



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 03. FEB. 2023

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) с высокой чувствительностью иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)»

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

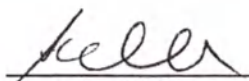
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 31 January 2023
i.V.



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

REF	CONTENT	SYSTEM
09311106190	▽ 100	Код системы 07 2007 4 cobas t 511 cobas t 711

Русский**Системная информация**

Краткое название	ACN (номер теста)
D-DI2	28321

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного иммунологического определения продуктов деградации фибрина (D-димера и X-олигомеров) в цитратной плазме крови человека на анализаторах cobas t.

При низкой клинической вероятности события нормальный уровень D-димера (< 0.5 мкг ФЭЕ/мл) позволяет исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) с высокой чувствительностью.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы

Теоретическое обоснование

Под влиянием тромбина происходит превращение фибриногена в растворимый фибрин в результате отщепления фибриногенпептидов А и В. Мономеры фибрина вступают в реакцию спонтанной полимеризации. Активированный фактор XIII связывает два D-домена, что приводит к образованию плотного фибринового сгустка. Образуется новая плазмин-резистентная антигенная детерминанта (D-димер). Фрагменты, содержащие D-димер, образуются в процессе расщепления фибринового сгустка под влиянием плазмينا. Большая часть продуктов деградации фибрина состоит из X-олигомеров с высокой молекулярной массой.^{1,2,3} Тест D-DI2 обладает высокой аффинностью к данным продуктам деградации с высокой молекулярной массой. Полное расщепление до молекул D-димера происходит только *in vitro* или при тромблизисе. D-димер является высокочувствительным маркером активации коагуляции.^{3,4,5,6,7,8,9}

При получении значений D-димера ниже порогового значения можно исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) с высокой чувствительностью.^{10,11,12,13}

Результат теста на D-димер следует использовать не изолированно, а в сочетании с оценкой клинической вероятности, например по шкале Уэллса (Wells). ТГВ/ТЭЛА следует исключать только на основании низкой или умеренной (невысокой) клинической вероятности и нормального (< 0.5 мкг ФЭЕ/мл) результата теста D-dimer.

Было отмечено, что у пациентов с ТГВ дистальной локализации или субсегментарной/периферической ТЭЛА может наблюдаться нормальный результат теста D-dimer.¹⁴ Клиническая значимость таких маленьких (меньших) тромбов неясна. Хорошие результаты, полученные в контрольных исследованиях, в которых пациенты получали лечение на основе результатов теста D-dimer, а затем наблюдались в течение 3 месяцев, позволяют предположить, что эти меньшие тромбы не приводят к неблагоприятным исходам у пациентов.¹⁴

Продукты деградации фибрина служат чувствительным маркером синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) / коагулопатии потребления.^{15,16,17}

Контроль уровня продуктов деградации фибрина может использоваться для:

- подтверждения или опровержения предварительного диагноза;
- оценки потенциального риска для пациентов с ДВС-синдромом;
- контроля проведенного лечения.

Кроме ТГВ,^{17,18,19} ТЭЛА²⁰ и ДВС-синдрома,^{15,16,17} уровень D-димера может изменяться и при других состояниях, сопровождающихся образованием фибрина, таких как травмы, осложнения беременности, злокачественные заболевания или заболевания сосудов. Поэтому повышенные уровни D-димера необходимо оценивать с учетом клинических симптомов и вероятных сопутствующих заболеваний.^{21,22,23}

Принцип метода

Иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением. Латексные частицы покрыты моноклональными антителами (F(ab')₂ фрагментами) к эпитопу D-димера. Комплексы антиген/антитело, которые образуются при добавлении пробы, содержащей D-димер, приводят к помутнению реакгентной смеси. Постепенное изменение абсорбции зависит от концентрации эпитопов D-димеров в образце. Агрегаты определяются турбидиметрически.

Реагенты — рабочие растворы**Кассета cobas t**

R1 ТРИС/HCl буфер: 250 ммоль/л, pH 8.2; консерванты (жидкие).

