



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

1000

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 23. SEP. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

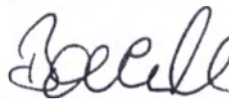
Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротенна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 September 2022
i.V.Christian Bovenkerk
Project Manager Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF		Σ	SYSTEM
09015060190	09015060500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1810

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 134

Обратите внимание

Значение AFP, 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 AFP. Показатели AFP, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня AFP был изменен, то значения AFP, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения α_1 -фетопротейна в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используется как:

- Вспомогательный метод диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- Вспомогательный метод для ведения пациентов с несеминными герминогенными опухолями.
- Один из параметров оценки риска трисомии 21 (синдрома Дауна). Для диагностики хромосомных aberrаций необходимо дополнительное обследование.

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

Теоретическое обоснование

Альфа1-фетопротейн (AFP), альбуминоподобный гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа, образуется в желточном мешке во время внутриутробного развития, в недифференцированных клетках печени и желудочно-кишечном тракте плода.^{1,2}

Опухоли, продуцирующие AFP, — это главным образом несеминные герминогенные опухоли яичка (NSGCT), опухоли желточного мешка яичника и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Кроме того, AFP играет важную роль в оценке риска трисомии 21 во втором триместре беременности наряду с ХГЧ+β-ХГЧ и другими параметрами.³

Рак яичка

Тщательный мониторинг сывороточных онкомаркеров AFP и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) имеет важное значение при ведении пациентов с герминогенными опухолями (GCT), поскольку эти маркеры применяются для диагностики, в качестве прогностических индикаторов, при мониторинге ответа на терапию и раннем выявлении рецидива.⁴ Кроме того, определение ХГЧ и AFP применяется для оценки коэффициента выживаемости пациентов с распространенными NSGCT и рекомендовано Национальной академией клинической биохимии для выбора тактики ведения таких пациентов.⁵

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) часто является результатом заболевания печени на поздней стадии и может развиваться у пациентов с циррозом печени и без него.⁶ AFP долгое время является признанным биомаркером ГЦК и играет важную роль в ее диагностике. Значительно повышенные уровни AFP могут указывать на первичный печеночно-клеточный рак, при котором уровень AFP увеличивается с увеличением размера опухоли.⁷ Диагностика ГЦК в первую очередь

основывается на наличии типичных признаков на изображениях, полученных с помощью методов визуализации с контрастированием, гистопатологической оценке и уровне AFP в сыворотке крови.⁸ Несмотря на то что уровень AFP повышается при гепатоканцерогенезе, он также может повышаться при других опухолях, таких как рак яичка, эмбриональный рак или рак желудка.^{9,10} Чувствительность AFP у пациентов с ГЦК составляет от 39 до 65 %, специфичность — от 76 до 94 %.¹¹ Расхождение в уровнях чувствительности и специфичности AFP в этих исследованиях, вероятно, обусловлено целым рядом факторов, включая разную этиологию, разные дизайны исследований и пороговые значения. Поскольку уровни AFP также могут повышаться в процессе регенерации печени, умеренно повышенные значения обнаруживаются при алкогольном циррозе печени и остром вирусном гепатите.¹² Наблюдение за пациентами с риском развития ГЦК с помощью УЗИ органов брюшной полости в сочетании с контролем уровня AFP рекомендуется несколькими руководствами по клинической практике.^{13,14,15}

Трисомия 21

Измерение уровня AFP также применяется при оценке риска трисомии 21 (синдрома Дауна) во втором триместре беременности наряду с ХГЧ+β-ХГЧ и другими параметрами, такими как точный гестационный возраст и масса тела матери.³ При наличии трисомии 21 у плода концентрация AFP в материнской сыворотке крови снижается, а концентрация ХГЧ+β-ХГЧ в материнской сыворотке крови примерно в два раза выше медианы нормальных значений.¹⁶ Риск трисомии 21 во втором триместре беременности можно рассчитать с помощью соответствующего программного обеспечения (см. раздел «Необходимые материалы (не входят в набор)») с использованием алгоритма, описанного Cuckle и др.,¹⁷ и соответствующих специфичных для теста параметров.^{18,19,20,21,22}

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 10 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к AFP, и специфичное к AFP моноклональное антитело, меченное рутением комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как AFP.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-AFP-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 10 мл:
Биотинилированные моноклональные антитела к AFP (мышинные) 4.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

R2 Анти-AFP-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 10 мл:

Моноклональные антитела к AFP (мышинные), меченные рутениевым комплексом, 12.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; 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.

H412 Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

Меры предосторожности:

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

P273 Не допускать попадания в окружающую среду.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

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

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

Меры предосторожности при утилизации:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на анализаторах cobas e 411 и cobas e 601	8 недель
на анализаторе cobas e 602	4 недели

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

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

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Пригодность образцов плазмы крови для оценки риска трисомии 21 не оценивалась.

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 азиды.

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] 09227261190, AFP CalSet II, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, для 4 x 3.0 мл или [REF] 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
- [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилюент для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор cobas e
- Для расчета риска трисомии 21:
 - Соответствующее программное обеспечение, например [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 или более поздняя версия), однопользовательская лицензия
 - [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 или более поздняя версия), многопользовательская лицензия
- [REF] 03271749190, Elecsys HCG+β, 100 тестов
- [REF] 03302652190, HCG+β CalSet, для 4 x 1 мл
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:
 - [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент

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

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

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

Дополнительный материал для всех анализаторов:

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

Анализ

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

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

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

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно стандартного образца 1-го международного стандартного препарата ВОЗ 72/225.

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:

- каждый месяц (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 контроля качества используйте контрольные материалы PreciControl Tumor Marker или PreciControl Universal.

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 и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Полученные значения должны попадать в установленные пределы. 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 МЕ/мл, нг/мл, кМЕ/л или дополнительно в МЕ/л на анализаторах **cobas e 601** и **cobas e 602**.

$$\begin{aligned}\text{Кэффициенты пересчета:} \quad & \text{МЕ/мл} \times 1.21 = \text{нг/мл} \\ & \text{нг/мл} \times 0.83 = \text{МЕ/мл}\end{aligned}$$

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 1.37 ммоль/л или ≤ 2200 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1500 МЕ/мл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 0.4 МЕ/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 4 МЕ/мл и в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов с концентрацией > 4 МЕ/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях AFP до 1 млн МЕ/мл (1.21 млн нг/мл).

In vitro были протестированы 26 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

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

0.75–1000 МЕ/мл или 0.908–1210 нг/мл (определяется по пределу измерения холостой пробы и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0.75 МЕ/мл или < 0.908 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1000 МЕ/мл или > 1210 нг/мл (или до 50000 МЕ/мл или 60500 нг/мл для образцов с 50-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Elecsys AFP

cobas®

Предел измерения холостой пробы = 0.75 МЕ/мл (0.91 нг/мл)

Предел обнаружения = 1.5 МЕ/мл (1.82 нг/мл)

Предел количественного определения = 2.25 МЕ/мл (2.72 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 $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

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

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

Разведение

Образцы с концентрациями AFP выше диапазона измерений можно развести дилуэтом Diluent Universal 2. Рекомендованное соотношение для разведения 1:50 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 18 МЕ/мл (> 21.8 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

Результаты следующих исследований, проведенных с использованием теста Elecsys AFP, приведены ниже:

а) Многоцентровое исследование «Анализатор Elecsys 2010» по состоянию на сентябрь 1997 года и исследование диапазона референсных значений в Германии и Франции, данные которого оценивали в сентябре 1998 года.

В образцах сыворотки крови, отобранных у 646 здоровых участников исследования, наблюдались следующие уровни AFP:

≤ 5.8 МЕ/мл или ≤ 7.0 нг/мл для 95 % полученных результатов.

Медианы AFP для полных недель беременности (срок беременности определяется как количество полных недель беременности с даты начала последней менструации):

Недели	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
МЕ/мл	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
нг/мл	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

б) Многоцентровое исследование для определения референсных значений в материнской сыворотке крови, используемых для оценки риска трисомии 21 (исследование № BO1P019).

Оценивали показатели в образцах сыворотки крови, отобранных в общей сложности у 1753 беременных женщин (соответствующие недели беременности с 14 по 18).

Измерения с использованием тестов Elecsys HCG+β и Elecsys AFP проводили в 5 клинических центрах в Бельгии, Франции и Германии.

Для каждого образца указывали гестационный возраст в днях, определяемый при ультразвуковом обследовании. На основе логарифмического линейного регрессионного анализа всех 1753 значений AFP в зависимости от гестационного возраста рассчитывали следующие значения медианы для середины соответствующих недель (например, неделя 14 + 3 дня):

Недели	14	15	16	17	18
МЕ/мл	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
нг/мл	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Примечание: для пренатального тестирования значения медианы рекомендуется пересматривать периодически (каждые 1–3 года) и при изменении методов.

Применимость референсных значений для образцов плазмы крови не была подтверждена.

