	55	12.8/2342	72.1 (314)	19.9	17.5-29.4
L	Рак органов репродуктивной системы женщин ^{p)}	26	14.7/3186	151 (619)	21.4	18.8-39.2

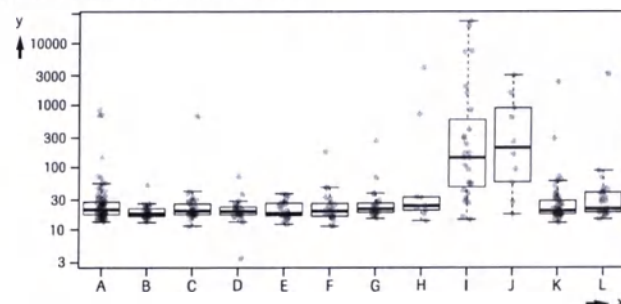
i) Поликистоз печени, простые кисты, фокальная нодулярная гиперплазия, гемангиома, гепатоцеллюлярная аденома, нецирротическая алкогольная болезнь печени

m) Системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит

n) Из 8 пациентов с холангиокарциномой или раком поджелудочной железы с концентрацией PIVKA-II > 1000 нг/мл у 5 пациентов имелись признаки холестатического заболевания (например, холестаза, холангита, желтухи, обструкции желчевыводящих путей) в момент отбора крови. Для остальных 3 пациентов не было получено подробной информации.

o) Колоректальный рак, рак желудка и пищевода

p) Рак яичников, эндометрия и шейки матки



y → PIVKA-II (нг/мл)

Сравнение клинических характеристик

Клинические характеристики теста Elecsys PIVKA-II при его использовании для дифференциальной диагностики ГЦК (n = 168) и заболеваний, использовавшихся в качестве контроля (n = 208), сравнивали с тестом Fujirebio Lumipulse PIVKA-II методом ROC-анализа: AUC для теста Elecsys PIVKA-II составила 90.8 %, тогда как для теста Fujirebio Lumipulse PIVKA-II — 89.4 %.

Необходимо принять во внимание:

- В диагностических целях результаты теста необходимо использовать совместно с другими клиническими данными, например симптомами, результатами других тестов, клиническими наблюдениями и т. д.
- Уровни PIVKA-II, независимо от значения, не следует интерпретировать как абсолютный индикатор наличия или отсутствия злокачественного заболевания. У пациентов с подозрением на злокачественное заболевание или с выявленным злокачественным заболеванием необходимо также использовать другие тесты и методы, позволяющие установить диагноз и выбрать подходящую тактику ведения пациента.

- Концентрация PIVKA-II в конкретном образце, определенная с помощью тестов разных производителей, может отличаться в связи с различиями в методах тестирования, калибровке и специфичности реагентов.

Следующие факторы могут влиять на уровень PIVKA-II

- Препараты, содержащие витамин К, могут привести к снижению значений PIVKA-II.
- Антагонисты витамина К и состояния, вызывающие дефицит витамина К (например, обструкция желчевыводящих путей или холестаза), могут привести к повышению значений PIVKA-II. Тест Elecsys PIVKA-II нельзя использовать для анализа образцов, которые были отобраны у пациентов, получающих антагонисты витамина К (варфарин и др.).
- Повышенные концентрации PIVKA-II наблюдались у пациентов с нарушением функции почек.²⁷ Уровень креатинина в сыворотке крови должен учитываться в случаях высокого уровня PIVKA-II, который не соответствует клиническим данным и результатам диагностического обследования пациента.

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	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	7.42	0.112	1.50	0.511	6.90
Сыворотка крови человека 2	18.5	0.215	1.20	1.19	6.40
Сыворотка крови человека 3	25.9	0.314	1.20	1.57	6.10
Сыворотка крови человека 4	6206	87.2	1.40	316	5.10
Сыворотка крови человека 5	10563	110	1.00	452	4.30
Сыворотка крови человека 6	9880	126	1.30	412	4.20
PreciControl HCC 1	22.5	0.396	1.80	1.33	5.90
PreciControl HCC 2	335	3.77	1.10	18.0	5.40

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys PIVKA-II, [REF] 08333629190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys PIVKA-II, [REF] 08333629190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 134

Регрессия Пассинга — Баблока²⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.03x + 0.131$$

$$r = 0.985$$

$$y = 1.03x + 3.29$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 3.88 до 11530 нг/мл.