SR^{b)} Латексные частицы, покрытые моноклональными антителами к D-димеру человека (мышинными): 0.12 %; консервант (жидкий)

b) Стартовый реагент (Start reagent)

R1 находится в положении A, а SR находится в положении B.

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

Данный реагент поставляется в кассете, готовой к использованию (кассета **cobas t**).

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством **cobas link**.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Храните кассету **cobas t** в вертикальном положении.

Не вскрытая кассета **cobas t** стабильна до окончания указанного срока годности.

Стабильность вскрытой кассеты **cobas t**:

на борту анализатора cobas t	12 недель после прокалывания
-------------------------------------	------------------------------

Не замораживать.

Сбор и подготовка материала для исследования

Только перечисленные ниже типы образцов были протестированы и признаны приемлемыми для проведения исследований: 3.2 % цитратная плазма крови.

Использовать стандартные пробирки, предназначенные для отбора образцов, из пластмассы или силиконизированного стекла. Необходимо строго отслеживать соотношение количества крови (9 частей) к раствору цитрата натрия 0.11 M (1 часть).^{24,25}

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.

Центрифугируйте 15 минут при 2500 g или так, чтобы количество тромбоцитов составляло < 10000 тромбоцитов/мкл, и анализируйте образцы в течение указанного периода стабильности.

Стабильность:

при 15-25 °C	8 часов
при 2-8 °C	4 дня
при -20 °C (± 5 °C)	28 дней

Замороженные аликвоты плазмы необходимо разморозить на водяной бане в течение 5 минут при 37 °C и осторожно перемешать для обеспечения однородности, избегая образования пены. Тестирование замороженных образцов необходимо выполнить в течение 2 часов. Не замораживайте образцы повторно.

Состав набора

См. раздел «Реагенты — рабочие растворы».

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- REF 07683456190, D-DI2 Cal Set, 6 x 0.5 мл
- REF 07571933190, D-DI2 Con, 2 x 2 x 1 мл
- Общее лабораторное оборудование
- Дистиллированная или деионизированная вода
- Анализатор гемостаза автоматический **cobas t**. При необходимости в дополнительных материалах, смотрите Руководство пользователя.

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследований строго следуйте указаниям настоящей инструкции. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

На методики, не утвержденные компанией Roche, гарантии не распространяются.

Калибровка

Для калибровки используйте калибратор, указанный в разделе «Необходимые материалы (не входят в набор)».

Частота калибровки: полную калибровку необходимо выполнять

- 1 раз для каждого лота реагента
 - каждые 6 месяцев при использовании одного лота реагента
 - по мере необходимости, следуя процедурам контроля качества.
- Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно метода Asserachrom D-Dimer.²⁶

Контроль качества

Для проверки точности и повторяемости результатов требуется использование контрольных материалов.

Для контроля качества используйте наборы контрольных материалов, перечисленные в разделе «Необходимые материалы (не входят в набор)».

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.

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

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние следующих эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Влияние на результаты не наблюдалось, вплоть до перечисленных концентраций.

Эндогенные вещества

Соединение	Концентрация
Конъюгированный билирубин	60 мг/дл
Неконъюгированный билирубин	60 мг/дл
Гемоглобин	200 мг/дл
Интралипид	1000 мг/дл

Критерий: Степень извлечения в пределах ± 10 % от исходных значений при концентрации D-димера > 0.5 мкг ФЭЕ/мл или ± 0.05 мкг ФЭЕ/мл при концентрации D-димера ≤ 0.5 мкг ФЭЕ/мл.

Влияние липемии, гемоглобина и билирубина проверялось в соответствии с Glick.²⁷

Ревматоидный фактор в концентрации до 100 МЕ/мл не влияет на результаты теста.

Гепарин в концентрации до 5 МЕ/мл не влияет на результаты теста.

Присутствие в образце оритавацина (Orbactiv) влияет на результаты определения активности D-димера.

Эффект высокой дозы (хук-эффект) не наблюдается до концентрации D-димера 150 мкг ФЭЕ/мл.