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

Тест Elecsys AFP в качестве вспомогательного метода диагностики ГЦК

Проспективное многоцентровое исследование (исследования Roche № RD002542 и RD002543) для оценки клинических характеристик теста Elecsys AFP, используемого в качестве вспомогательного метода диагностики ГЦК, включало 376 пациентов с заболеваниями печени, из которых у 168 пациентов наблюдалась ГЦК, а у 208 пациентов наблюдались заболевания печени, отличные от ГЦК (контроль).

	Медиана возраста	Пол (% муж- чин)	Расовая принадлежность				
			Монголо- идная ра- са (%)	Европео- идная ра- са (%)	Негроид- ная раса (%)	Другая (%)	Данные отсутству- ют (%)
Контроль- ный мате- риал	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
ГЦК	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

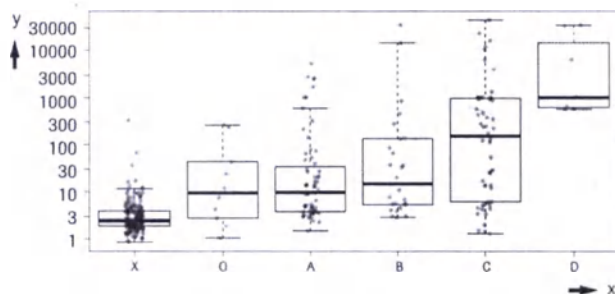
а) Диапазон концентраций AFP у пациентов с ГЦК в сравнении с группой контроля

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показан диапазон концентраций AFP в образцах, полученных у пациентов с ГЦК на стадиях, определяемых в соответствии с Барселонской системой стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC)²³, в сравнении с группой контроля. У 168 пациентов с диагнозом ГЦК концентрация AFP повышалась при прогрессировании заболевания, особенно на поздних стадиях. Все концентрации в таблице приведены в МЕ/мл и (нг/мл), а концентрации на диаграмме — в МЕ/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Стадия заболевания	N	Мин/макс значение	Среднее значение ± SD	Меди- на	25-75-й процентили ^{b)}
Контроль ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Ранняя (Стадия 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Стадия 0 по BCLC	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
Стадия A по BCLC	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Поздняя (стадии B, C и D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Стадия B по BCLC	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Стадия C по BCLC	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
Стадия D по BCLC	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

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

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



х ---> X: контроль; O: стадия 0; A: стадия A; B: стадия B; C: стадия C; D: стадия D
у ---> AFP (МЕ/мл)

б) Концентрация AFP и этиология заболевания

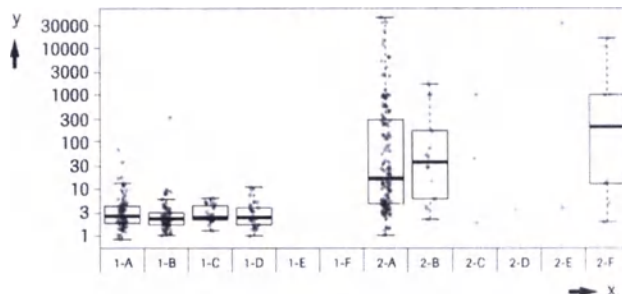
Концентрация AFP в зависимости от этиологии заболевания в двух группах пациентов (контрольная, от 1-A до 1-F, и ГЦК, от 2-A до 2-F) представлена в следующей таблице и на диаграмме. Все концентрации в таблице приведены в МЕ/мл и (нг/мл), а концентрации на диаграмме — в МЕ/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Индекс	Этиология d)	N	Мин/макс	Среднее значение ± SD	Медиана	25-75-й проценти
1-A	Цирроз	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Гепатит В	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Гепатит С	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	НАСГ ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	АБП ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Другие	0	-	-	-	-
2-A	Цирроз	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Гепатит В	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Гепатит С	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	НАСГ	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	АБП	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Другие	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

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

e) Неалкогольный стеатогепатит

f) Алкогольная болезнь печени



у ---> AFP (МЕ/мл)

с) Клинические характеристики теста Elecsys AFP при выявлении ГЦК

Чувствительность и специфичность теста Elecsys AFP при выявлении ГЦК при пороговом значении 165 МЕ/мл (200 нг/мл) и 16.5 МЕ/мл (20 нг/мл), а также результаты, полученные с использованием ROC-анализа, приведены ниже.

		Все ГЦК	Ранняя стадия ГЦК ^{g)}	Поздняя стадия ГЦК ^{h)}
AFP пороговое значение 200 нг/мл	Чувствительность (95 % ДИ) ⁱ⁾	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Специфичность (95 % ДИ)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP пороговое значение 20 нг/мл	Чувствительность (95 % ДИ)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Специфичность (95 % ДИ)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC AUC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Стадии 0, A по BCLC

h) Стадии B, C, D по BCLC

i) Доверительный интервал

j) Площадь под кривой

д) Значения AFP при различных типах доброкачественных и злокачественных заболеваний

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показана концентрация AFP в МЕ/мл и (нг/мл) в 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
A	Доброкачественные заболевания печени ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Ревматоидный артрит	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Болезнь Крона	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Язвенный колит	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Другие аутоиммунные заболевания ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)

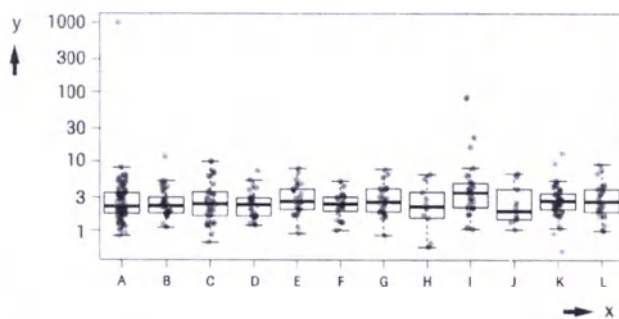
Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение ± (SD)	Медиана	25-75-й проценти
F	Рак легкого	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Рак молочной железы	27	0.85/9.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Рак почки	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Холангиокарцинома	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Рак поджелудочной железы	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Другие виды рака желудочно-кишечного тракта ^{м)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Гинекологический рак ^{п)}	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

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

л) Системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит

м) Колоректальный рак, рак желудка и пищевода

п) Рак яичников, эндометрия и шейки матки



y ----> AFP (нг/мл)

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализатор cobas e 411								
Образец	Среднее значение		Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Коэф. вариации (-CV)	Станд. откл. (SD)		Коэф. вариации (-CV)
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл		МЕ/мл	нг/мл	
HS ^{о)} 1	1.61	1.95	0.097	0.117	6.0	0.131	0.159	8.1
HS 2	2.14	2.59	0.074	0.090	3.5	0.160	0.194	7.5
HS 3	5.29	6.40	0.161	0.195	3.0	0.287	0.347	5.4
HS 4	16.1	19.5	0.441	0.534	2.7	0.864	1.05	5.4
HS 5	160	194	4.18	5.06	2.6	7.83	9.47	4.9
HS 6	460	557	12.2	14.8	2.7	22.3	27.0	4.8
HS 7	943	1141	20.9	25.3	2.2	48.4	58.6	5.1
PC TM ^{р)} 1	7.45	9.01	0.162	0.196	2.2	0.391	0.473	5.2
PC TM2	71.2	86.2	1.98	2.40	2.8	3.86	4.67	5.4
PC U ^{q)} 1	10.4	12.6	0.200	0.242	1.9	0.527	0.638	5.1
PC U 2	51.0	61.7	1.07	1.29	2.1	2.68	3.24	5.3

о) HS = сыворотка крови человека

р) PC TM = PreciControl Tumor Marker (онкологический маркер)

q) PC U = контрольный материал PreciControl Universal

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602								
Образец	Среднее значение		Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Коэф. вариации (-CV)	Станд. откл. (SD)		Коэф. вариации (-CV)
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл		МЕ/мл	нг/мл	
HS ^{о)} 1	2.15	2.60	0.054	0.065	2.5	0.080	0.097	3.7
HS 2	1.72	2.08	0.051	0.062	3.0	0.073	0.088	4.2
HS 3	5.31	6.43	0.145	0.175	2.7	0.185	0.224	3.5
HS 4	16.0	19.4	0.500	0.605	3.1	0.618	0.748	3.9
HS 5	157	190	4.58	5.54	2.9	5.61	6.79	3.6
HS 6	515	623	15.4	18.6	3.0	19.6	23.7	3.8
HS 7	923	1117	29.1	35.2	3.2	36.2	43.8	3.9
PC TM ^{р)} 1	7.50	9.08	0.164	0.198	2.2	0.255	0.309	3.4
PC TM2	70.9	85.8	1.31	1.59	1.9	2.45	2.96	3.5
PC U ^{q)} 1	10.7	12.9	0.254	0.307	2.4	0.406	0.491	3.8
PC U 2	52.2	63.2	1.12	1.36	2.1	1.89	2.29	3.6

Elecsys AFP

cobas®

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys AFP, [REF] 09015086190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys AFP, [REF] 04481798190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (МЕ/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 184

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.965 + 0.100$$

$$y = 0.969x - 0.143$$

$$t = 0.985$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 1.1 до 966 МЕ/мл.

