Приложение 3

«УТВЕРЖДЕНО»
Специалист по регистрации
ООО «Бекмен Культер»

_____ Н.О. Давыдова
«8» августа 2020 г.

М.П.

«СОГЛАСОВАНО»
Директор направления
«Клинические исследования», Россия/СНГ
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»

_____ Я. Э. Новикова
«8» августа 2020 г.

М.П.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
медицинского изделия для диагностики in vitro

«Реагенты в картридже для высокочувствительного количественного определения концентраций кардиального тропонина I (cTnI) в человеческой сыворотке и плазме с использованием иммунохимических систем серии Access для диагностики in vitro»
производства Иммунотех С.А.С. компания Бекмен Культер (Immunotech S.A.S. a Beckman Coulter Company), Франция

ИНОКИ № 221/2018

ЭЛЕКТРОННАЯ КОПИЯ ОФОРМЛЕНА ЦЕНТРОМ ИСПЫТАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

IMMUNOTECH
A BECKMAN COULTER COMPANY

КОПИЯ

BECKMAN COULTER.

Technical documentation

Instruction for use

Documentation technique
Instruction d'utilisation

Reagents in cartridge for highly sensitive quantitative determination of concentrations of cardiac troponin I (cTnI) in human serum and plasma using the Access immunochemical systems for in vitro diagnostics:

Highly sensitive troponin I, reagent (Access hsTnI) - 2 cartridges.

Réactifs en cartouche pour le dosage quantitatif hautement sensible des concentrations de troponine I cardiaque (cTnI) dans le sérum et le plasma humains à l'aide des systèmes immunochimiques Access pour le diagnostic in vitro :
Troponine I très sensible, réactif (Access hsTnI) - 2 cartouches.

Vu pour la certification matérielle
de la signature de M. ROQUES-VIOLIN
Marseille, le : 14 MAI 2020
Pr le Président de la Chambre
de Commerce et d'Industrie
Par délégation
Sandrine BESSIRON

As a responsible official for Immunotech S.A.S., a Beckman Coulter Company, I hereby certify that attached Instruction for Use is for product registration in Russia

En tant que responsable d'Immunotech S.A.S., une société Beckman Coulter, je certifie par la présente que la notice d'utilisation ci-jointe concerne l'enregistrement du produit en Russie.

Sophie Roques-Violin
Senior Manager Quality and Regulatory Affairs

Date: May 6, 2020

IMMUNOTECH S.A.S.
A BECKMAN COULTER COMPANY
130, av de Lattre de Tassigny
B.P. 177 - 13276 Marseille Cedex 9
France
Tél. 33 (0)4.91.17.27.00

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1- République Française
Le présent acte public

2- a été signé par SANDRINE BESSIRON
3- agissant en qualité d'Agent
4- est revêtu du sceau de la Chambre de Commerce et d'Industrie à MARSEILLE (BDR)
Attesté

5- à AIX-en-PROVENCE
6- le 26 Mai 2020
7- Par le Procureur Général près la Cour d'Appel d'AIX-EN-PROVENCE.
8- sous le n° 5001/2020
9- Sceau

P/O Le Procureur Général
10- Signature

Isabelle POUEY
Substitut Général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République Française approuve son contenu".

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

BECKMAN COULTER

CE

ACCESS
Immunoassay Systems

Инструкции по применению

© 2020 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.

ACCESS hsTnI
Высокочувствительный тропонин I, реагент (ACCESS hsTnI)