Лекарственные средства: При использовании часто применяемых лекарственных средств в терапевтических дозах влияния на результаты не обнаружено.^{28,29}

Высокие концентрации D-фрагментов, которые могут наблюдаться на фоне тромбоза или в других случаях,^{30,31} приводят к занижению результатов.

В очень редких случаях гаммапатия, в частности типа IgM (макроглобулинемия Вальденстрема), может привести к недостоверным результатам.³²

В редких случаях (менее 1 зарегистрированного случая на 100000 тестов) отдельные иммуноглобулины могут вызывать неспецифическую агглютинацию, приводящую к ошибочному завышению результата.

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

Дополнительный цикл промывки: применение этапов специальной промывки является обязательным, когда на анализаторах **cobas t** одновременно выполняются определенные комбинации тестов. Для получения подробных указаний смотрите последнюю версию списка специальных промывок для предотвращения переноса, который содержится в инструкциях реагентов **CLEAN** и **Deproteinizer**, а также Руководство пользователя. При необходимости применение этапов специальной промывки для предотвращения переноса должно быть произведено до отображения результатов данного теста.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.20 - 9 мкг ФЭЕ/мл

Определяйте образцы, имеющие более высокую концентрацию, с использованием функции повтора. Для образцов с более высокими концентрациями при использовании функции повтора объем образца уменьшается с коэффициентом 2.34. Результаты автоматически умножаются на этот коэффициент.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы = 0.08 мкг ФЭЕ/мл

Предел обнаружения = 0.15 мкг ФЭЕ/мл

Предел количественного определения = 0.20 мкг ФЭЕ/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).³³

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 аналита.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения контрольного образца и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации.

Предел обнаружения соответствует самой низкой концентрации анализируемого вещества, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения определяется как самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутрилабораторной прецизионностью 17 %.

Ожидаемые значения

< 0.5 мкг фибриноген-эквивалентных единиц/мл (мкг ФЭЕ/мл).³⁴

Установленный эквивалент фибриногена основан на количестве фибриногена, использованного при получении оригинального стандартного образца Assegachrom.

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность измерений были установлены с использованием образцов биоматериалов человека и контрольных материалов в соответствии с требованиями руководства EP05 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (2 аликвоты на постановку, 2 постановки в день, 21 день).³⁵ Были получены следующие результаты:

Образец	Среднее значение (мкг ФЭЕ/мл)	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) (мкг ФЭЕ/мл)	Коеф. вариации (CV) (%)	Станд. откл. (SD) (мкг ФЭЕ/мл)	Коеф. вариации (CV) (%)
Контрольный материал 1	0.862	0.0108	1.3	0.0127	1.5
Контрольный материал 2	3.76	0.0225	0.6	0.0338	0.9
Плазма крови 1	0.266	0.0148	5.6	0.0148	5.6
Плазма крови 2	0.494	0.0195	4.0	0.0219	4.4
Плазма крови 3	0.674	0.0129	1.9	0.0132	2.0
Плазма крови 4	3.76	0.0361	1.0	0.0398	1.1
Плазма крови 5	8.56	0.0375	0.4	0.0495	0.6

Сравнение методов

Значения активности D-DI2 в образцах плазмы крови человека, полученные на анализаторе **cobas t 711 (y)**, были сопоставлены со значениями, определенными с использованием соответствующего реагента на анализаторе **Roche/Hitachi cobas c 501 (x)**.

Количество исследованных образцов: 136

Регрессия Деминга³⁶

$y = 0.976x - 0.0225$ мкг ФЭЕ/мл

$r = 1.000$

Концентрации в образцах с использованием реагента D-DI2 составляли от 0.200 до 8.71 мкг ФЭЕ/мл.