Список литературы

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Arditi A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 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.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alphafetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 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). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 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 *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения α 1-фетопroteина в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используется как:

- Вспомогательный метод диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- Вспомогательный метод для ведения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями.
- Один из параметров оценки риска трисомии 21 (синдрома Дауна).

Для диагностики хромосомных aberrаций необходимо дополнительное обследование.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 МЕ/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 4,0 – 1000 МЕ/мл. в пределах 90 – 110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 9 %

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций (МЕ/мл)
20%	70–250
50%	330–540
80%	640–880

pH

R1	5,8 - 6,2 (25 °C)
R2	5,9 - 6,1 (25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,941 – 1,150 г/см ³
R2	0,941 – 1,150 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C. Срок хранения не вскрытой кассеты – до окончания указанного срока годности (максимально 21 месяц с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопroteина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов.

Продукция Рош, 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 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 мл; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 10 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

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

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

Толщина стенки: 0,5 мм ± 10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки): Не более 19,9 мм

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ± 10% x 45 мм ± 10% x 114 мм ± 10%.

Вес: 140 г ± 10%

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

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

Маркировка

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE 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. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики *in vitro*
11. CE-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P273, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
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, H412

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения α1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов

Регистрационное удостоверение № P3H 2021/15268 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс 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 «Рох Диагностикс Рус» (ООО «Рох Диагностикс 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 09015060190

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» ("Рох Диагностикс ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

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 α1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными

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

государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопroteина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 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 α 1-фетопroteина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (AFP CalSet II cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15292.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

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

09015060500V1.0

Elecsys AFP

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

От имени

[подпись]

Кристиан Бовенкерк

(Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс 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. Такета К. (Taketa K). "Альфа-фетопротеин в 1990-х годах". В: Селл С.С. (Sell SS). "Серологические маркеры рака". Изд-во "Хумана Пресс" (Humana Press) 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
2. Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т. (Terentiev AA., Moldogazieva NT). "Альфа-фетопротеин: возрождение". Журнал "Биология опухолей" 2013;34:2075-2091.
3. Волд Н.Д., Кеннард А., Дензем Д.В. (Wald NJ, Kennard A, Densem JW) и др. "Дородовой скрининг материнской сыворотки на синдром Дауна: результаты демонстрационного проекта". "Британский медицинский журнал" (BMJ) 1992;305:391-394.
4. Клепп О. (Klepp O). "Опухолевые сывороточные маркеры в тестикулярных и экстрагонадных злокачественных новообразованиях зародышевых клеток". "Скандинавский журнал клинических лабораторных исследований" Прил. 1991;206:28-41.
5. Стурджен К.М., Даффи М.Д., Стенман У.Х. (Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UN) и др. "Руководящие принципы Национальной академии клинической биохимической лабораторной практической медицины для использования опухолевых маркеров в тестикулярном, простатическом, колоректальном раке, раке молочной железы и яичников". Журнал "Клиническая химия" 2008;54:12:e11-e79.
6. 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.
7. Торо А., Ардири А., Маннино М. (Toro A, Ardiri A, Mannino M) и др. "Влияние до- и послеоперационного уровня альфа-фетопротеина и размера опухоли на выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, удаляемой с помощью резекции, трансартериальной химиоэмболизации или радиочастотной абляции: ретроспективное исследование". Журнал "БиоМед Централ" (BMC). Хирургия" 2014;14:40.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Стюарт К.Е., Ананд А.Д., Дженкинс Р.Л. (Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL). "Гепатоцеллюлярная карцинома в США. Прогностические особенности, результат лечения и выживание". Журнал "Рак" 1996;77,11:2217-2222.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Шлебуш Х. (Schlebusch H). "Пренатальный скрининг на синдром Дауна". В: Томас Л. (Thomas L) (ред.). "Клиническая лабораторная диагностика", Изд-во "ТиЭйч-букс" (TH-Books), Франкфурт, 1-е английское издание 1998:1124-1125.
17. Кукл Х.С., Волд Н.Д., Томпсон С.Д. (Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG). "Оценка рисков беременности женщин, связанных с синдромом Дауна, с учетом ее возраста и уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови". "Британский журнал акушерства и гинекологии" 1987;94:387-402.
18. Рейнольдс Т.М., Пенни М.Д. (Reynolds TM, Penney MD). "Математическая основа многопараметрового скрининга рисков: со специальной ссылкой на скрининг беременности на синдром Дауна". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1989;26:452-458.
19. Кукл Х.С., Волд Н.Д., Нанчahal К. (Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K) и др. "Повтор тестирования альфа-фетопротеина в материнской сыворотке в дородовых скрининговых программах на синдром Дауна". "Британский журнал акушерства и гинекологии" 1989;96:52-60.
20. Данстэн Ф.Д.Д., Грей Д.К., Никс А.Б.Д. (Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ) и др. "Обнаружение показателей и ложноположительных показателей скрининга на синдром Дауна: Как точно они могут быть оценены, и какие факторы влияют на их значение?" Журнал "Статистическая медицина" 1997;16:1481-1495.
21. Лэмсон С.Х., Хук Б. (Lamson SH, Hook B). "Сравнение математических моделей зависимости возраста матери и показателя синдрома Дауна". Журнал "Генетика человека" Том 1981;59:232-234.
22. Кукл Х.С. (Cuckle HS). "Улучшенные параметры в оценке риска скрининга синдрома Дауна". Журнал "Пренатальная диагностика" 1995;15:1057-1065.
23. 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.
24. 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

Восемнадцатого января две тысячи двадцать третьего 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/77-2023- 5-247.

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

В.А. Тумина

Тумина



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 17 (семнадцать) листов

Тумина

В.А. Тумина





SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

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

Handwritten signature or initials.

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 23. SEP. 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 α 1-фетопротенна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 200 тестов производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

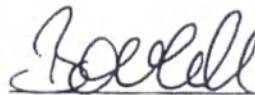
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 September 2022

i.V.



Christian Bovenkerk

Project Manager Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF		Σ	SYSTEM
09015086190	09015086500	200	cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 134

Обратите внимание

Значение AFP, 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 AFP. Показатели AFP, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной.

Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня AFP был изменен, то значения AFP, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения α_1 -фетопротейна в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используется как:

- Вспомогательный метод диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- Вспомогательный метод для ведения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями.
- Один из параметров оценки риска трисомии 21 (синдрома Дауна). Для диагностики хромосомных aberrаций необходимо дополнительное обследование.

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

Теоретическое обоснование

Альфа1-фетопротейн (AFP), альбуминоподобный гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа, образуется в желточном мешке во время внутриутробного развития, в недифференцированных клетках печени и желудочно-кишечном тракте плода.^{1,2}

Опухоли, продуцирующие AFP, — это главным образом несеминомные герминогенные опухоли яичка (NSGCT), опухоли желточного мешка яичника и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Кроме того, AFP играет важную роль в оценке риска трисомии 21 во втором триместре беременности наряду с ХГЧ+ β -ХГЧ и другими параметрами.³

Рак яичка

Тщательный мониторинг сывороточных онкомаркеров AFP и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) имеет важное значение при ведении пациентов с герминогенными опухолями (ГСТ), поскольку эти маркеры применяются для диагностики, в качестве прогностических индикаторов, при мониторинге ответа на терапию и раннем выявлении рецидива.⁴ Кроме того, определение ХГЧ и AFP применяется для оценки коэффициента выживаемости пациентов с распространенными NSGCT и рекомендовано Национальной академией клинической биохимии для выбора тактики ведения таких пациентов.⁵

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) часто является результатом заболевания печени на поздней стадии и может развиваться у пациентов с циррозом печени и без него.⁶ AFP долгое время является признанным биомаркером ГЦК и играет важную роль в ее диагностике. Значительно повышенные уровни AFP могут указывать на первичный печеночно-клеточный рак, при котором уровень AFP увеличивается с увеличением размера опухоли.⁷ Диагностика ГЦК в первую очередь основывается на наличии типичных признаков на изображениях,

полученных с помощью методов визуализации с контрастированием, гистопатологической оценке и уровне AFP в сыворотке крови.⁸ Несмотря на то что уровень AFP повышается при гепатоканцерогенезе, он также может повышаться при других опухолях, таких как рак яичка, эмбриональный рак или рак желудка.^{9,10} Чувствительность AFP у пациентов с ГЦК составляет от 39 до 65 %, специфичность — от 76 до 94 %.¹¹ Расхождение в уровнях чувствительности и специфичности AFP в этих исследованиях, вероятно, обусловлено целым рядом факторов, включая разную этиологию, разные дизайны исследований и пороговые значения. Поскольку уровни AFP также могут повышаться в процессе регенерации печени, умеренно повышенные значения обнаруживаются при алкогольном циррозе печени и остром вирусном гепатите.¹² Наблюдение за пациентами с риском развития ГЦК с помощью УЗИ органов брюшной полости в сочетании с контролем уровня AFP рекомендуется несколькими руководствами по клинической практике.^{13,14,15}