б) При сравнении теста Elecsys PIVKA-II, [REF] 09015043190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys PIVKA-II, [REF] 08333629190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 136

Регрессия Пассинга — Баблока²⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.01x + 0.953$$

$$r = 0.994$$

$$y = 0.993x + 2.44$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 3.80 до 11945 нг/мл.

Список литературы

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2020, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- 2 Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017;3:1683-1691.
- 3 El-Serafi HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2012;142(6):1264-1273.
- 4 Gonzalez SA and Keffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 5 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 6 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 7 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236.
- 8 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatology Research 2015;45:123-127.
- 9 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int 2017;11: 317-370.
- 10 Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:169-177.
- 11 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. Gastroenterology 2018; 154(6):1706-1718.e1.
- 12 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-Carboxy Prothrombin and alpha-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2010;138:493-502.
- 13 Gupta S, Bent S, Kohlwe J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 14 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 15 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 16 Liebmman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Eng J Med 1984;310:1427-1431.
- 17 Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. World J. Gastroenterol 2013;19(3):339-346.

Elecsys PIVKA-II

cobas®

- 18 Bertino G, Ardiri AM, Boemi PM, et al. A study about mechanisms of des-gamma-carboxy prothrombin's production in hepatocellular carcinoma. *Panminerva Med* 2008;50(3):221-226.
- 19 Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, et al. Prognostic and diagnostic value of des-γ-carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010;23(8):498-508.
- 20 Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37(5):1114-1121.
- 21 Bertino G, Neri S, Bruno CM, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-γ-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2011;102(5):363-371.
- 22 Kim MJ, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013;37(6):1371-1378.
- 23 Yu R, Tan Z, Xiang X, et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer* 2017;17:608.
- 24 Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers, a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomarkers* 2007;3(2):79-87.
- 25 Saitta C, Raffa G, Alibrandi A, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected livernodules in cirrhotic patients. *Medicine*, 2017;96:26(e7266).
- 26 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- 27 McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Status in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2013;5(11):4390-4398.
- 28 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.

CE 0123



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

+800 5505 6606



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.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

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

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

Показания

Иммунотест для количественного измерения PIVKA-II (белок, индуцированный отсутствием витамина К или его антагонистом-II) в сыворотке и плазме крови человека. Тест используется как вспомогательный метод при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Результаты следует интерпретировать вместе с данными, полученными другими методами, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

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 3,5 нг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 3,5 нг/мл до 30 нг/мл в пределах $\pm 3,00$ нг/мл, а в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 12000 нг/мл в пределах 90-110 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7,5%.

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образца 1 (PIVKA-II Cal 1) и образца 2 (PIVKA-II Cal 2) находится в пределах не более чем 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций
	нг/мл
20 %	1059-3357
50 %	3968- 7945
80 %	7945-13255

pH

R1	6,4 - 6,6 (при 25 °C)
R2	6,4 - 6,6 (при 25 °C)
M	7,4 $\pm$ 0,05

Плотность

R1	0,913 -1,115 г/см ³
R2	0,913 -1,115 г/см ³
M	1,01 г/см ³ $\pm$ 5% (при 20 °C)

Срок годности

Срок хранения невскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 15 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 300 тестов

Продукция компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться 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.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты в кассете готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем реагента во флаконе 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 19,7 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 19,7 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм $\pm$ 10% x 22 мм $\pm$ 10% x 81,65 мм $\pm$ 10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 26 мл $\pm$ 10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм $\pm$ 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 М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 $\pm$ 10%

Ширина (всей крышки) 21,8 $\pm$ 10%

Высота (всей крышки) 28,8 $\pm$ 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) 96 мм $\pm$ 10% x 35 мм $\pm$ 10% x 115 мм $\pm$ 10%.

Вес: 123 г $\pm$ 10%

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

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
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики in vitro
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак СЕ с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

- 1 Наименование
- 2 Каталожный номер
- 3 Содержимое
- 4 Содержимого достаточно для проведения 300 тестов
- 5 Название и адрес производителя
- 6 Страна производства
- 7 Только для диагностики in vitro
- 8 СЕ-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
- 9 Температурный диапазон
- 10 Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
- 11 Номер лота
- 12 Срок годности
- 13 Дата производства
- 14 Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
- 15 QR – код
- 16 Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
- 17 Логотип изготовителя
- 18 Предупреждение: Опасность для здоровья
- 19 Кодовое обозначение опасности: H317
- 20 Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
- 21 Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
- 22 Уникальный идентификатор товара

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Состав
4. ACN (номер теста)
5. Содержимого достаточно для проведения 300 тестов
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Температурный диапазон
9. Только для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Логотип изготовителя

12. Предупреждение: Опасность для здоровья
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 300 тестов

Регистрационное удостоверение № P3N 2022/16591 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

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 09015043190

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.