Клиническая эффективность для исключения ТГВ

Тест Tina-quant D-Dimer использовали в многоцентровом контрольном исследовании с участием 1741 амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ. Используя оценку вероятности по шкале Уэллса (Wells), пациентов классифицировали как имеющих высокую (> 3) или низкую (≤ 3) претестовую вероятность ТГВ. Затем был проведен тест Tina-quant D-Dimer с использованием порогового значения 0.5 мкг ФЭЕ/мл. Те пациенты, у которых был нормальный (отрицательный) результат теста на D-димер и невысокая претестовая вероятность заболевания, не проходили дальнейшее диагностическое тестирование и наблюдались в течение 3 месяцев на предмет развития ТГВ. Только у одного из этих пациентов развился ТГВ в период последующего наблюдения. Технические характеристики теста Tina-quant D-Dimer в сочетании с невысокой претестовой вероятностью заболевания кратко представлены ниже:

Чувствительность	100 %	(95 % ДИ: 93.94-100 %)
Отрицательная прогностическая значимость:	100 %	(95 % ДИ: 99.73-100 %)
Специфичность:	81.15 %	(95 % ДИ: 79.20-83.00 %)
Положительная прогностическая значимость:	15.69 %	(95 % ДИ: 12.16-19.77 %)

Клиническая эффективность исключения ТЭЛА

Тест Tina-quant D-Dimer использовали в контрольном исследовании с участием 775 пациентов с подозрением на ТЭЛА. Используя клиническую модель определения вероятности ТЭЛА по шкале Уэллса (Wells), пациентов классифицировали как имеющих низкую, среднюю или высокую претестовую вероятность ТЭЛА. Затем был проведен тест Tina-quant D-Dimer с использованием порогового значения 0.5 мкг ФЭЕ/мл. Те пациенты, у которых был нормальный (отрицательный) результат теста на D-димер и невысокая (низкая или умеренная) претестовая вероятность наличия заболевания, не проходили дальнейшее диагностическое тестирование и наблюдались в течение 3 месяцев на предмет развития ТЭЛА. Только у одного из 467 таких пациентов развился ТГВ в период последующего наблюдения. Технические характеристики теста Tina-quant D-Dimer в сочетании с невысокой претестовой вероятностью заболевания кратко представлены ниже:

Чувствительность	98.73 %	(95 % ДИ: 93.15-99.79 %)
Отрицательная прогностическая значимость:	99.97 %	(95 % ДИ: 98.81-99.99 %)
Специфичность:	66.95 %	(95 % ДИ: 63.32-70.44 %)
Положительная прогностическая значимость:	25.32 %	(95 % ДИ: 20.56-30.57 %)

Ссылки

- Arlens RAS. Novel mechanisms that regulate clot structure/function. *Thromb Res* 2016;141S2:25-27.
- Doolittle RF. The conversion of fibrinogen to fibrin: a brief history of some key events. *Matrix Biol* 2016;9:945-953.
- Stang LJ. D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products. *Haemostasis: methods and protocols* (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:415-427.
- Deng Y, He L, Yang J, et al. Serum D-dimer as an indicator of immediate mortality in patients with in-hospital cardiac arrest. *Thromb Res* 2016;143:161-165.
- Hollenhorst MA, Battinelli EM. Thrombosis, hypercoagulable states, and anticoagulants. *Prim Care* 2016;43(4):619-635.
- Bruinstroop E, van de Ree MA, Huismann MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009;20:441-446.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113(13):2878-2887.
- Djurabi RK, Klok FA, Nijkeuter M, et al. Comparison of the clinical usefulness of two quantitative D-dimer tests in patients with a low clinical probability of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009;123:771-774.
- Huismann MV, Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
- Agency for Healthcare Research and Quality, Evidence Report/Technology Assessment Number 68: Diagnosis and Treatment of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Summary. AHRQ Pub No. 03-E012, January, www.ahrq.com 2003.
- American College of Emergency Physicians Board of Directors. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Ann Em Med 2003;42(1):124.
- Ramzi DW, Leeper KV. DVT and Pulmonary Embolism: Part 1, Diagnosis. *Am. Fam. Phys* 2004;69(12):2829.
- American College of Emergency Physicians Board of Directors. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Em Med* 2003;41:257.
- Jennersjö C, Fagerberg I, Karlander S, et al. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:517-523.
- Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol* 2016;175:12-23.
- Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Path* 2016;146:670-680.
- Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate use of D-dimer in hospital patients. *Am J Med* 2010;123(1):17-19.
- Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, et al. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology* 2016; 24:1-16.
- Jacobs B, Obi A, Wakefield T. Diagnostic biomarkers in venous thromboembolic disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016; 4(4):508-517.
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. *Presse Med* 2015; 44(12 Pt 2):385-391.
- Angsturm MW, Reininger AJ, Spannagl M. D-Dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores. *Thromb Res* 2004;113(6):353-359.
- Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003 Jul;20:319-325.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and Sepsis. *Thromb Res* 2017; 149:38-44.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Adema E, Gebert U. Pooled patient samples as reference material for D-Dimer. *Thromb Res* 1995;80:85-88.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies.
- Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;77(2):221-231.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1116-1120.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(9):1240-1243.
- CLSI Document EP17-A2. Evaluation of Detection Capability for Clinical. Laboratory Measurement Procedures. Vol. 32, No. 8, 2012. Approved standard, 2nd Edition.
- Dempfle CE, Hafner G, Lestin HG, et al. Multizentrische Evaluierung von Tina-quant [a] D-Dimer. *J Lab Med* 1996; 20: 31-37.
- CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. *Clinical Chemistry* 2000;46(1):100-104.