Трисомия 21

Измерение уровня AFP также применяется при оценке риска трисомии 21 (синдрома Дауна) во втором триместре беременности наряду с ХГЧ+ β -ХГЧ и другими параметрами, такими как точный гестационный возраст и масса тела матери.³ При наличии трисомии 21 у плода концентрация AFP в материнской сыворотке крови снижается, а концентрация ХГЧ+ β -ХГЧ в материнской сыворотке крови примерно в два раза выше медианы нормальных значений.¹⁶ Риск трисомии 21 во втором триместре беременности можно рассчитать с помощью соответствующего программного обеспечения (см. раздел «Необходимые материалы (не входят в набор)» с использованием алгоритма, описанного Suckle и др.,¹⁷ и соответствующих специфичных для теста параметров.^{18,19,20,21,22}

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 10 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к AFP, и специфичное к AFP моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- 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'-биридил)рутение(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как AFP.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 12 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-AFP-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 17 мл:
Биотинилированные моноклональные антитела к AFP (мышинные) 4.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

R2 Анти-AFP-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 17 мл:

Моноклональные антитела к AFP (мышинные), меченные рутениевым комплексом, 12.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; 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.

H412 Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

Меры предосторожности:

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

P273 Не допускать попадания в окружающую среду.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

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

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

Меры предосторожности при утилизации:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните 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	4 недели

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

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

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Пригодность образцов плазмы крови для оценки риска трисомии 21 не оценивалась.

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

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 09227261190, AFP CalSet II, для 4 x 1.0 мл
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, для 4 x 3.0 мл или REF 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилюент для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование

Анализаторы cobas e 601 или cobas e 602

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

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

• [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов

• [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

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

Для расчета риска трисомии 21:

• Соответствующее программное обеспечение, например [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 или более поздняя версия), однопользовательская лицензия

[REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 или более поздняя версия), многопользовательская лицензия

• [REF] 03271749190, Elecsys HCG+β, 100 тестов

• [REF] 03302652190, HCG+β CalSet, для 4 x 1 мл

Анализ

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

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

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

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно стандартного образца 1-го международного стандартного препарата ВОЗ 72/225.

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:

- каждый месяц (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 контроля качества используйте контрольные материалы PreciControl Tumor Marker или PreciControl Universal.

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 МЕ/мл, нг/мл, кМЕ/л или дополнительно в МЕ/л.

Коэффициенты пересчета: МЕ/мл x 1.21 = нг/мл
нг/мл x 0.83 = МЕ/мл

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 1.37 ммоль/л или ≤ 2200 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1500 МЕ/мл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 0.4 МЕ/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 4 МЕ/мл и в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов с концентрацией > 4 МЕ/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях AFP до 1 млн МЕ/мл (1.21 млн нг/мл).

In vitro были протестированы 26 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

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

0.75–1000 МЕ/мл или 0.908–1210 нг/мл (определяется по пределу измерения холостой пробы и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0.75 МЕ/мл или < 0.908 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1000 МЕ/мл или > 1210 нг/мл (или до 50000 МЕ/мл или 60500 нг/мл для образцов с 50-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.75 МЕ/мл (0.91 нг/мл)

Предел обнаружения = 1.5 МЕ/мл (1.82 нг/мл)

Предел количественного определения = 2.25 МЕ/мл (2.72 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 ≥ 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

Elecsys AFP

cobas®

обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

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

Разведение

Образцы с концентрациями AFP выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal 2. Рекомендованное соотношение для разведения 1:50 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 18 МЕ/мл (> 21.8 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

Результаты следующих исследований, проведенных с использованием теста Elecsys AFP, приведены ниже:

а) Многоцентровое исследование «Анализатор Elecsys 2010» по состоянию на сентябрь 1997 года и исследование диапазона референсных значений в Германии и Франции, данные которого оценивали в сентябре 1998 года.

В образцах сыворотки крови, отобранных у 646 здоровых участников исследования, наблюдались следующие уровни AFP:

≤ 5.8 МЕ/мл или ≤ 7.0 нг/мл для 95 % полученных результатов.

Медианы AFP для полных недель беременности (срок беременности определяется как количество полных недель беременности с даты начала последней менструации):

Недели	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
МЕ/мл	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
нг/мл	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

б) Многоцентровое исследование для определения референсных значений в материнской сыворотке крови, используемых для оценки риска трисомии 21 (исследование № BO1P019).

Оценивали показатели в образцах сыворотки крови, отобранных в общей сложности у 1753 беременных женщин (соответствующие недели беременности с 14 по 18).

Измерения с использованием тестов Elecsys HCG+ β и Elecsys AFP проводили в 5 клинических центрах в Бельгии, Франции и Германии.

Для каждого образца указывали гестационный возраст в днях, определяемый при ультразвуковом обследовании. На основе логарифмического линейного регрессионного анализа всех 1753 значений AFP в зависимости от гестационного возраста рассчитывали следующие значения медианы для середины соответствующих недель (например, неделя 14 + 3 дня):

Недели	14	15	16	17	18
МЕ/мл	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
нг/мл	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Примечание: для пренатального тестирования значения медианы рекомендуется пересматривать периодически (каждые 1–3 года) и при изменении методов.

Применимость референсных значений для образцов плазмы крови не была подтверждена.

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

Тест Elecsys AFP в качестве вспомогательного метода диагностики ГЦК

Проспективное многоцентровое исследование (исследования Roche № RD002542 и RD002543) для оценки клинических характеристик теста Elecsys AFP, используемого в качестве вспомогательного метода

диагностики ГЦК, включало 376 пациентов с заболеваниями печени, из которых у 168 пациентов наблюдалась ГЦК, а у 208 пациентов наблюдались заболевания печени, отличные от ГЦК (контроль).

	Медиана возраста	Пол (% мужчин)	Расовая принадлежность				
			Монголо- идная раса (%)	Европео- идная раса (%)	Негроид- ная раса (%)	Другая (%)	Данные отсутству- ют (%)
Контроль- ный мате- риал	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
ГЦК	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

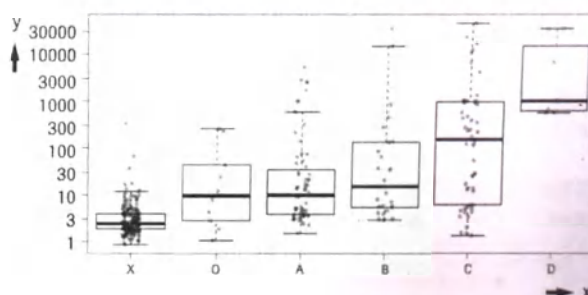
а) Диапазон концентраций AFP у пациентов с ГЦК в сравнении с группой контроля

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показан диапазон концентраций AFP в образцах, полученных у пациентов с ГЦК на стадиях, определяемых в соответствии с Барселонской системой стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC)²³, в сравнении с группой контроля. У 168 пациентов с диагнозом ГЦК концентрация AFP повышалась при прогрессировании заболевания, особенно на поздних стадиях. Все концентрации в таблице приведены в МЕ/мл и (нг/мл), а концентрации на диаграмме — в МЕ/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Стадия заболевания	N	Мин/макс	Среднее значение $\pm$ SD	Меди- на	25-75-й проценти- ли ^{б)}
Контроль ^{с)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33 $\pm$ 23.15 (6.45 $\pm$ 28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Ранняя (Стадия 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252 $\pm$ 799 (305 $\pm$ 966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Стадия 0 по BCLC	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4 $\pm$ 98.9 (70.7 $\pm$ 120)	9.67 (11.7)	-
Стадия A по BCLC	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281 $\pm$ 852 (340 $\pm$ 1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Поздняя (стадии B, C и D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874 $\pm$ 8259 (3478 $\pm$ 9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Стадия B по BCLC	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989 $\pm$ 7301 (2407 $\pm$ 8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Стадия C по BCLC	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313 $\pm$ 7079 (2798 $\pm$ 8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
Стадия D по BCLC	8	557/34531 (674/41782)	9751 $\pm$ 15043 (11799 $\pm$ 18201)	999 (1209)	-

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

с) 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 ---> AFP (МЕ/мл)

