



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 23. DEZ. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

«Реагенты в кассете для количественного определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys sFlt-1 cobas e analyzers/SFLT1)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 22 December 2022****i.V.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp**

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF	07027818500	100	SYSTEM
07027818190	07027818500	100	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
SFLT1	10046

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения растворимой *l*ms-подобной тирозинамин-1 (sFit-1) в сыворотке крови человека.

Тест Elecsys sFit-1 используется в комбинации с тестом Elecsys PIGF для определения соотношения sFit-1/PIGF. Вычисление соотношения sFit-1/PIGF используется как вспомогательный метод в диагностике преэклампсии вместе с другими диагностическими и клиническими данными.

Кроме того, соотношение sFit-1/PIGF используется как вспомогательный метод для краткосрочного прогнозирования риска развития преэклампсии (для подтверждения или исключения вероятности) у беременных женщин с подозрением на преэклампсию вместе с другими диагностическими и клиническими данными.

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

Теоретическое обоснование

Преэклампсия (ПЭ) — это серьезное осложнение беременности, которое характеризуется развитием артериальной гипертензии и протеинурии и возникает после 20-й недели беременности. Преэклампсия встречается в 3-5 % от общего числа беременностей и приводит к значительной материнской и внутриутробной или неонатальной заболеваемости и смертности. Клинические проявления могут варьироваться от легких до тяжелых форм; преэклампсия по-прежнему является одной из основных причин внутриутробной и материнской заболеваемости и смертности.^{1,2,3,4,5,6}

По-видимому, преэклампсия обусловлена высвобождением из плаценты ангиогенных факторов, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию. У женщин с преэклампсией изменяются сывороточные уровни PIGF (плацентарного фактора роста) и sFit-1 (растворимой *l*ms-подобной тирозинамин-1, также известной как рецептор фактора роста эндотелия сосудов первого типа (VEGFR-1)). Более того, путем определения уровней циркулирующих в крови PIGF и sFit-1 можно отличать нормальное течение беременности от риска развития преэклампсии еще до появления клинических симптомов. При нормальной беременности уровень проангиогенного фактора PIGF увеличивается в течение первых двух триместров и уменьшается по мере приближения родов. Уровни ангиогенного фактора sFit-1, напротив, остаются стабильными на ранних сроках и в середине беременности и постепенно увеличиваются ближе к родам. Было установлено, что у женщин с развивающейся преэклампсией уровни sFit-1 выше, а уровни PIGF ниже, чем при нормальной беременности.^{7,8,9,10}

Показано, что соотношение sFit-1 к PIGF является лучшим предиктором преэклампсии, чем любой из этих отдельно взятых показателей. Соотношение sFit-1/PIGF представляет надежный инструмент для дифференциации различных типов гипертонических состояний при беременности. Кроме того, полученные данные о потенциальной прогностической значимости соотношения sFit-1/PIGF при его применении в качестве прогностического параметра при ПЭ, что может оказаться полезным при прогнозировании преэклампсии и связанных с ней неблагоприятных исходов для матери и плода, стратификации риска и определении тактики ведения.^{5,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

У пациенток с симптомами преэклампсии определение соотношения sFit-1/PIGF служило информативным методом при краткосрочном прогнозировании заболевания.^{17,18} Соотношение sFit-1/PIGF также позволяет повысить точность прогнозирования ранней преэклампсии у женщин с факторами риска (в том числе при наличии в анамнезе таких осложнений, как задержка внутриутробного развития (ЗВУР); преэклампсия; эклампсия; гемолиз, повышение уровня ферментов печени и низкий уровень тромбоцитов (синдром HELLP);

предгестационный диабет; патологические изменения при доплерографии маточных артерий).²⁰ Было показано, что в неселективной выборке ранее не рожавших женщин с одноплодной беременностью скрининг с определением соотношения sFit-1/PIGF на ≈ 20 -й, ≈ 28 -й и ≈ 36 -й неделях беременности позволял клинически информативно прогнозировать риск наиболее значимых проявлений преэклампсии (в 36 недель беременности отрицательная прогностическая значимость соотношения sFit-1/PIGF ≤ 38 для тяжелой преэклампсии составляла более 99 %).²¹