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.

D-DI2

Tina-quant D-Dimer Gen.2

cobas®

Для получения дополнительной информации обращайтесь к Руководству пользователя для конкретного анализатора и к инструкциям для всех необходимых компонентов.

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.

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



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

Специфичность назначения

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного иммунологического определения продуктов деградации фибрина (D-димера) в цитратной плазме крови человека на анализаторах cobas t. При низкой клинической вероятности события нормальный уровень D-димера (<0.5 мкг ФЭЕ⁹⁰/мл) позволяет исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) с высокой чувствительностью.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы

Показания:

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного иммунологического определения продуктов деградации фибрина (D-димера) в цитратной плазме крови человека на анализаторах cobas t. При низкой клинической вероятности события нормальный уровень D-димера (<0.5 мкг ФЭЕ⁹⁰/мл) позволяет исключить тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) с высокой чувствительностью.

а) Фибриноген-эквивалентные единицы

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

pH

R1: $8,2 \pm 10\%$

SR (R2): $7,2 \pm 10\%$

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0.15 мкг ФЭЕ/мл

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне от 0.5-9 мкг ФЭЕ/мл в пределах 90-110 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце не более 3,5 %.

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами составляет не более 6 %.

Тест на открытие

Восстановление смешанных в равных объемах образцов 1 (Con 1) и образец 2 (Con 2) находится в пределах 6%.

Стабильность

Кассету cobas t следует хранить при 2-8 °C.

Храните кассету cobas t в вертикальном положении.

Не вскрытая кассета cobas t стабильна при 2-8 °C до истечения указанного срока годности: максимально 15 месяцев с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) с высокой чувствительностью иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems).

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 составе кассеты (кассета cobas t). Одна кассета с реагентами рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): А, В и С.

Первичная упаковка: кассета

Параметры кассеты:

Материал: кассета - полиэтилен, крышки - полистирол,

Размеры кассеты (длина/ширина/высота): 82 мм $\pm 10\%$ / 35 мм $\pm 10\%$ / 60 мм $\pm 10\%$

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 40 мл $\pm 10\%$

Толщина стенки флакона 0,5 мм $\pm 10\%$

Вес: 66 г $\pm 10\%$

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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

Размер крышки (флакон А, флакон В, флакон С)

Длина (всей крышки): 20,8 мм $\pm 10\%$

Ширина (всей крышки): 20,8 мм $\pm 10\%$

Высота (всей крышки): 13 мм $\pm 10\%$

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

Кассета упакована в прозрачный полиэтилен.

Реагенты упакованы герметично.

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

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки и хранения.