б) Концентрация AFP и этиология заболевания

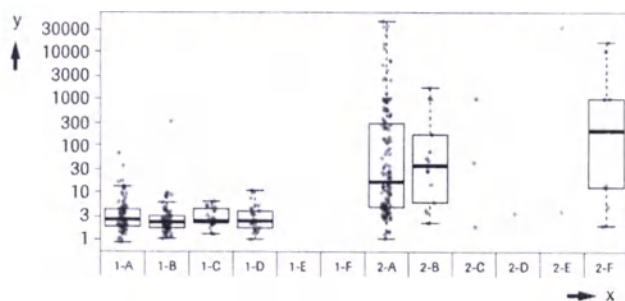
Концентрация AFP в зависимости от этиологии заболевания в двух группах пациентов (контрольная, от 1-A до 1-F, и ГЦК, от 2-A до 2-F) представлена в следующей таблице и на диаграмме. Все концентрации в таблице приведены в МЕ/мл и (нг/мл), а концентрации на диаграмме — в МЕ/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Индекс	Этиология ^{d)}	N	Мин/макс	Среднее значение ± SD	Медиана	25-75-й процентили
1-A	Цирроз	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Гепатит В	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Гепатит С	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	НАСГ ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.96±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	АБП ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Другие	0	-	-	-	-
2-A	Цирроз	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Гепатит В	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Гепатит С	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	НАСГ	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	АБП	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Другие	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

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

e) Неалкогольный стеатогепатит

f) Алкогольная болезнь печени



y ---> AFP (МЕ/мл)

с) Клинические характеристики теста Elecsys AFP при выявлении ГЦК

Чувствительность и специфичность теста Elecsys AFP при выявлении ГЦК при пороговом значении 165 МЕ/мл (200 нг/мл) и 16.5 МЕ/мл (20 нг/мл), а также результаты, полученные с использованием ROC-анализа, приведены ниже.

		Все ГЦК	Ранняя стадия ГЦК ^{g)}	Поздняя стадия ГЦК ^{h)}
AFP пороговое значение 200 нг/мл	Чувствительность (95 % ДИ) ⁱ⁾	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Специфичность (95 % ДИ)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP пороговое значение 20 нг/мл	Чувствительность (95 % ДИ)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Специфичность (95 % ДИ)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC AUC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Стадии 0, A по BCLC

h) Стадии B, C, D по BCLC

i) Доверительный интервал

j) Площадь под кривой

д) Значения AFP при различных типах доброкачественных и злокачественных заболеваний

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показана концентрация AFP в МЕ/мл и (нг/мл) в 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).

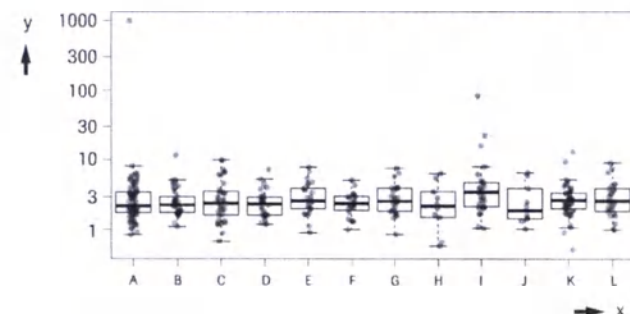
Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение ± (SD)	Медиана	25-75-й процентили
A	Доброкачественные заболевания печени ^{k)}	67	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Ревматоидный артрит	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Болезнь Крона	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Язвенный колит	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Другие аутоиммунные заболевания ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Рак легкого	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Рак молочной железы	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Рак почки	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Холангиокарцинома	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Рак поджелудочной железы	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Другие виды рака желудочно-кишечного тракта ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Гинекологический рак ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

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

l) Системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит

m) Колоректальный рак, рак желудка и пищевода

n) Рак яичников, эндометрия и шейки матки



y ---> AFP (нг/мл)

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602								
Образец	Повторяемость					Внутрилабораторная прецизионность		
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл		МЕ/мл	нг/мл	
HS ^{o)} 1	2.15	2.60	0.054	0.065	2.5	0.080	0.097	3.7
HS 2	1.72	2.08	0.051	0.062	3.0	0.073	0.088	4.2
HS 3	5.31	6.43	0.145	0.175	2.7	0.185	0.224	3.5
HS 4	16.0	19.4	0.500	0.605	3.1	0.618	0.748	3.9
HS 5	157	190	4.58	5.54	2.9	5.61	6.79	3.6
HS 6	515	623	15.4	18.6	3.0	19.6	23.7	3.8
HS 7	923	1117	29.1	35.2	3.2	36.2	43.8	3.9
PC TM ^{p)} 1	7.50	9.08	0.164	0.198	2.2	0.255	0.309	3.4
PC TM2	70.9	85.8	1.31	1.59	1.9	2.45	2.96	3.5
PC U ^{q)} 1	10.7	12.9	0.254	0.307	2.4	0.406	0.491	3.8
PC U 2	52.2	63.2	1.12	1.36	2.1	1.89	2.29	3.6

o) HS = сыворотка крови человека

p) PC TM = PreciControl Tumor Marker (опухольный маркер)

q) PC U = контрольный материал PreciControl Universal

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys AFP, [REF] 09015086190 (анализатор **cobas e 601**; y), с тестом Elecsys AFP, [REF] 04481798190 (анализатор **cobas e 601**; x), были получены следующие корреляции (МЕ/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 184

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.965 + 0.100x$$

$$y = 0.969x - 0.143$$

$$r = 0.985$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 1.1 до 966 МЕ/мл.

Список литературы

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Arditi A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 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.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 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). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.

- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? *Statistics Medicine* 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. *Hum Genet Vol* 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- 24 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):

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

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

© 2021, Roche Diagnostics

0123



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

+800 5505 6606



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

Показания

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используется как:

- Вспомогательный метод диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- Вспомогательный метод для ведения пациентов с несеминовыми герминогенными опухолями.
- Один из параметров оценки риска трисомии 21 (синдрома Дауна).

Для диагностики хромосомных aberrаций необходимо дополнительное обследование.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 МЕ/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 4,0 – 1000 МЕ/мл. в пределах 90 - 110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 9 %

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций (МЕ/мл)
20%	70–250
50%	330–540
80%	640–880

pH

R1	5,8 - 6,2 (25 °C)
R2	5,9 - 6,1 (25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,941 – 1, 150 г/см ³
R2	0,941 – 1, 150 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C. Срок хранения не вскрытой кассеты – до окончания указанного срока годности (максимально 21 месяц с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 200 тестов.

Продукция Рош, 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 готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 200 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 12 мл; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 17 мл; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 17 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

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

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

Толщина стенки: 0,5 мм±10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки): Не более 19,9 мм

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота)): 95 мм ±10% x 46 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 162 г ±10%

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

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

Маркировка

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики in vitro
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE 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. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 200 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики in vitro
11. CE-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P273, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
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

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения α1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 200 тестов

Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15268 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 09015086190

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

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

α 1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 200 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, что Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 200 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 иммунохимических cobas e:

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 α 1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (AFP CalSet II cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15292.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

09015086500V1.0

Elecsys AFP

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 200 тестов**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

От имени

[подпись]

Кристиан Бовенкерк

(Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс 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. Такета К. (Taketa K). "Альфа-фетопротеин в 1990-х годах". В: Селл С.С. (Sell SS). "Серологические маркеры рака". Изд-во "Хумана Пресс" (Humana Press) 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
2. Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т. (Terentiev AA., Moldogazieva NT). "Альфа-фетопротеин: возрождение". Журнал "Биология опухолей" 2013;34:2075-2091.
3. Волд Н.Д., Кеннард А., Дензем Д.В. (Wald NJ, Kennard A, Densem JW) и др. "Дородовой скрининг материнской сыворотки на синдром Дауна: результаты демонстрационного проекта". "Британский медицинский журнал" (BMJ) 1992;305:391-394.
4. Клепп О. (Klepp O). "Опухолевые сывороточные маркеры в тестикулярных и экстрагонадных злокачественных новообразованиях зародышевых клеток". "Скандинавский журнал клинических лабораторных исследований" Прил. 1991;206:28-41.
5. Стурджен К.М., Даффи М.Д., Стенмэн У.Х. (Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UN) и др. "Руководящие принципы Национальной академии клинической биохимической лабораторной практической медицины для использования опухолевых маркеров в тестикулярном, простатическом, колоректальном раке, раке молочной железы и яичников". Журнал "Клиническая химия" 2008;54:12:e11-e79.
6. 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.
7. Торо А., Ардири А., Маннини М. (Toro A, Ardiri A, Mannino M) и др. "Влияние до- и послеоперационного уровня альфа-фетопротеина и размера опухоли на выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, удаляемой с помощью резекции, трансартериальной химиоэмболизации или радиочастотной абляции: ретроспективное исследование". Журнал "БиоМед Централ" (BMC). Хирургия" 2014;14:40.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Стюарт К.Е., Ананд А.Д., Дженкинс Р.Л. (Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL). "Гепатоцеллюлярная карцинома в США. Прогностические особенности, результат лечения и выживание". Журнал "Рак" 1996;77,11:2217-2222.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Шлебуш Х. (Schlebusch H). "Пренатальный скрининг на синдром Дауна". В: Томас Л. (Thomas L) (ред.). "Клиническая лабораторная диагностика", Изд-во "ТиЭйч-букс" (TH-Books), Франкфурт, 1-е английское издание 1998:1124-1125.
17. Кукл Х.С., Волд Н.Д., Томпсон С.Д. (Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG). "Оценка рисков беременности женщин, связанных с синдромом Дауна, с учетом ее возраста и уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови". "Британский журнал акушерства и гинекологии" 1987;94:387-402.
18. Рейнольдс Т.М., Пенни М.Д. (Reynolds TM, Penney MD). "Математическая основа многопараметрового скрининга рисков: со специальной ссылкой на скрининг беременности на синдром Дауна". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1989;26:452-458.
19. Кукл Х.С., Волд Н.Д., Нанчahal К. (Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K) и др. "Повтор тестирования альфа-фетопротеина в материнской сыворотке в дородовых скрининговых программах на синдром Дауна". "Британский журнал акушерства и гинекологии" 1989;96:52-60.
20. Данстэн Ф.Д.Д., Грей Д.К., Никс А.Б.Д. (Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ) и др. "Обнаружение показателей и ложноположительных показателей скрининга на синдром Дауна: Как точно они могут быть оценены, и какие факторы влияют на их значение?" Журнал "Статистическая медицина" 1997;16:1481-1495.
21. Лэмсон С.Х., Хук Б. (Lamson SH, Hook B). "Сравнение математических моделей зависимости возраста матери и показателя синдрома Дауна". Журнал "Генетика человека" Том 1981;59:232-234.
22. Кукл Х.С. (Cuckle HS). "Улучшенные параметры в оценке риска скрининга синдрома Дауна". Журнал "Пренатальная диагностика" 1995;15:1057-1065.
23. 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.
24. 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