Высокий показатель соотношения sFit-1/PIGF связан с более короткой продолжительностью беременности и более высоким риском преждевременных родов.²² Было показано, что соотношение sFit-1/PIGF влияло на принятие клинических решений о необходимости госпитализации у значительной части женщин с подозрением на преэклампсию.²³ Исследование фармакоэкономики продемонстрировало, что внедрение определения sFit-1/PIGF в клиническую практику в Великобритании может быть экономически выгодным за счет сокращения случаев ненужной госпитализации женщин с низким риском развития преэклампсии.²⁴ Соотношение Elecsys sFit-1/PIGF, используемое совместно со стандартной клинической оценкой и последующим клиническим наблюдением, рекомендовано Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) для исключения преэклампсии у женщин с подозрением на преэклампсию между 20-й и 34+6 неделями беременности.²⁵

Уровень ангиогенного фактора sFit-1, по-видимому, коррелирует с субклинической дисфункцией миокарда и повышается у женщин с перипартальной кардиомиопатией.²⁶ Удаление sFit-1 из крови может улучшить прогноз у женщин с крайне ранней ПЭ: в пилотном исследовании аферез на колонках с декстран-сульфат целлюлозой (DCL) снижал уровень циркулирующего в крови sFit-1, что позволяло продлить срок беременности без неблагоприятных исходов для матери/плода.^{27,28}

Таким образом, определение концентраций PIGF и sFit-1 в материнской крови с помощью иммунотеста расширяет диагностические возможности при преэклампсии, которые включают оценку клинических симптомов, выявления протеинурии и доплерометрию маточных артерий.^{5,6,13,15,16,21,29,30}

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 12 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к sFit-1, и специфичное к sFit-1 моноклональное антитело, меченное рутиновым 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) Три(2,2'-биризинил)рутевий(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как SFLT1.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5.8 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1** Анти-sFit-1-Ат-биотин, 1 флакон, 9.9 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к sFit-1 (мышинное)
0.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2** Анти-sFit-1-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 9.9 мл:
Моноклональное антитело к sFit-1 (мышинное), меченное
рутениевым комплексом, 1.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л,
pH 7.2; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для использования квалифицированным медицинским персоналом. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

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

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

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

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

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

Меры предосторожности при утилизации:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в 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.

После центрифугирования образец отделенной сыворотки крови должен храниться при 2-8 °C не более 48 часов, включая транспортировку образца при 2-8 °C. Образцы необходимо незамедлительно проанализировать или заморозить их при -20 °C (± 5 °C) или ниже на срок до 6 месяцев. Допускается только однократное замораживание.

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, инаktivированные посредством тепловой обработки.

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

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] 05109531190, sFit-1 CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, для 6 x 2.0 мл
- Общее лабораторное оборудование

Анализатор cobas e

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

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

Elecsys sFlt-1

cobas®

- [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

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: данный метод был стандартизирован относительно коммерчески доступного теста на sFlt-1.

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

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

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

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

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Multimarker.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл.

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 427 мкмоль/л или ≤ 25 мг/дл

Соединение	Испытанная концентрация
Гемоглобин	≤ 0.311 ммоль/л или ≤ 500 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 123 нмоль/л или ≤ 30 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 600 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 10-25 пг/мл отклонение составляет ≤ ± 5 пг/мл. Для концентраций > 25 пг/мл отклонение составляет ≤ ± 15 %.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях sFlt-1 до 200000 пг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 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

10-85000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 10 пг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 85000 пг/мл.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 6 пг/мл

Предел обнаружения = 10 пг/мл

Предел количественного определения = 15 пг/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 %.

Она была определена с использованием образцов с низкой концентрацией sFlt-1.

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Обратите внимание

Для исследований линейности в пределах диапазона измерений образцы могут быть разведены сывороткой крови человека. Итоговая концентрация разведенного образца должна составлять > 5000 пг/мл.

Как известно, sFlt-1 имеет гетерогенную структуру, что может стать причиной нелинейного разведения в отдельных образцах.