REF B52699

ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Только по назначению врача

ЕЖЕГОДНАЯ ПРОВЕРКА

Проверено	Дата	Проверено	Дата

ПРИНЦИП

НАЗНАЧЕНИЕ

Реагенты в картридже для высокочувствительного количественного определения концентраций кардиального тропонина I (cTnI) в человеческой сыворотке и плазме с использованием иммунохимических систем серии Access для диагностики in vitro предназначены для хемилюминесцентного анализа парамагнитных частицах для высокочувствительного количественного определения концентраций кардиального тропонина I (cTnI) в человеческой сыворотке и плазме с использованием иммунохимических систем Access в качестве вспомогательного метода для диагностики инфаркта миокарда (ИМ).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Тропонины (I, C и T) принадлежат к комплексу белков, модулирующих кальций-опосредованное взаимодействие между актином и миозином в мышечных клетках.[1] Номенклатура этих различных белков тропонинового комплекса происходит из их соответствующей функции для сокращения мышц. Тропонин T присоединяет тропониновый комплекс к тропомиозину актиновой нити, в то время как тропонин I ингибирует АТФазу актомиозина, а тропонин C является кальций-связывающей субъединицей. Идентифицированы три изоформы тропонина I (TnI): одна из них ассоциирована с быстро сокращающимися скелетными мышцами, другая — с медленно сокращающимися скелетными мышцами, а третья — с сердечной мышцей. Изоформы, ассоциированные с быстро и медленно сокращающимися скелетными мышцами, имеют похожую молекулярную массу, составляющую приблизительно по 20 000 дальтонов (Да). Специфическая для сердца изоформа TnI имеет молекулярную массу приблизительно 24 000 Да и содержит посттрансляционный «хвост» из 31 аминокислотных остатков на N–конце молекулы.[2,3] Эта последовательность и 42% и 45% несходство с последовательностями двух других изоформ сделали возможным создание высокоспецифических моноклональных антител без перекрестной реактивности с другими, несердечными формами TnI.[4,5]
В результате своей высокой тканевой специфичности cTnI является кардиоспецифичным, высокочувствительным маркером повреждения миокарда. Анализ Access hsTnI использует моноклональные антитела, направленные специфическим образом против человеческого cTnI.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

При инфаркте миокарда концентрация cTnI повышается несколько часов после появления симптомов со стороны сердца, достигает пика через 12–16 часов и может оставаться повышенной в течение 4–9 дней после ИМ.[6,7] Многочисленные патологии могут потенциально вызывать повышения тропонина без явной ишемической болезни сердца.[8,9] Эти патологии включают в себя, но не ограничиваются ими, застойную сердечную недостаточность, острую и хроническую травму, электрокардиоверсию, гипертензию, гипотензию, аритмии, эмболию легочной артерии, тяжелую астму, сепсис, критическое состояние, миокардит, инсульт, некардиальные хирургические вмешательства, чрезмерную физическую нагрузку, лекарственную токсичность (адриамицин, 5–фторурацил, герцептин, змеиные яды), терминальную стадию почечной недостаточности и рабдомиолиз с поражением сердца.[9,10]

Что важно, эти другие этиологии редко демонстрируют классический рисунок подъема и снижения при ИМ, что подчеркивает важность серийного мониторинга, когда клинический сценарий неоднозначен.[8,11]

Определение инфаркта миокарда

В 2012 году рабочая группа объединенных Европейского общества кардиологов (ESC), Фонда Американской коллегии кардиологов (ACCF), Американской ассоциации сердца (AHA) и Всемирной федерации сердца (WHF) опубликовала новое определение ИМ, в котором кардиальный тропонин (cTn) играет центральную роль.[11]

Документ от 2012 г. Third Universal Definition of Myocardial Infarction (дающий третье универсальное определение инфаркта миокарда), указывает, что у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с болью в груди или другими ишемическими симптомами, критериями для диагноза ИМ являются:

Обнаружение повышения и/или снижения значений кардиальных биомаркеров [предпочтительно кардиального тропонина] с по крайней мере на одно значение, характерное 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL), и по меньшей мере одного из следующих факторов:

- симптомы ишемии;
- новые или предположительно новые изменения зубца Т на сегменте ST (ST-T) или новая блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- диагностические визуальные признаки новой потери жизнеспособного миокарда или нового отклонения кинетики стенок миокарда;
- Идентификация тромба в коронарных артериях методом ангиографии или аутопсии.[11]

Кроме того, документ Third Universal Definition of Myocardial Infarction (дающий третье универсальное определение инфаркта миокарда), рекомендует оптимальный уровень погрешности (коэффициент вариации, или CV) для анализов тропонина ≤ 10% на уровне 99-ой процентили, верхнего референсного предела (URL), здоровой популяции.