Маркировка

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

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов		Знак CE с указанием номера уполномоченного органа
	Номер лота		Производитель
	Срок годности		Верх
	Каталожный номер		Внимание, см. инструкцию по применению
	Температурный диапазон		Глобальный номер предмета торговли
	Только для диагностики in vitro		Дата производства
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара
	QR – код		Телефон горячей линии в ЕС

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (100)
3. Номер лота
4. Срок годности
5. Каталожный номер
6. Идентификационный номер набора для ПО аналитической системы (System-ID)
7. Содержимое
8. Температурный диапазон
9. Только для диагностики in vitro
10. Предупреждение: Опасность для здоровья
11. Кодовые обозначения опасностей H317, H412
12. Кодовое обозначение мер предосторожности P261, P273, P280
13. Кодовые обозначения ответных мер P333 + P313, P362 + P364, P501
14. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
15. Знак CE с указанием номера уполномоченного органа
16. Название и адрес производителя
17. Страна происхождения
18. Логотип производителя
19. Штрих-код
20. Обозначение способа хранения упаковки, указание какая из сторон должна быть сверху
21. Телефон горячей линии в ЕС
22. Дата производства
23. Уникальный идентификатор товара
24. QR-код
25. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
26. В - Обозначение на корпусе кассеты положения реагента SR
27. С - Обозначение на корпусе кассеты пустой флакон
28. А - Обозначение на корпусе кассеты реагента R1

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) с высокой чувствительностью иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д. 2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

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 09311106190

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесен символ:



Осторожно!

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.

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

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 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 изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

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.

Производитель:

«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Уполномоченный представитель производителя:

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

Примечание:

Анализатор гемостаза автоматический cobas t для диагностики in vitro с принадлежностями, варианты исполнения: cobas t 511 coagulation analyzer, cobas t 711 coagulation analyzer, производитель Рош Диагностика ГмбХ, Германия (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D-68305 Mannheim, Germany) регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14548.

Используется совместно с:

- Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Con / D-Dimer Gen.2 Control I/II cobas t systems), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14144.

- Набор калибраторов для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на автоматических анализаторах гемостаза cobas t (D-DI2 Cal Set / D-Dimer Gen. 2 Calibrator Set cobas t systems), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14136.

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: 03 февраля 2023 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

D-DI2

Tina-quant D-Dimer Gen. 2

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения D-димера (D-dimer) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (D-DI2 / Tina-quant D-Dimer Gen.2 cobas t systems)**

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: 31 января 2023 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

1/1

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

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: Д-р Клаудия Фляйшер (Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