Ожидаемые значения

В проспективном многоцентровом исследовании диагностики преэклампсии с использованием теста Elecsys sFit-1 и теста Elecsys PIGF (исследование Roche № CIM RD000556/X06P006) были получены следующие результаты.¹⁶

Чтобы определить диапазоны референсных значений для нормальной беременности, у 877 беременных женщин с нормальным артериальным давлением в 9 центрах, расположенных в Европе (Германия, Испания, Австрия, Чешская Республика, Швейцария), в ходе 1685 визитов были взяты образцы крови. У всех женщин была одноплодная беременность с нормальным исходом (т. е. без преэклампсии, HELLP-синдрома или ЗВУР). Для каждого образца уровни sFit-1 и PIGF определяли параллельно, после чего вычисляли соотношение sFit-1/PIGF.

Неделя гестации определялась как количество полных недель беременности от первого дня последнего менструального цикла.

Были получены следующие результаты:

Процентили для теста Elecsys sFit-1 (пг/мл)

Неделя гестации							
	10+0-14+6	15+0-19+6	20+0-23+6	24+0-28+6	29+0-33+6	34+0-36+6	37+0-розы
5-й процентиль	662	708	672	618	773	992	1533
50-й процентиль	1328	1365	1299	1365	1742	2592	3485
95-й процентиль	2501	2807	2997	3205	5165	7393	9184
N (визиты)	246	157	217	346	319	224	176

Процентили для теста Elecsys PIGF (пг/мл)

Неделя гестации							
	10+0-14+6	15+0-19+6	20+0-23+6	24+0-28+6	29+0-33+6	34+0-36+6	37+0-розы
5-й процентиль	28,8	68,2	119	169	114	78,0	54,4
50-й процентиль	52,6	136	264	465	471	284	191
95-й процентиль	122	289	605	1117	1297	984	662
N (визиты)	246	167	217	346	319	224	176

Процентили для соотношения Elecsys sFit-1/PIGF

Неделя гестации							
	10+0-14+6	15+0-19+6	20+0-23+6	24+0-28+6	29+0-33+6	34+0-36+6	37+0-розы
5-й процентиль	0,27	3,51	1,82	0,846	0,941	1,23	2,18
50-й процентиль	34,8	10,5	4,92	3,06	3,75	6,03	19,6
95-й процентиль	64,6	25,7	14,6	10,0	36,9	66,4	112
N (визиты)	246	157	217	346	319	224	176

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	15,8	1,47	9,3	1,62	10,2
Сыворотка крови человека 2	53,2	2,03	3,8	2,14	4,0
Сыворотка крови человека 3	614	11,9	1,9	19,0	3,1
Сыворотка крови человека 4	38858	953	2,5	1687	4,3
Сыворотка крови человека 5	70552	2979	4,2	4279	6,1
PC [®] Multimer 1	133	3,24	2,4	4,62	3,5
PC Multimer 2	1062	21,3	2,0	38,2	3,6

b) PC = PreciControl

Клиническая чувствительность и специфичность**Вспомогательный метод в диагностике преэклампсии:**

В проспективном многоцентровом исследовании диагностики преэклампсии с использованием теста Elecsys sFit-1 и теста Elecsys PIGF (исследование Roche № CIM RD000556/X06P006) были получены следующие результаты.¹⁶

В данном исследовании случай-контроль тесты Elecsys sFit-1 и Elecsys PIGF испытывались параллельно с использованием образцов, отобранных у 468 беременных женщин с нормальным исходом беременности (без преэклампсии, синдрома HELLP или ЗВУР) и у 234 пациенток с преэклампсией/синдромом HELLP. Все беременности были одноплодными. Преэклампсию определяли как впервые возникшее сочетание гипертонии (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.) и протеинурии ($> 0,3$ г/24 ч или значение тест-полоски $\geq 1+$, если нет возможности получить суточную мочу) после 20-й недели беременности. Беременность с ПЭ определяли как ПЭ с ранним началом, если клинические признаки ПЭ появились до 34-й недели беременности. Для преэклампсии с ранним и поздним началом предлагается использовать разные комбинации пороговых значений.