Кардиальный тропонин следует измерять при поступлении, а затем серийно через регулярные промежутки времени, чтобы продемонстрировать повышение и/или снижение значений cTn. Когда повышенное значение cTn не подкрепляет диагноз острой ишемии миокарда, следует выполнить внимательный поиск других возможных этиологий повреждения миокарда.[12]

Высокочувствительные анализы тропонина

Международная федерация клинической химии (IFCC) выпустила инструкции по высокочувствительным анализам тропонина. Чтобы анализ был классифицирован как высокочувствительный, требуется выполнить два требования по характеристикам:

- Анализ должен иметь аналитическую погрешность ≤ 10% CV при 99-ой процентили верхнем верхнего референсного предела (URL), здоровой популяции.
- Анализ должен быть способен измерять cTn выше предела обнаружения у ≥ 50% здоровой популяции.[13]

По сравнению с современными анализами тропонина, высокочувствительный анализ демонстрирует значительно лучшую прецизионность на уровне 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL) и

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ниже, что позволяет лучше различать небольшие различия значений cTn между серийными измерениями.[14] Более точное определение 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL) также привело к возможности сообщать разные референсные интервалы для субъектов мужского и женского пола.[15] Несколько исследований подтвердили, что высокочувствительные анализы раньше обнаруживают высвобождение cTn и увеличивают чувствительность для диагностики ИМ при поступлении пациента. Это может упростить ранее определение или исключение ИМ.[14,16,17]

МЕТОДОЛОГИЯ

Анализ Access hsTnI представляет собой последовательный двустадийный иммуноферментный анализ («сэндвич»-метод). Моноклональное антитело к cTnI, конъюгированное с щелочной фосфатазой, добавляют в реакционную пробирку вместе с содержащим сурфактант буфером и пробой. После короткой инкубации добавляют парамагнитные частицы, покрытые моноклональными антителами к cTnI. Человеческий cTnI связывается с антителом к cTnI на твердой фазе, тогда как конъюгат антитела к cTnI и щелочной фосфатазы реагирует с разными антигенными участками на молекулах cTnI.

ОБРАЗЕЦ

СБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

1. Предпочитаемыми пробами являются пробы сыворотки и пробы плазмы с лития гепарином. Плазма с EDTA тоже является приемлемым типом пробы. **Пробы плазмы с лития гепарином, плазмы с EDTA и сыворотки не должны использоваться как взаимозаменяемые.**[18] Значения 99-ой процентили, представленные в разделе «Ожидаемые результаты», применяются к пробам плазмы с лития гепарином и пробам сыворотки. Коэффициент преобразования 0,90 следует применять к 99-ой процентили проб плазмы с EDTA.

ПРИМЕР: 0,90 x [99-ая процентиль, верхний референсный предел (URL) для плазмы с лития гепарином] = [99-ая процентиль, верхний референсный предел (URL) для плазмы с EDTA].

2. Роль преаналитических факторов при лабораторных испытаниях описана в большом количестве опубликованных литературных источников.[19,20] Для того чтобы свести к минимуму влияние преаналитических факторов, соблюдайте следующие рекомендации по обработке проб крови и работе с ними:[21]