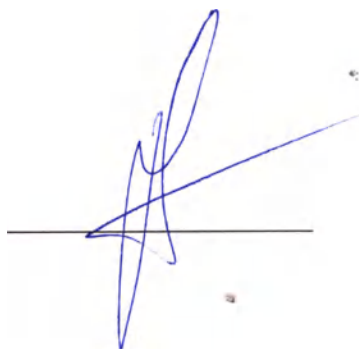
Ссылки

1. Ариенс Р.А.С. (Ariëns RAS). "Новые механизмы, регулирующие структуру/функцию сгустка". Журнал "Исследование тромбоза" 2016;141S2:25-27.
2. Дулиттл Р.Ф. (Doolittle RF). "Преобразование фибриногена в фибрин: краткая история некоторых ключевых событий". Журнал "Матриксная биология" 2016;9:945-953.
3. Стэнг Л.Д. (Stang LJ). "D-димер и продукты распада фибриногена/фибрина. Гемостаз: методы и протоколы (ред.: Монэгл П. (Monagle P))". Журнал "Методы в молекулярной биологии" 2013;992:415-427.
4. Денг И., Хи Л., Янг Д. (Deng Y, He L, Yang J) и др. "D-димер сыровотки как показатель мгновенной смертности у пациентов с остановкой сердца в стационаре". Журнал "Исследование тромбоза" 2016;143:161-165.
5. Холленхорст М.А., Баттинелли Е.М. (Hollenhorst MA, Battinelli EM). "Тромбоз, гиперкоагулируемые состояния и антикоагулянты". Журнал "Первичная помощь" 2016;43(4):619-635.
6. Бруинструп Е., ван де Ри М.А., Хуисмэнн М.В. (Bruinstroop E, van de Ree MA, Huismann MV). "Использование D-димера в конкретных клинических условиях: описательный обзор". "Европейский журнал внутренней медицины" 2009;20:441-446.
7. Адам С.С., Кей Н.С., Гринберг К.С. (Adam SS, Key NS, Greenberg CS). "Антиген D-димера: текущие концепции и перспективы на будущее". Журнал "Кровь" 2009;113(13):2878-2887.
8. Джураби Р.К., Клок Ф.А., Нийкойтер М. (Djurabi RK, Klok FA, Nijkeuter M) и др. "Сравнение клинической полезности двух количественных тестов D-димеров у пациентов с низкой клинической вероятностью легочной тромбоэмболии". Журнал "Исследование тромбоза" 2009;123:771-774.
9. Хуисмэнн М.В. (Huismann MV), Рабочая группа для исследователей исследования Christopher. "Эффективность лечения предполагаемой легочной эмболии с использованием алгоритма, сочетающего клиническую вероятность, тестирование D-димера и компьютерную томографию". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA)" 2006;295:172-179.
- 10 "Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания" (Agency for Healthcare Research and Quality), Отчет с подтверждающими данными/Оценка технологических решений Номер 68: "Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии: Теоретическое обоснование". Изд-во "AHRQ" Пуб № 03-E012, январь, www.ahrq.com 2003.
- 11 "Совет директоров Американской коллегии врачей скорой помощи" (American College of Emergency Physicians Board of Directors). "Клиническая политика: Критические вопросы в оценке и лечении взрослых". Журнал "Анналы экстренной медицины" 2003;42(1):124.
- 12 Рэмзи Д.В., Липер К.В. (Ramzi DW, Leeper KV). "ТГВ и легочная эмболия: Часть 1, Диагностика". Журнал "Американский семейный врач" 2004;69(12):2829.
- 13 "Совет директоров Американской коллегии врачей скорой помощи" (American College of Emergency Physicians Board of Directors). "Клиническая политика: Критические вопросы оценки и ведения взрослых пациентов с подозрением на легочную эмболию". Журнал "Анналы экстренной медицины" 2003;41:257.
- 14 Дженнерсио К., Фаберберг И., Карландер С. (Jennersjö C, Fagerberg I, Karlander S) и др. "Нормальная концентрация D-димера является распространенной находкой у симптоматических амбулаторных пациентов с дистальным тромбозом глубоких вен". Журнал "Коагуляция крови и фибринолиз" 2005;16:517-523.
15. Колев К., Лонгстафф К. (Kolev K, Longstaff C). "Кровотечение, связанное с нарушением фибринолиза". "Британский журнал гематологии" 2016;175:12-23.
16. Борэл Б.М., Виллиамс Д.Д., Борэл Л.И. (Boral BM, Williams DJ, Boral LI). "Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия". "Американский журнал клинической патологии" 2016;146:670-680.
17. Тейхил Д., Фицмаурице Д.А., Тох К.Х. (Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH). "Соответствующее использование D-димера у больничных пациентов". "Американский медицинский журнал" 2010;123(1):17-19.
18. Кафеца М., Шэлхоуб Д., Сэлуйя Н. (Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N) и др. "Систематический обзор клинических показателей прогнозирования тромбоза глубоких вен". Журнал "Флебология" 2016;24:1-16.
19. Джекобс Б., Оби А., Вейкфилд Т. (Jacobs B, Obi A, Wakefield T). "Диагностические биомаркеры при венозной тромбозной болезни". "Журнал сосудистой хирургии: Венозные и лимфатические нарушения" 2016;4(4):508-517.
20. Ригhini М., Роберт-Эбади Х., Ле Гэл Д. (Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G). "Диагностика тромбоэмболии лёгочной артерии". Журнал "Медицинская пресса" 2015;44(12 Часть 2):385-391.
21. Ангствурм М.В., Рейнингер А.Д., Спэннэгл М. (Angsturm MW, Reiningger AJ, Spannagl M). "D-димер в качестве маркера нарушения микроциркуляции: корреляция с показателями LOD и APACHE II". Журнал "Исследование тромбоза" 2004;113(6):353-359.
22. Вейкей А., Глисон А., Винтер Д. (Wakai A, Gleeson A, Winter D). "Роль тестирования фибрина D-димера в экстренной медицине". "Журнал экстренной медицины" 2003 Июл.;20:319-325.
23. Леви М., ван дер Полл Т. (Levi M, van der Poll T). "Коагуляция и сепсис". Журнал "Исследование тромбоза" 2017;149:38-44.
24. Документ CLSI H21-A5, Том.28, №5, 2008. "Сбор, транспортировка и обработка образцов крови для анализа плазменной коагуляции и анализа молекулярного гемостаза"; Утвержденное руководство, 5-е издание.
25. Документ CLSI H3-A6. "Процедуры сбора диагностических образцов крови венепункцией"; Утвержденный стандарт - шестое издание, том 27, № 26, 2007.
26. Адема Е., Геберт У. (Adema E, Gebert U). "Пулированные образцы пациента в качестве эталонного материала для D-димера". Журнал "Исследование тромбоза" 1995;80:85-88.