Раннее начало преэклампсии (неделя 20+0 – неделя 33+6)

Вспомогательный метод в диагностике преэклампсии			
	Соотношение sFit-1/PIGF	Чувствительность	Специфичность
Пороговое значение исключения	33	95,0 %	94,0 %
Пороговое значение подтверждения	85	88,0 %	99,5 %

Позднее начало преэклампсии (неделя 34+0 – роды)

Вспомогательный метод в диагностике преэклампсии			
	Соотношение sFit-1/PIGF	Чувствительность	Специфичность
Пороговое значение исключения	33	89.6 %	73.1 %
Пороговое значение подтверждения	110	58.2 %	95.5 %

Вспомогательный метод при краткосрочном прогнозировании преэклампсии:

Следующие результаты были получены в исследовании PROGNOSIS — многоцентровом проспективном двойном слепом неинтервенционном исследовании для оценки краткосрочного прогноза развития преэклампсии/эклампсии/синдрома HELLP у беременных женщин с подозрением на преэклампсию (исследование Roche № CIM RD000817).¹⁷

Был проведен сбор образцов и клинических данных в 30 исследовательских центрах по всему миру с декабря 2010 года по январь 2014 года. В исследование были включены 1273 беременные женщины с клиническим подозрением на преэклампсию в период между неделями гестации 24+0 дней и 36+6 дней, первичные цели исследования оценивали по данным 1050 участниц (500 женщин в когорте прогнозирования развития и 550 женщин в когорте валидации). В исследовании PROGNOSIS для соотношения sFit-1/PIGF было определено одно пороговое значение, равное 38:

- Соотношение sFit-1/PIGF ≤ 38 : исключение развития преэклампсии в течение 1 недели
- Соотношение sFit-1/PIGF > 38 : подтверждение развития преэклампсии в течение 4 недель

В следующих таблицах приведены результаты, полученные в когорте валидации:

Краткосрочный прогноз развития преэклампсии – ИСКЛЮЧЕНИЕ	
Соотношение sFit-1/PIGF	≤ 38
NPV ^{c)} (95 % ДИ ^{d)})	99.3 % (97.9-99.9)
Чувствительность (95 % ДИ)	80.0 % (51.9-95.7)
Специфичность (95 % ДИ)	78.3 % (74.6-81.7)

c) NPV = отрицательная прогностическая значимость

d) ДИ = доверительный интервал

Краткосрочный прогноз развития преэклампсии – ПОДТВЕРЖДЕНИЕ	
Соотношение sFit-1/PIGF	> 38
PPV ^{e)} (95 % ДИ)	36.7 % (28.4-45.7)
Чувствительность (95 % ДИ)	66.2 % (54.0-77.0)
Специфичность (95 % ДИ)	83.1 % (79.4-86.3)

e) PPV = положительная прогностическая значимость

Также была рассчитана отрицательная прогностическая значимость для исключения развития преэклампсии в течение 2-х, 3-х и 4-х недель после тестирования в качестве дополнительного результата исследования PROGNOSIS.¹⁸

% (95 % ДИ)	Исключение: в течение 1 недели	Исключение: в течение 2 недель	Исключение: в течение 3 недель	Исключение: в течение 4 недель
NPV	99.3 97.9-99.9	97.9 96.0-99.0	95.7 93.3-97.5	94.3 91.7-96.3

% (95 % ДИ)	Исключение: в течение 1 недели	Исключение: в течение 2 недель	Исключение: в течение 3 недель	Исключение: в течение 4 недель
Чувствительность	80.0 51.9-95.7	78.0 62.4-89.4	70.0 56.8-81.2	66.2 54.0-77.0
Специфичность	78.3 74.6-81.7	81.1 77.5-84.4	82.4 78.8-85.7	83.1 79.4-86.3

Соотношение sFit-1/PIGF и неблагоприятные исходы для матери и плода:

Результаты апостериорного анализа данных исследования PROGNOSIS продемонстрировали, что пороговое значение 38 для соотношения sFit-1/PIGF позволяет прогнозировать комбинированную конечную точку — развитие преэклампсии, эклампсии или синдрома HELLP или неблагоприятных исходов для матери или плода.¹⁷

В следующих таблицах приведены результаты, полученные в когорте валидации:

Прогнозирование комбинированной конечной точки в течение 1 недели	
NPV (95 % ДИ)	98.5 % (96.9-99.5)
PPV (95 % ДИ)	18.5 % (12.0-26.6)
Чувствительность (95 % ДИ)	78.6 % (59.0-91.7)
Специфичность (95 % ДИ)	80.8 % (77.0-84.1)

Прогнозирование комбинированной конечной точки в течение 4 недель	
NPV (95 % ДИ)	90.1 % (86.8-92.8)
PPV (95 % ДИ)	65.5 % (56.3-74.0)
Чувствительность (95 % ДИ)	65.5 % (56.3-74.0)
Специфичность (95 % ДИ)	90.1 % (86.8-92.8)

Соотношение sFit-1/PIGF и время до родов:

Вторичный анализ результатов исследования PROGNOSIS показал, что соотношение sFit-1/PIGF, превышающее 38, связано с более короткой продолжительностью беременности и более высоким риском преждевременных родов на ранних и поздних сроках беременности независимо от развития преэклампсии.²²

У женщин с соотношением sFit-1/PIGF более 38 ($n = 250$) вероятность близких родов (т. е. родов в день проведения теста) была выше в 2.9 раза, а период времени до родов короче, чем у женщин с соотношением sFit-1/PIGF, равным 38 или менее, независимо от развития у них преэклампсии в дальнейшем.²²

Период времени до родов со дня проведения теста составил 17 дней (медиана; межквартильный размах (IQR): 10-26 дней) для женщин с соотношением sFit-1/PIGF > 38 и 51 день (медиана; IQR: 30-75 дней) для женщин с соотношением sFit-1/PIGF ≤ 38 .²²

Частота преждевременных родов в группе женщин с соотношением sFit-1/PIGF > 38 составила 71.2 % (131/184 женщин), а в группе с соотношением sFit-1/PIGF ≤ 38 — 17.8 % (118/664 женщин).²²

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys sFit-1, [REF] 07027818190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys sFit-1, [REF] 05109523190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 160

Регрессия Пассинга — Баблока³¹ Линейная регрессия

$$y = 0.964x + 10.5$$

$$y = 0.977x - 33.8$$

$$r = 0.992$$

$$r = 1.000$$

Концентрации в образцах составляли от 10.5 до 79907 пг/мл.

b) При сравнении теста Elecsys sFit-1, [REF] 07027818190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys sFit-1, [REF] 07027818190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (г/мл):

Количество исследованных образцов: 153

Регрессия Пассинга — Баблока³¹ Линейная регрессия

$$y = 1.01x + 4.60$$

$$y = 0.991x + 74.1$$

$$r = 0.988$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составили от 19.7 до 83013 г/мл.

Список литературы

- 1 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX-XIV.
- 2 Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-474.
- 3 Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-66.
- 4 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-799.
- 5 Verloren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFit-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(161):e1-11.
- 6 Verloren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 2012;122(2):43-52.
- 7 Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFit1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.
- 8 Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
- 9 Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:892-898.
- 10 Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFit-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem* 2010;43(9):768-770.
- 11 Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFit-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
- 12 Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911-919.
- 13 Moore AG, Young H, Ketter JM, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2651-2657.
- 14 Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:267.e1-15.
- 15 Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(2):189-201.
- 16 Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2):346-352.
- 17 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFit-1: PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
- 18 Verloren S, Llurba E, Chantraine F, et al. The sFit-1/PLGF ratio can rule out preeclampsia for up to four weeks in women with suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2016;6(3):140-141.
- 19 Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFit-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):241-246.
- 20 Perales A, Delgado JL, de La Calle M, et al. sFit-1/PIGF for early-onset pre-eclampsia prediction: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(3):373-382.
- 21 Sovio U, Gaccioli F, Cook E, et al. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* 2017;69(4):731-738.
- 22 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):261-269.
- 23 Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFit-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016;31:11(5):e0156013.
- 24 Vatsish M, Strunz-McKendry T, Hund M, et al. sFit-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(6):765-771.
- 25 Diagnostics guidance [DG23] PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFit-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFit-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). May 2016
- 26 Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485(7398):333-338.
- 27 Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124(8):940-950.
- 28 Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58(5):837-845.
- 29 Cerdela AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11):pii:a006585.
- 30 Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-650.
- 31 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.