Восемнадцатого января две тысячи двадцать третьего 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/77-2023- 5-240.

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

В.А. Тумина



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

В.А. Тумина





SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

11111

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 23. SEP. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротенна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany *

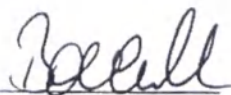
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 September 2022
i.V.



Christian Bovenkerk
Project Manager Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF			SYSTEM
09015124190	09015124500	300	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
AFP	10209

Обратите внимание

Значение AFP, 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 AFP. Показатели AFP, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной.

Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня AFP был изменен, то значения AFP, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения α_1 -фетопротеина в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используется как:

- Вспомогательный метод диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- Вспомогательный метод для ведения пациентов с несеминными герминогенными опухолями.
- Один из параметров оценки риска трисомии 21 (синдрома Дауна). Для диагностики хромосомных aberrаций необходимо дополнительное обследование.

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

Теоретическое обоснование

Альфа-1-фетопrotein (AFP), альбуминоподобный гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа, образуется в желточном мешке во время внутриутробного развития, в недифференцированных клетках печени и желудочно-кишечном тракте плода.^{1,2}

Опухоли, продуцирующие AFP, — это главным образом несеминные герминогенные опухоли яичка (NSGCT), опухоли желточного мешка яичника и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Кроме того, AFP играет важную роль в оценке риска трисомии 21 во втором триместре беременности наряду с ХГЧ+ β -ХГЧ и другими параметрами.³

Рак яичка

Тщательный мониторинг сывороточных онкомаркеров AFP и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) имеет важное значение при ведении пациентов с герминогенными опухолями (GCT), поскольку эти маркеры применяются для диагностики, в качестве прогностических индикаторов, при мониторинге ответа на терапию и раннем выявлении рецидива.⁴ Кроме того, определение ХГЧ и AFP применяется для оценки коэффициента выживаемости пациентов с распространенными NSGCT и рекомендовано Национальной академией клинической биохимии для выбора тактики ведения таких пациентов.⁵

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) часто является результатом заболевания печени на поздней стадии и может развиваться у пациентов с циррозом печени и без него.⁶ AFP долгое время является признанным биомаркером ГЦК и играет важную роль в ее диагностике. Значительно повышенные уровни AFP могут указывать на первичный печеночно-клеточный рак, при котором уровень AFP увеличивается с

увеличением размера опухоли.⁷ Диагностика ГЦК в первую очередь основывается на наличии типичных признаков на изображении, полученных с помощью методов визуализации с контрастированием, гистопатологической оценке и уровне AFP в сыворотке крови.⁸ Несмотря на то что уровень AFP повышается при гепатоканцерогенезе, он также может повышаться при других опухолях, таких как рак яичка, эмбриональный рак или рак желудка.^{9,10} Чувствительность AFP у пациентов с ГЦК составляет от 39 до 65 %, специфичность — от 76 до 94 %.¹¹ Расхождение в уровнях чувствительности и специфичности AFP в этих исследованиях, вероятно, обусловлено целым рядом факторов, включая разную этиологию, разные дизайны исследований и пороговые значения. Поскольку уровни AFP также могут повышаться в процессе регенерации печени, умеренно повышенные значения обнаруживаются при алкогольном циррозе печени и остром вирусном гепатите.¹² Наблюдение за пациентами с риском развития ГЦК с помощью УЗИ органов брюшной полости в сочетании с контролем уровня AFP рекомендуется несколькими руководствами по клинической практике.^{13,14,15}

Трисомия 21

Измерение уровня AFP также применяется при оценке риска трисомии 21 (синдрома Дауна) во втором триместре беременности наряду с ХГЧ+ β -ХГЧ и другими параметрами, такими как точный гестационный возраст и масса тела матери.³ При наличии трисомии 21 у плода концентрация AFP в материнской сыворотке крови снижается, а концентрация ХГЧ+ β -ХГЧ в материнской сыворотке крови примерно в два раза выше медианы нормальных значений.¹⁶ Риск трисомии 21 во втором триместре беременности можно рассчитать с помощью соответствующего программного обеспечения (см. раздел «Необходимые материалы (не входят в набор)») с использованием алгоритма, описанного Какл (Cuckle) и др.,¹⁷ и соответствующих специфичных для теста параметров.^{18,19,20,21,22}

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 6 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к AFP, и специфичное к AFP моноклональное антитело, меченное рутением комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через **cobas link**.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета **cobas e** промаркирована как AFP.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 14.1 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-AFP-Ат-биотин, 1 флакон, 19.7 мл: Биотинилированные моноклональные антитела к AFP (мышинные) 4.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

R2 Анти-AFP-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 19.7 мл:
Моноклональные антитела к AFP (мышинные), меченные
рутениевым комплексом, 12.0 мг/л; фосфатный буфер
100 ммоль/л, pH 6.0; 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. |
| H412 | Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. |

Меры предосторожности:

- | | |
|------|---|
| P261 | Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли. |
| P273 | Не допускать попадания в окружающую среду. |
| 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. |

Утилизация:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:

в нескрытом 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.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность: 5 дня при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Пригодность образцов плазмы крови для оценки риска трисомии 21 не оценивалась.

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] 09227261190, AFP CalSet II, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, для 4 x 3.0 мл или [REF] 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл, или [REF] 08754551190, PreciControl HCC V2, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 мл, дилюент для разведения образца
 - 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

Для расчета риска трисомии 21:

- Соответствующее программное обеспечение, например [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 или более поздняя версия), однопользовательская лицензия
- [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 или более поздняя версия), многопользовательская лицензия
- [REF] 03271749190, HCG+β, 100 тестов
- [REF] 07251025190, Elecsys HCG+β, 300 тестов
- [REF] 03302652190, HCG+β CalSet, для 4 x 1.0 мл

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 стандартного образца 1-го международного стандартного препарата ВОЗ 72/225.

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

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

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленных пределов

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольные материалы PreciControl Tumor Marker или PreciControl Universal или PreciControl HCC V2.

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 **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 МЕ/мл, нг/мл, кМЕ/л или дополнительно в МЕ/л.

$$\begin{aligned}\text{Коэффициенты пересчета:} \quad & \text{МЕ/мл} \times 1.21 = \text{нг/мл} \\ & \text{нг/мл} \times 0.83 = \text{МЕ/мл}\end{aligned}$$

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 1.37 ммоль/л или ≤ 2200 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1500 МЕ/мл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 0.4 МЕ/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 4 МЕ/мл и в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов с концентрацией > 4 МЕ/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях AFP до 1 млн МЕ/мл (1.21 млн нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

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

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация (мг/л)
Доксорубин	75
Циклофосфамид	1000
Цисплатин	225
5-фторурацил	500
Метотрексат	1000
Тамоксифен	50
Митомин	25
Карбоплатин	1000
Этопозид	400
Таксол	5.5

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

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

0.75-1000 МЕ/мл или 0.908-1210 нг/мл (определяется по пределу измерения холостой пробы и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0.75 МЕ/мл или < 0.908 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1000 МЕ/мл или > 1210 нг/мл (или до 50000 МЕ/мл или 60500 нг/мл для образцов с 50-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.75 МЕ/мл (0.91 нг/мл)

Предел обнаружения = 1.5 МЕ/мл (1.82 нг/мл)

Предел количественного определения = 2.25 МЕ/мл (2.72 нг/мл)

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

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

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

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

Разведение

Образцы с концентрациями AFP выше диапазона измерений можно развести дилуэтом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:50 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 18 МЕ/мл (> 21.8 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

Результаты следующих исследований, проведенных с использованием теста Elecsys AFP, приведены ниже:

а) Многоцентровое исследование «Анализатор Elecsys 2010» по состоянию на сентябрь 1997 года и исследование диапазона референсных значений в Германии и Франции, данные которого оценивали в сентябре 1998 года.