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

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 300 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 300 тестов 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 e502/701/702 и cobas e602/e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e 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 e303, cobas e402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet PIVKA-II Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16605.

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

Набор контрольных сывороток для контроля качества определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II (PIVKA-II), в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl HCC Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16604.

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, 09.09.2022 г.

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

09015043500V1.0

Elecsys PIVKA-II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения белка, индуцированного отсутствием витамина К-II, (PIVKA-II) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys PIVKA-II cobas e analyzers/PIVKA), вариант исполнения 300 тестов»**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 08 сентября 2022 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)]

2022

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре:
3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdar); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

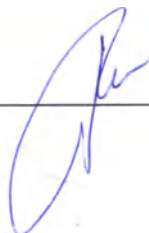
Список литературы

1. Ферлей Д., Серджоматарам И., Эрвик М. (Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M) и др. "GLOBOCAN 2012 v1.0, Заболеваемость раком и смертность в мире: IARC CancerBase № 11" [Интернет]. Доступно по адресу: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Акинимджу Т., Абера С., Ахмед М. (Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M) и др. "Бремя первичного рака печени и основные этиологии с 1990 по 2015 год на глобальном, региональном и национальном уровнях: Результаты Глобального исследования бремени заболеваний 2015 года". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA) Онкология" 2017;3:1683-1691.
3. Эль-Серак Х.Б. (El-Seraq HB). "Эпидемиология вирусного гепатита и гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гастроэнтерология" 2012;142(6):1264-1273.
4. Гонзалес С.А. и Киффе Е.Б. (Gonzalez SA, Keefe EB). "Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы: Роль опухолевых маркеров и биопсии печени". Журнал "Клинические заболевания печени" 2011;15:297-306.
5. Лловет Д.М., Зукман-Росси Д., Пикарски Е. (Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E) и др. "Гепатоклеточная карцинома". Журнал "Природа. Обзоры праймеров заболеваний" 2016;14:2:16018.
6. Хаймбах Д.К., Кулик Л.М., Финн Р.С. (Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS) и др. "Руководства AASLD для лечения гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гепатология" 2018;67(1):358-80.
7. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL). "Рекомендации по клинической практике: лечение гепатоцеллюлярной карциномы". "Журнал гепатологии" 2018;69(1):182-236.
8. Кокудо Н., Хасагава К., Акахан М. (Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M) и др. "Руководящие принципы клинической практики на основе фактических данных для гепатоцеллюлярной карциномы: Японское общество гепатологии" 2013 обновлено (3-е JSH-HCC Руководящие принципы). Журнал "Исследование гепатологии" 2015;45:123-127.
9. Омата М., Ченг А.Л., Кокудо Н. (Omata M, Cheng AL, Kokudo N) и др. "Руководящие принципы азиатско-тихоокеанской клинической практики по лечению гепатоцеллюлярной карциномы": 2017 обновлено. Журнал "Международная гепатология" 2017;11:317-370.
10. Симмонс О., Фетцер Д. Т., Йоку Т. (Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T) и др. Предикторы адекватного качества ультразвука для наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с циррозом печени. «Пищевая фармакология и терапия» 2017;45:169-177.
11. Царзева К., Оби Д., Рич Н.Е. (Tzartzeva K, Obi J, Rich NE) и др. "Наблюдательная визуализация и альфа-фетопротеин для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом: Мета-анализ". Журнал "Гастроэнтерология" 2018;154(6):1706-1718.e1.
12. Лок А.С., Стерлинг Р.К., Эверхарт Д.Е. (Lok AS, Sterling RK, Everhart JE) и др. "Des-гамма-карбокситротромбин и альфа-фетопротеин как биомаркеры для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гастроэнтерология" 2010;138:493-502.
13. Гупта С., Бенг С., Кохлвес Д. (Gupta S, Bent S, Kohlwes J). "Тестовые характеристики альфа-фетопротеина для выявления гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с гепатитом С. Систематический обзор и критический анализ". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2003;139(1):46-50.
14. Чен Д., Рекен К., Трейбер Д. (Chen J, Röcken C, Treiber G) и др. "Клинические последствия экспрессии альфафетопротеина при аденокарциноме желудка". Журнал "Болезни и наука о пищеварительном тракте" 2003;4:357-362.
15. Даниел Б., Бенсивенга А., Мегна А.С. (Daniele B, Bencivenga A, Megna AS) и др. "Альфа-фетопротеин и ультрасонографический скрининг на гепатоцеллюлярную карциному". Журнал "Гастроэнтерология" 2004;127:108-112.
16. Либманн Х.А., Фьюри Б.К., Тонг М.Д. (Liebmann HA, Furie BC, Tong MJ) и др. "Des-гамма-карбокситротромбин как сывороточный маркер первичной гепатоцеллюлярной карциномы". "Журнал Новой Англии о медицине" 1984;310:1427-1431.
17. Чой Д.И., Джанг С.В., Ким Х.И. (Choi JY, Jung SW, Kim HY) и др. "Диагностическая значимость AFP-L3 и PIVKA-II при гепатоцеллюлярной карциноме в зависимости от общего АФП". "Всемирный журнал гастроэнтерологии" 2013;19(3):339-346.