Патенты США находятся на рассмотрении.

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

Elecsys sFit-1

cobas®

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

Иммуногест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFit-1) в сыворотке крови человека.

Тест Elecsys sFit-1 используется в комбинации с тестом Elecsys PiGF для определения соотношения sFit-1/PiGF. Вычисление соотношения sFit-1/PiGF используется как вспомогательный метод в диагностике преэклампсии вместе с другими диагностическими и клиническими данными.

Кроме того, соотношение sFit-1/PiGF используется как вспомогательный метод для краткосрочного прогнозирования риска развития преэклампсии (для подтверждения или исключения вероятности) у беременных женщин с подозрением на преэклампсию.

Вместе с другими диагностическими и клиническими данными. Электрохемилюминесцентный иммуногест "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.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 10 пг/мл.

Аналитическая специфичность

В состав реагента входят высокоспецифичные моноклональные антитела, направленные против конкретного эпитопа. Из-за природы используемых в производстве антител любая перекрестная реактивность полностью отсутствует или пренебрежительно мала.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 25 - 85000 пг/мл в пределах 80-120 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации $CV \leq 12\%$

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 (CAL 2 sFit-1) и образца 2 (PrciControl Multimarker 1) находится в пределах 90-110%

Интерсент

Интерсент	Диапазон концентраций, пг/мл
20%	6780-19 150
50%	25 810-40 980
80%	49 860-71 460

pH

R1 6,9-7,5
R2 6,9-7,5
M 7,4 ± 0,05

Плотность

R1 0,929-1,124 г/см³
R2 0,929-1,124 г/см³
M 1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

2022-02, V 6.0 Русский

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

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFit-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys sFit-1 cobas e analyzers/SFLT1).

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 – M, объем реагента во флаконе 5,8 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 9,9 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 9,9 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): 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 (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ± 10%

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

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

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

Вес: 105 г ±10%

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

Маркировка

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

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию 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		Содержимое 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, P272, 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. Состав
4. ACN (номер теста)
5. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
6. Номер лота
7. Срок годности

8. Температурный диапазон
9. Только для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Логотип изготовителя
12. Предупреждение: Опасность для здоровья
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFit-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys sFit-1 cobas e analyzers/SFLT1)

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 07027818190

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

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

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 растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys sFlt-1 cobas e analyzers/SFLT1) 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 растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys sFlt-1 cobas e analyzers/SFLT1) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий

транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Модули иммунохимические cobas e:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c 503 и cobas e 801).

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c303, cobas e402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (sFlt-1 CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany (далее по тексту набор калибраторов, калибраторы, sFlt-1 CalSet).

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 декабря 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

Elecsys sFlt-1

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys sFlt-1 cobas e analyzers/SFLT1)**