В образцах сыворотки крови, отобранных у 646 здоровых участников исследования, наблюдались следующие уровни AFP:

≤ 5.8 МЕ/мл или ≤ 7.0 нг/мл для 95 % полученных результатов.

Медианы AFP для полных недель беременности (срок беременности определяется как количество полных недель беременности с даты начала последней менструации):

Недели	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
МЕ/мл	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
нг/мл	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

б) Многоцентровое исследование для определения референсных значений в материнской сыворотке крови, используемых для оценки риска трисомии 21 (исследование № BO1P019).

Оценивали значения в образцах сыворотки крови, отобранных в общей сложности у 1753 беременных женщин (соответствующие недели беременности с 14 по 18).

Измерения с использованием тестов Elecsys HCG+β и Elecsys AFP проводили в 5 клинических центрах в Бельгии, Франции и Германии.

Для каждого образца указывали гестационный возраст в днях, определяемый при ультразвуковом обследовании. На основе логарифмического линейного регрессионного анализа всех 1753 значений AFP в зависимости от гестационного возраста

рассчитывали следующие значения медианы для середины соответствующих недель (например, неделя 14 + 3 дня):

Недели	14	15	16	17	18
МЕ/мл	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
нг/мл	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Примечание: для пренатального тестирования значения медианы рекомендуется пересматривать периодически (каждые 1-3 года) и при изменении методов.

Применимость референсных значений для образцов плазмы крови не была подтверждена.

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

Тест Elecsys AFP в качестве вспомогательного метода диагностики ГЦК

Проспективное многоцентровое исследование (исследования Roche № RD002542 и RD002543) для оценки клинических характеристик теста Elecsys AFP, используемого в качестве вспомогательного метода диагностики ГЦК, включало 376 пациентов с заболеваниями печени, из которых у 168 пациентов наблюдалась ГЦК, а у 208 пациентов наблюдались заболевания печени, отличные от ГЦК (контроль).

	Медиана возраста	Пол (% муж- чин)	Расовая принадлежность				
			Монголо- идная раса (%)	Европео- идная раса (%)	Негроид- ная раса (%)	Другая (%)	Данные от- сутствуют (%)
Контроль	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
ГЦК	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

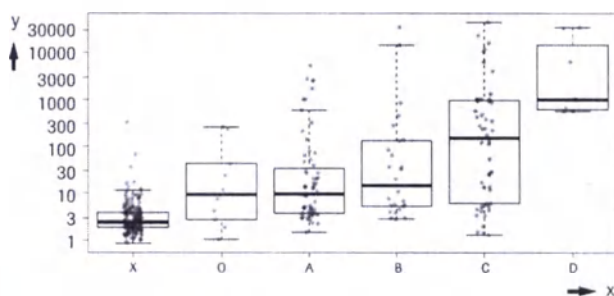
а) Диапазон концентраций AFP у пациентов с ГЦК в сравнении с группой контроля

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показан диапазон концентраций AFP в образцах, полученных у пациентов с ГЦК на стадиях, определяемых в соответствии с Барселонской системой стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC),²³ в сравнении с группой контроля. У 168 пациентов с диагнозом ГЦК концентрация AFP повышалась при прогрессировании заболевания, особенно на поздних стадиях. Все концентрации в таблице приведены в МЕ/мл и (нг/мл), а концентрации на диаграмме — в МЕ/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Стадия заболевания	N	Мин/макс значение	Среднее значение ± SD	Меди- на	25-75-й перцентили b)
Контроль c)	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Ранняя (Стадия 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Стадия 0 по BCLC	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	—
Стадия A по BCLC	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Поздняя (стадии B, C и D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Стадия B по BCLC	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Стадия C по BCLC	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
Стадия D по BCLC	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	—

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

с) 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 ---> AFP (ME/мл)

б) Концентрация AFP и этиология заболевания

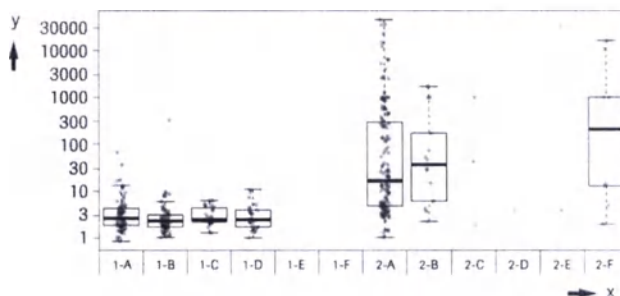
Концентрация AFP в зависимости от этиологии заболевания в двух группах пациентов (контрольная, от 1-A до 1-F, и ГЦК, от 2-A до 2-F) представлена в следующей таблице и на диаграмме. Все концентрации в таблице приведены в ME/мл и (нг/мл), а концентрации на диаграмме — в ME/мл. Жирная линия в блочных диаграммах соответствует значению медианы.

Индекс	Этиология ^{d)}	N	Мин/макс	Среднее значение ± SD	Медиана	25-75-й проценти
1-A	Цирроз	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Гепатит В	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Гепатит С	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	НАСГ ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	АБП ^{f)}	0	—	—	—	—
1-F	Другое	0	—	—	—	—
2-A	Цирроз	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Гепатит В	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	—
2-C	Гепатит С	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	—
2-D	НАСГ	1	—	3.55 (4.3)	—	—
2-E	АБП	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	—
2-F	Другое	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	—

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

e) Неалкогольный стеатогепатит

f) Алкогольная болезнь печени



y ---> AFP (ME/мл)

с) Клинические характеристики теста Elecsys AFP при выявлении ГЦК

Чувствительность и специфичность теста Elecsys AFP при выявлении ГЦК при пороговом значении 165 ME/мл (200 нг/мл) и 16.5 ME/мл (20 нг/мл), а также результаты, полученные с использованием ROC-анализа, приведены ниже.

		Все ГЦК	Ранняя стадия ГЦК ^{g)}	Поздняя стадия ГЦК ^{h)}
AFP пороговое зна- чение 200 нг/мл	Чувствительность (95 % ДИ) ⁱ⁾	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Специфичность (95 % ДИ)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP пороговое зна- чение 20 нг/мл	Чувствительность (95 % ДИ)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Специфичность (95 % ДИ)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC AUC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Стадии 0, A по BCLC

h) Стадии B, C, D по BCLC

i) Доверительный интервал

j) Площадь под кривой

д) Значения AFP при различных типах доброкачественных и злокачественных заболеваний

В приведенной ниже таблице и на диаграмме показана концентрация AFP в ME/мл и (нг/мл) в 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
A	Доброкачествен- ные заболевания печени ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Ревматоидный ар- трит	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Болезнь Крона	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Язвенный колит	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Другие аутоиммунные заболевания ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)

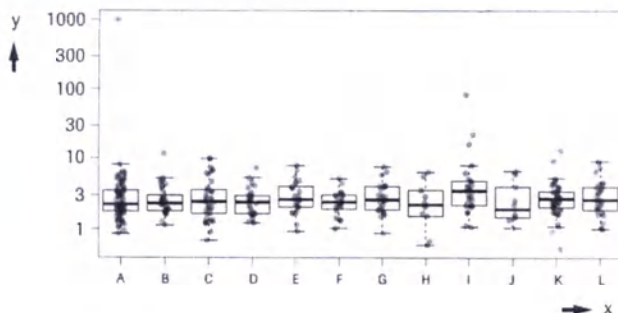
Индекс	Этиология	N	Мин/макс	Среднее значение ± (SD)	Медиана	25-75-й проценти
F	Рак легкого	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Рак молочной железы	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Рак почки	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Холангио-карцинома	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Рак поджелудочной железы	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Другие виды рака желудочно-кишечного тракта ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Рак органов репродуктивной системы женщин ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

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

l) Системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит

m) Колоректальный рак, рак желудка и пищевода

n) Рак яичников, эндометрия и шейки матки



y ---> AFP (нг/мл)

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Повторяемость					
Образец	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл	
Сыворотка крови человека 1	2.23	2.70	0.078	0.095	3.5