27. Глик М.Р., Райдер К.В., Джэксон С.А (Glick MR, Ryder KW, Jackson SA). "Графическое сравнение помех в инструментарии клинической химии". Журнал "Клиническая химия" 1986;32:470-475.
28. Бреуер Д. (Breuer J). "Отчет о Симпозиуме "Медикаментозные эффекты в клинических химических методах". "Европейский журнал клинической химии и клинической биохимии" 1996;34:385-386.
29. Зоннтаг О., Шолер А. (Sonntag O, Scholer A.) "Медикаментозные интерференции в клинической химии: рекомендации по препаратам и их концентрации для использования в интерференционных исследованиях лекарственных препаратов". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2001;38:376-385.
30. Нугрохо Д., Вардана А., Мулиа Е.П. (Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP) и др. "Повышение уровня фибриногена и продукта деградации фибрина связано с плохим исходом у пациентов с COVID-19: Мета-анализ". Журнал "Клиническая гемореология и микроциркуляция" 2021;77(2):221-231.
31. Хан Х., Янг Л., Лиу Р. (Han H, Yang L, Liu R) и др. "Выраженные изменения в свертываемости крови у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2". Журнал "Клиническая химия и Лабораторная Медицина" 2020 Июнь 25;58(7):1116-1120.
32. Бэккер А.Д., Мукке М. (Bakker AJ, Mücke M.) "Гаммапатические интерференции в клинических химических исследованиях: механизмы, диагностика и профилактика". Журнал "Клиническая химия и Лабораторная Медицина" 2007;45(9):1240-1243.
33. Документ CLSI EP17-A2. "Оценка способности обнаружения для клинических лабораторных измерительных процедур". Том 32, № 8, 2012 Утвержденное стандарт, 2-е издание.
34. Демпфл С.Е., Хэфнер Д., Лестин Х.Д. (Dempfle CE, Hafner G, Lestin HG) и др. "Многоцентровая оценка D-димера Tina-quant [a] ". Журнал "Лабораторная Медицина" 1996;20:31-37.
35. Документ CLSI EP05-A3. "Оценка прецизионности количественных процедур измерения". Том 24, № 25, 2014 Утвержденное руководство 3-е издание.
36. Мартин Р.Ф. (Martin RF). "Общая регрессия по Демингу для оценки систематического смещения и его доверительного интервала в методе сравнительных исследований". Журнал "Клиническая химия" 2000;46(1):100-104.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Седьмого июня две тысячи двадцать третьего года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 7-343.

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



В.А. Тумина



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.



В.А. Тумина