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 декабря 2022 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«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: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Браун М.А., Линдеймер М.Д., де Свит М. (Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M) и др. "Классификация и диагностика гипертензивных расстройств при беременности: заявление Международного общества по изучению гипертензии при беременности (ISSHP)". Журнал "Гипертензия при беременности" 2001;20(1):IX-XIV.
- 2 Узэн Д., Карбоннел М., Пиконн О. (Uzan J, Carbonnel M, Piconne O) и др. "Преэклампсия: патофизиология, диагностика и лечение". Журнал "Здоровье сосудов и управление рисками" 2011;7:467-474.
- 3 Робертс Д.М., Купер Д.В. (Roberts JM, Cooper DW). "Патогенез и генетика преэклампсии". Журнал "Лансет" (Lancet) 2001;357:53-56.
- 4 Сибай Б., Деккер Д., Купферминк М. (Sibai B, Dekker G, Kupferminc M). "Преэклампсия". Журнал "Лансет" (Lancet) 2005;365:785-799.
- 5 Верлорен С., Галиндо А., Шлембах Д. (Verlohren S, Galindo A, Schlembach D) и др. "Автоматизированный метод определения соотношения sFlt-1/PlGF в оценке преэклампсии". "Американский журнал по акушерству и гинекологии" 2010;202:(161):e1-11.
- 6 Верлорен С., Степан Х., Декенд Р. (Verlohren S, Stepan H, Dechend R). "Ангиогенные факторы роста в диагностике и прогнозировании преэклампсии". Журнал "Клиническая наука" 2012;122(2):43-52.
- 7 Мейнард С.Е., Мин Д.И., Мерчан Д. (Maynard SE, Min JY, Merchan J) и др. "Избыток плацентарной растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt1) может способствовать дисфункции эндотелия, гипертензии и протеинурии при преэклампсии". "Журнал клинических исследований" 2003;111:649-658.
- 8 Левин Р.Д., Тадхани Р., Киан К. (Levine RJ, Thadhani R, Qian C) и др. "Фактор плацентарного роста в моче и риск развития преэклампсии". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA)" 2005;293:77-85.
- 9 Мольварек А., Жарка А., Валентин С. (Molvarec A, Szarka A, Walentin S) и др. "Циркулирующие ангиогенные факторы, определенные с помощью иммуноферментного анализа электрохемилюминесценции, в связи с клиническими особенностями и лабораторными параметрами у женщин с преэклампсией". Журнал "Исследование гипертензии" 2010;33:892-898.
- 10 Шиттекат Д., Расшер Х., Анкерт Е. (Schietecatte J, Russcher H, Anckaert E) и др. "Многоцентровая оценка первого автоматизированного анализа Elecsys на sFlt-1 и PlGF при нормальной беременности и преэклампсии". Журнал "Клиническая биохимия" 2010;43(9):768-770.
- 11 Верлорен С., Херрайз И., Ляпэр О. (Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O) и др. "Соотношение sFlt-1/PlGF при различных типах гипертензивных нарушений беременности и его прогностический потенциал у преэкламптических пациенток". "Американский журнал по акушерству и гинекологии" 2012;206:(58):e1-8.
- 12 Рана С., Пове К.Е., Салахуддин С. (Rana S, Powe CE, Salahuddin S) и др. "Ангиогенные факторы и риск неблагоприятных исходов у женщин с подозрением на преэклампсию". Журнал "Кровообращение" 2012;125(7):911-919.
- 13 Мур А.Д., Янг Х., Келлер Д.М. (Moore AG, Young H, Keller JM) и др. "Ангиогенные биомаркеры для прогнозирования материнских и неонатальных осложнений при подозрении на преэклампсию". "Журнал медицины матери-плода и неонатальной медицины" 2012;25(12):2651-2657.
- 14 Чайворапонгса Т., Ромеро Р., Корзениевски С.Д. (Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ) и др. "Концентрация ангиогенных/антиангиогенных факторов в плазме крови матери в третьем триместре беременности для выявления пациенток с риском мертворождения в срок или в ближайшие сроки и тяжелой поздней преэклампсии". "Американский журнал по акушерству и гинекологии" 2013;208:(287):e1-15.
- 15 Рана С., Шнеттлер В.Т., Пове К. (Rana S, Schnettler WT, Powe C) и др. "Клиническая характеристика и исходы преэклампсии с нормальным ангиогенным профилем". Журнал "Гипертензия при беременности" 2013;32(2):189-201.
- 16 Верлорен С., Херрайз И., Ляпэр О. (Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O) и др. "Новые значения дискриминационного уровня, зависящие от фазы беременности, для использования соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1/плацентарного фактора роста в качестве диагностического теста для преэклампсии". Журнал "Гипертензия" 2014;63(2):346-352.
- 17 Зайслер Х., Йурба Е., Чантрейн Ф. (Zeisler H, Llurba E, Chantraine F) и др. "Прогностическая значимость sFlt-1: Коэффициент PlGF у женщин с подозрением на преэклампсию". "Журнал Новой Англии о медицине" 2016;374:13-22.
- 18 Верлорен С., Йурба Е., Чантрейн Ф. (Verlohren S, Llurba E, Chantraine F) и др. "Соотношение sFlt-1/PlGF позволяет исключить преэклампсию на срок до четырех недель у женщин с подозрением на преэклампсию". Журнал "Гипертензия при беременности" 2016;6(3):140-141.
- 19 Степан Х., Херрайз И., Шлембах Д. (Stepan H, Herraiz I, Schlembach D) и др. "Применение соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования и диагностики преэклампсии при одноплодной беременности: последствия для