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Повторяемость					
Образец	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл	
Сыворотка крови человека 2	1.80	2.18	0.073	0.088	4.1
Сыворотка крови человека 3	5.51	6.67	0.088	0.107	1.6
Сыворотка крови человека 4	16.0	19.4	0.379	0.459	2.4
Сыворотка крови человека 5	156	189	2.81	3.40	1.8
Сыворотка крови человека 6	458	554	7.18	8.69	1.6
Сыворотка крови человека 7	927	1122	17.8	21.5	1.9
PC ^{o)} Tumor Marker1	7.93	9.60	0.116	0.140	1.5
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	1.72	2.08	2.3
PC Universal1	10.8	13.1	0.226	0.273	2.1
PC Universal2	53.9	65.2	1.17	1.42	2.2
PC 1 HCC V2 ^{p)}	3.20	3.87	0.049	0.059	1.5
PC 2 HCC V2 ^{q)}	75.0	90.8	1.14	1.38	1.5

o) PC = PreciControl

p) PC 1 HCC V2 = PreciControl HCC V2, уровень 1

q) PC 2 HCC V2 = PreciControl HCC V2, уровень 2

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Внутрилабораторная прецизионность					
Образец	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл	
Сыворотка крови человека 1	2.23	2.70	0.084	0.102	3.8
Сыворотка крови человека 2	1.80	2.18	0.076	0.091	4.2
Сыворотка крови человека 3	5.51	6.67	0.133	0.161	2.4
Сыворотка крови человека 4	16.0	19.4	0.441	0.534	2.8
Сыворотка крови человека 5	156	189	3.74	4.53	2.4
Сыворотка крови человека 6	458	554	10.7	12.9	2.3
Сыворотка крови человека 7	927	1122	22.4	27.1	2.4
PC Tumor Marker1	7.93	9.60	0.170	0.206	2.1
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	2.23	2.70	3.0
PC Universal1	10.8	13.1	0.271	0.328	2.5
PC Universal2	53.9	65.2	1.40	1.69	2.6
PC 1 HCC V2	3.20	3.87	0.073	0.088	2.3

Elecsys AFP

cobas®

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801				
Внутрилабораторная прецизионность				
Образец	Среднее значение		Станд. откл. (SD)	
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ/мл	нг/мл
PC 2 HCC V2	75.0	90.8	1.89	2.29
				2.5

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (анализатор **cobas e 801**; у), с тестом Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (анализатор **cobas e 801**; х), были получены следующие корреляции (МЕ/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 188

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.974x - 0.092$$

$$y = 0.968x + 0.993$$

$$r = 0.985$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 1.23 до 954 МЕ/мл.

б) При сравнении теста Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (анализатор **cobas e 402**; у), с тестом Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (анализатор **cobas e 801**; х), были получены следующие корреляции (МЕ/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 190

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.986x - 0.121$$

$$y = 0.993x - 0.345$$

$$r = 0.991$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 1.08 до 999 МЕ/мл.

Справочная информация

- Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- Wald NJ, Kennard A, Densen JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- Toro A, Ardori A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- Gonzalez SA and Keffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 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.
- Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.

- Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 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). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 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 получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих аппликаций.

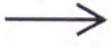
Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

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

09015124500V2.1

Elecsys AFP

cobas®

GTIN

Номер в системе международной торговли

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

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используется как:

- Вспомогательный метод диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

- Вспомогательный метод для ведения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями.

- Один из параметров оценки риска трисомии 21 (синдрома Дауна).

Для диагностики хромосомных aberrаций необходимо дополнительное обследование.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 МЕ/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 4,0 – 1000 МЕ/мл. в пределах 90 - 110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 9 %

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций (МЕ/мл)
20%	70–250
50%	330–540
80%	640–880

pH

R1	5,8 - 6,2 (25 °C)
R2	5,9 - 6,1 (25 °C)
M	7,4±0,05

Плотность

R1	0,941 – 1, 150 г/см ³
R2	0,941 – 1, 150 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C. Срок хранения невскрытой кассеты – до окончания указанного срока годности (максимально 21 месяц с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов.

Продукция Рош, 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 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 14,1 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 ±10% x 22 мм ±10% x 110 мм ±10%

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

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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

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 мм ± 10%

Ширина (всей крышки): 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки): 28,8 мм ± 10%

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота)): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 134 г ±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

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE 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. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 300 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики *in vitro*
11. CE-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P273, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
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, H412

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов

Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15268 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 09015124190

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.е. 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 α 1-фетопротина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны

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

утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 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 NE

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 c502/701/702 и cobas e602/e801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, cobas 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 c 503 и cobas e 801) (далее по тексту платформа модульная cobas pro, cobas pro, 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 c303, cobas e402) (далее по тексту платформа модульная cobas pure, cobas e402).

Используются совместно с

- Набор калибраторов для количественного определения α 1-фетопротейна в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (AFP CalSet II cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15292.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

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

09015124500V2.1

Elecsys AFP

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения α 1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AFP cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

От имени

[подпись]

Кристиан Бовенкерк

(Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс 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. Такета К. (Taketa K). "Альфа-фетопротеин в 1990-х годах". В: Селл С.С. (Sell SS). "Серологические маркеры рака". Изд-во "Хумана Пресс" (Humana Press) 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
2. Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т. (Terentiev AA., Moldogazieva NT). "Альфа-фетопротеин: возрождение". Журнал "Биология опухолей" 2013;34:2075-2091.
3. Волд Н.Д., Кеннард А., Дензем Д.В. (Wald NJ, Kennard A, Densem JW) и др. "Дородовой скрининг материнской сыворотки на синдром Дауна: результаты демонстрационного проекта". "Британский медицинский журнал" (BMJ) 1992;305:391-394.
4. Клепп О. (Klepp O). "Опухолевые сывороточные маркеры в тестикулярных и экстрагонадных злокачественных новообразованиях зародышевых клеток". "Скандинавский журнал клинических лабораторных исследований" Прил. 1991;206:28-41.
5. Стурджен К.М., Даффи М.Д., Стенмэн У.Х. (Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH) и др. "Руководящие принципы Национальной академии клинической биохимической лабораторной практической медицины для использования опухолевых маркеров в тестикулярном, простатическом, колоректальном раке, раке молочной железы и яичников". Журнал "Клиническая химия" 2008;54:12:e11-e79.
6. 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.
7. Торо А., Ардири А., Маннино М. (Toro A, Ardiri A, Mannino M) и др. "Влияние до- и послеоперационного уровня альфа-фетопротеина и размера опухоли на выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, удаляемой с помощью резекции, трансартериальной химиоэмболизации или радиочастотной абляции: ретроспективное исследование". Журнал "БиоМед Централ" (BMC). Хирургия" 2014;14:40.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Стюарт К.Е., Ананд А.Д., Дженкинс Р.Л. (Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL). "Гепатоцеллюлярная карцинома в США. Прогностические особенности, результат лечения и выживание". Журнал "Рак" 1996;77,11:2217-2222.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Шлебуш Х. (Schlebusch H). "Пренатальный скрининг на синдром Дауна". В: Томас Л. (Thomas L) (ред.). "Клиническая лабораторная диагностика", Изд-во "ТиЭйч-букс" (TH-Books), Франкфурт, 1-е английское издание 1998:1124-1125.
17. Кукл Х.С., Волд Н.Д., Томпсон С.Д. (Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG). "Оценка рисков беременности женщин, связанных с синдромом Дауна, с учетом ее возраста и уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови". "Британский журнал акушерства и гинекологии" 1987;94:387-402.
18. Рейнольдс Т.М., Пенни М.Д. (Reynolds TM, Penney MD). "Математическая основа многопараметрового скрининга рисков: со специальной ссылкой на скрининг беременности на синдром Дауна". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1989;26:452-458.
19. Кукл Х.С., Волд Н.Д., Нанчагал К. (Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K) и др. "Повтор тестирования альфа-фетопротеина в материнской сыворотке в дородовых скрининговых программах на синдром Дауна". "Британский журнал акушерства и гинекологии" 1989;96:52-60.
20. Данстэн Ф.Д.Д., Грей Д.К., Никс А.Б.Д. (Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ) и др. "Обнаружение показателей и ложноположительных показателей скрининга на синдром Дауна: Как точно они могут быть оценены, и какие факторы влияют на их значение?" Журнал "Статистическая медицина" 1997;16:1481-1495.
21. Лэмсон С.Х., Хук Б. (Lamson SH, Hook B). "Сравнение математических моделей зависимости возраста матери и показателя синдрома Дауна". Журнал "Генетика человека" Том 1981;59:232-234.
22. Кукл Х.С. (Cuckle HS). "Улучшенные параметры в оценке риска скрининга синдрома Дауна". Журнал "Пренатальная диагностика" 1995;15:1057-1065.
23. 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.
24. 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

Восемнадцатого января две тысячи двадцать третьего 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/77-2023- 5-231.

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



Тумина

В.А. Тумина

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

Тумина

В.А. Тумина