   - Соберите все пробы крови, соблюдая установленные меры предосторожности при венопункции.
   - Дождитесь полного свертывания проб крови перед центрифугированием в вертикальном положении и закрытом состоянии.
     - Пробирки без антикоагулянта, содержащие гель-сепаратор, необходимо хранить в вертикальном положении сразу по завершении перемешивания.
     - Время контакта сыворотки/клеток до центрифугирования должно соответствовать рекомендациям производителя пробирки. Свертывание может замедлиться при более низких температурах или если пациент проходит антикоагулянтную терапию.
   - Храните пробирки все время закупоренными.
   - Разделите сыворотку или плазму, устранив физический контакт с клетками как можно скорее. Немедленно плотно закупорьте пробирку.
   - Храните пробы в полностью закупоренном состоянии при комнатной температуре (15–30°C) до 8 часов.
   - Если анализ не будет выполнен в течение 8 часов, поместите пробы в холодильник при 2–8°C.
   - Если анализ не будет завершен в течение 48 часов, замораживайте сыворотку и плазму с гепарином при температуре –20°C или ниже. Плазму с EDTA не следует замораживать.
   - Замороженные образцы можно хранить до 180 дней перед анализом.
   - Размораживайте пробы только один раз.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

3. При подготовке образцов используйте следующие указания.
   - Обеспечьте удаление остаточного фибрина и клеточного вещества перед анализом. Если этого не сделать, результаты могут быть ложно завышенными.[22]
   - Для плазмы избегайте перемещения материала из слоя лейкоцитов/тромбоцитов, расположенного сразу над эритроцитами. Если для центрифугирования используется ротор с фиксированным углом, следите за тем, чтобы не ресуспендировать тромбоциты.
   - Перенесите мутные пробы сыворотки или плазмы из исходной пробирки и центрифугируйте повторно перед анализом. Никогда не центрифугируйте образец в исходной пробирке, которая содержит сепарационное устройство (гелевый барьер) более одного раза.
   - При центрифугировании следуйте рекомендациям производителя пробирок для сбора крови.
4. В каждой лаборатории следует установить пригодность используемых пробирок для сбора крови и продуктов разделения сыворотки. Данные продукты могут различаться в зависимости от производителя или партии.

РЕАГЕНТЫ

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОДУКТЕ

Высокочувствительный тропонин I, реагент (Access hsTnI)

Кат. № B52699: 100 определений, 2 картриджа, 50 тестов в картридже

- Поставляется готовым к использованию.
- Храните в вертикальном положении в холодильнике при 2-10°C.
- Охлаждать при 2-10°C не менее двух часов перед использованием на приборе.
- Стабилен до истечения срока годности, указанного на этикетке, при хранении в невскрытой упаковке при 2-10°C.
- Стабилен при 2–10°C в течение 64 дней после первичного использования.
- Признаками возможной порчи могут быть поврежденный эластомерный слой на упаковке или выходящие за допустимые пределы показатели контроля качества.
- Не использовать комплект реагентов с признаками повреждений (например, в случае повреждения эластомера).
- Транспортирование должно проводиться при +2°C до +10°C любыми видами транспорта с соблюдением условий хранения.
- При соблюдении рекомендованного способа хранения изделия в невскрытых флаконах стабильны до конца срока годности, бозначенного на упаковке. Не рекомендуется использовать реагенты после истечения срока годности, указанного на этикетке.
- Срок годности указан на упаковке изделий и составляет 12 месяцев от даты производства. Дата производства и дата истечения срока годности указаны на упаковке.

Лунка	Компоненты
R1a:	Парамагнитные частицы Dynabeads*, покрытые мышиными моноклональными антителами к человеческому cTnI, взвешенные в буферизированном физиологическом растворе TRIS, с сурфактантом, альбумином бычьей сыворотки (BSA), < 0,1% азида натрия и 0,1% ProClin** 300.
R1b:	0,1N NaOH

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Лунка	Компоненты
R1c:	Буферизированный раствор TRIS, сурфактант, белок (мышиный), < 0,1% азида натрия и 0,1% ProClin 300.
R1d:	Конъюгат моноклональных антител овцы к человеческому cTnI и щелочной фосфатазы, разбавленный в буферизированном физиологическом растворе ACES, с сурфактантом, матрица BSA, белок (бычий, овечий, мышиный), < 0,1% азида натрия и 0,25% ProClin 300.