- 20 Пералес А., Дельгадо Д.Л., де Ла Кэлл М. (Perales A, Delgado JL, de La Calle M) и др. "sFlt-1/PlGF для прогнозирования преэклампсии на раннем этапе: STEPS (Исследование ранней преэклампсии в Испании)". Журнал "УЗИ в акушерстве и гинекологии" 2017;50(3):373-382.
- 21 Совио У., Гаччиоли Ф., Кук Е. (Sovio U, Gaccioli F, Cook E) и др. "Прогнозирование преэклампсии с помощью соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста: Проспективное когортное исследование невыбранных нерожавших женщин". Журнал "Гипертензия" 2017;69(4):731-738.
- 22 Зайслер Х., Йурба Е., Чантрейн Ф. (Zeisler H, Lurba E, Chantraine F) и др. "Соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста и время до родов у женщин с подозрением на преэклампсию". Журнал "Акушерство и гинекология" 2016;128(2):261-269.
- 23 Кляйн Е., Шлембах Д., Рамони А. (Klein E, Schlembach D, Ramoni A) и др. "Влияние соотношения sFlt-1/PlGF на принятие клинических решений у женщин с подозрением на преэклампсию". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLoS One) 2016;31:11(5):e0156013.
- 24 Вейтиш М., Струнз-МакКендри Т., Ханд М. (Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M) и др. "Тест на соотношение sFlt-1/PlGF при преэклампсии: экономическая оценка для Великобритании". Журнал "УЗИ в акушерстве и гинекологии" 2016;48(6):765-771.
- 25 Руководство по диагностике [DG23] Тестирование на основе PlGF для диагностики подозрения на преэклампсию (тест Triage PlGF, иммуноферментный анализ Elecsys на соотношение sFlt-1/PlGF, тест DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 и тест BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio). Май 2016
- 26 Паттен И.С., Рана С., Шахул С. (Patten IS, Rana S, Shahul S) и др. "Сердечный ангиогенный дисбаланс приводит к околородовой кардиомиопатии". Журнал "Природа" 2012;485(7398):333-338.
- 27 Тадхани Р., Киснер Т., Хагманн Х. (Thadhani R, Kisner T, Hagmann H) и др. "Пилотное исследование экстракорпорального удаления растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 при преэклампсии". Журнал "Кровообращение" 2011;124(8):940-950.
- 28 Хагманн Х., Тадхани Р., Бензинг Т. (Hagmann H, Thadhani R, Benzing T) и др. "Перспективы использования ангиогенных маркеров для ранней диагностики и прогнозирования преэклампсии". Журнал "Клиническая химия" 2012;58(5):837-845.
- 29 Кердейра А.С., Каруманчи С.А. (Cerqueira AS, Karumanchi SA). "Ангиогенные факторы при преэклампсии и связанных с ней заболеваниях". Журнал "Перспективы Колд Спринг Харбор" (Cold Spring Harb Perspect) 2012;2(11), pii:a006585.
- 30 Гоел А., Рана С. (Goel A, Rana S). "Ангиогенные факторы при преэклампсии: потенциал для диагностики и лечения". Журнал "Текущее мнение в области нефрологии и гипертензии" 2013;22:643-650.
- 31 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

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

**Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна**



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого июля 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- 7-1558.

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

В.А. Тумина



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

В.А. Тумина