18. Бертино Д., Ардири А.М., Боеми П.М. (Bertino G, Ardiri AM, Boemi PM) и др. "Исследование механизмов выработки des-гамма-карбокси протромбина при гепатоцеллюлярной карциноме". Журнал "Панминерва Медика" (Panminerva Med) 2008;50(3):221-226.
19. Бертино Д., Ардири А.М., Калваньо Д.С. (Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS) и др. "Прогностическое и диагностическое значение des-γ-карбокси протромбина при раке печени". Журнал "Новости и перспективы лекарственных препаратов" 2010;23(8):498-508.
20. Марреро Д.А., Су Д.Л., Вей В. (Marrero JA, Su GL, Wei W) и др. "Des-гамма-карбокси протромбин может дифференцировать гепатоцеллюлярную карциному от незлокачественного хронического заболевания печени у американских пациентов". Журнал "Гепатология" 2003;37(8):1114-1121.
21. Бертино Д., Нери С., Бруно К.М. (Bertino G, Neri S, Bruno CM) и др. "Диагностическое и прогностическое значение комплексов альфа-фетопroteина, des-γ-карбокси протромбина и иммуноглобулина М антигена плоскоклеточной карциномы при гепатоцеллюлярной карциноме". Журнал "Панминерва Медика" (Panminerva Med) 2011;102(5):363-371.
22. Ким М.Д., Хук К., Квон Д. (Kim MJ, Huuck C, Kwon D) и др. "Белок, индуцируемый антагонистом витамина К-II (PIVKA-II), является надежным прогностическим фактором при небольшой гепатоцеллюлярной карциноме". "Всемирный хирургический журнал" 2013;37(6):1371-1378.
23. Ю Р., Тан З., Сян К. (Yu R, Tan Z, Xiang X) и др. "Эффективность PIVKA-II в выявлении гепатоцеллюлярной карциномы на основе реальных клинических данных". Журнал "БиоМед Централ (BMC) Рак" 2017;17:608.
24. Волк М.Л., Эрнандес Д.К., Су Д.Л. (Volk ML, Hernandez JC, Su GL) и др. "Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы могут ухудшать показатели биомаркеров, сравнение АФП, ДКП и АФП-L3". Журнал "Биомаркеры рака" 2007;3(2):79-87.
25. Саитта К., Раффа Д., Алибранди А. (Saitta C, Raffa G, Alibrandi A) и др. "PIVKA-II является полезным инструментом для диагностики узлов печени, выявленных с помощью ультразвука, у пациентов с циррозом печени". Журнал "Медицина" 2017;96:26(e7266).
26. Лловет Д.М., Брю К., Бруи Д. (Llovet JM, Brú C, Bruix J). "Прогноз гепатоцеллюлярной карциномы: постановочная классификация BCLC". Журнал "Семинары по тромбозу и гемостазу" 1999;19(3):329-338.
27. МакКейб К.М., Адамс М.А., Холден Р.М. (McCabe KM, Adams MA, Holden RM). "Статус витамина К при хронической болезни почек". Журнал "Питательные вещества" 2013;5(11):4390-4398.
28. В. Баблок, Х. Пассинг, Р. Бендер (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.

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

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич





Российская Федерация

Город Москва

Девятнадцатого декабря две тысячи двадцать второго года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2022-5-1031.

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

В.А. Тумина



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 19 (девятнадцать) листов.

В.А. Тумина