*Dynabeads является зарегистрированным товарным знаком Dynal A.S., Осло, Норвегия.

**ProClin™ является торговым знаком компании Dow Chemical Company («Dow») или дочерней компании Dow.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *in vitro*.
- Пробы пациента, а также продукты, полученные из крови, могут обрабатываться в стандартных условиях при минимальном риске с использованием описанной процедуры. Тем не менее, данные продукты, независимо от их происхождения, обработки или предварительной сертификации, следует обрабатывать как потенциально инфекционные в соответствии с универсальными мерами предосторожности и правилами проведения лабораторных и клинических испытаний. Для дезинфекции используйте соответствующее дезинфицирующее средство. Храните и утилизируйте данные материалы и емкости из-под них в соответствии с действующими местными предписаниями и руководствами.
- Сведения об опасности, представляемой продуктом, см. в следующих разделах: «АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ» И «КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ GHS».

ИНГРЕДИЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТЬЮ

⚠ ВНИМАНИЕ!

Консервант с содержанием азида натрия может образовывать взрывоопасные соединения в металлической водопроводной арматуре. См. бюллетень Национального института по охране труда и промышленной гигиене (NIOSH) «Взрывоопасные азиды (16.08.76)».
Во избежание накопления азидных соединений промыть сливные трубы водой после сброса неразбавленного реагента. Утилизацию азида натрия следует проводить в соответствии с соответствующими местными нормами.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ СГС

hsTnI PMP (Отделение R1a) ОСТОРОЖНО!

H316	Вызывает незначительное раздражение кожи.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H319	Вызывает серьезное раздражение глаз.
P280	Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.
P332+P313	При раздражении кожи: обратиться к врачу.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

	P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.
	P337+P313	Если раздражение глаз продолжается: обратиться к врачу.
	P362+P364	Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.
		Этоксилированный лауриловый спирт 1 - <3%
		реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 220-239-6](3:1) < 0,05%
0,1N NaOH (Отделение R1b)	ОПАСНО!	
	H314	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.
	P280	Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.
	P301+P330+P331	ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: прополоскать рот, НЕ вызывать рвоту.
	P303+P361+P353	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): промыть кожу водой.
	P305+P351+P338	ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промывать водой несколько минут. Снять контактные линзы, если они есть и это легко сделать. Продолжить промывание.
	P310	Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.
		Каустическая сода 0,1 - 1%
Буфер реагента hsTnI (Отделение R1c)	ОСТОРОЖНО!	
	H316	Вызывает незначительное раздражение кожи.
	H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
	P280	Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.
	P332+P313	При раздражении кожи: обратиться к врачу.
	P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.
	P362+P364	Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.
		3-((3-холамидопропил)диметиламмоний)-пропансульфонат 1 - 5%

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

		реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 220-239-6](3:1) < 0,05%
Конъюгат hsTnI (Отделение R1d)	ОСТОРОЖНО!	
	H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
	P280	Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.
	P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.
	P362+P364	Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.
		реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 220-239-6](3:1) < 0,05%

SDS	Паспорт безопасности доступен на сайте techdocs.beckmancoulter.com

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ВХОДЯТ В НАБОР РЕАГЕНТОВ

1. Калибраторы Access hsTnI Calibrators
   Поставляются нулевой концентрации, а также приблизительно 30,7, 144, 567, 2 293, 9 280 и 27 027 пг/мл (нг/л).
   Кат. № B52700
2. Материалы контроля качества (QC): имеющийся в продаже контрольный материал.
3. Access Sample Diluent A
   Флакон Кат. № 81908
   Упаковка разбавителя Кат. № A79783 (для использования со встроенной функцией разбавления системы UniCel DxI.)
4. Субстрат: Access Substrate
   Кат. № 81906
5. Access Промывочный буфер II, Кат. № A16792
   UniCel DxI Промывочный буфер II, Кат. № A16793

ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

R1	Комплекты реагентов Access hsTnI

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

КАЛИБРОВКА

ИНФОРМАЦИЯ О КАЛИБРОВКЕ

Для всех тестов необходима действительная калибровочная кривая. Для анализа Access hsTnI необходимо проводить калибровку раз в 63 дня. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по теории калибровки, конфигурированию калибраторов, вводу запроса на тестирование калибратора, а также анализу данных калибровки.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контрольные материалы имитируют характеристики проб и имеют важнейшее значение для контроля характеристик системы иммунологического анализа. Поскольку пробы могут обрабатываться в любое время не в «пакетном» формате, а в формате «произвольного доступа», измерение контроля качества должно проводиться не менее одного раза в сутки.[23] Используйте доступные для приобретения материалы контроля качества, которые покрывают как минимум два уровня аналита. Рекомендуется, чтобы рассматривался хотя бы один уровень рядом с пороговым уровнем для ИМ. Более частое проведение контрольный материал или использование дополнительных контрольных материалов является прерогативой пользователя системы с учетом требований хорошей лабораторной практики, лабораторной аккредитации и действующего законодательства. Для восстановления концентрации и хранения следуйте инструкциям производителя. В каждой лаборатории следует установить средние значения и приемлемые диапазоны в целях проверки соответствующих рабочих параметров. При разработке анализа использовали нативный человеческий cTnI. Материалы для контроля качества, содержащие TnI из других источников, (например, рекомбинантные антигены) могут вести себя иначе. Результаты контроля качества, не соответствующие приемлемому диапазону, могут указывать на ошибочные результаты тестирования. Изучите все полученные результаты тестирования после получения последней приемлемой точки тестирования контроля качества для данного анализируемого вещества. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по анализу результатов контроля качества.

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

ПРОЦЕДУРНЫЕ КОММЕНТАРИИ

1. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения подробной информации по установке, запуску, принципам работы, функциональным характеристикам системы, инструкциям по эксплуатации, калибровочным процедурам, функциональным ограничениям и мерам предосторожности, а также по предотвращению опасных ситуаций, техническому обслуживанию и выявлению и устранению неисправностей.
2. Перемешайте содержимое новых (невскрытых) упаковок реагента, осторожно переворачивая упаковку несколько раз перед загрузкой в прибор. Не переворачивайте открытые упаковки.
3. Используйте пятьдесят пять (55) мкл пробы для каждого определения в дополнение к мертвому объему системы и используемой пробирки (емкости) для пробы при запросе анализа hsTnI. Для каждого определения с встроенной функцией разбавления системы DxI используйте пятьдесят (50) мкл пробы вдобавок к объему контейнера пробы и мертвому объему системы (название теста: dhsTn). Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации о минимальном объеме пробы.
4. По умолчанию системной единицей измерения результатов пробы является пг/мл. Для перевода единиц представления результата пробы в единицы Международной системы единиц (единицы СИ), нг/л, обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе. Чтобы самостоятельно преобразовать значения концентраций в единицы СИ, умножьте пг/мл на коэффициент 1.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ПРОЦЕДУРА

Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по управлению пробами, конфигурированию тестов, запросу на тестирование и анализу результатов.

- Выберите hsTnI в качестве названия теста при анализе проб, содержащих cTnI в концентрации, не превышающей концентрацию калибратора Access hsTnI S6 Calibrator.
- Пользователи UniCel DxI могут использовать встроенную функцию разбавления системы UniCel DxI (название теста: dhsTn) для анализа проб, содержащих cTnI в концентрации, превышающей концентрацию калибратора Access hsTnI S6 Calibrator.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты анализа автоматически определяются программным обеспечением системы. Количество анализируемого вещества в пробе определяется на основе измерения свечения с использованием калибровочных данных, сохраняемых в системе. Результаты анализа могут быть рассмотрены на соответствующем экране. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения более подробных инструкций по проверке результатов проб.

ВЫДАЧА РЕЗУЛЬТАТОВ

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено многоцентровое проспективное исследование для установления 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL) в популяции практически здоровых взрослых субъектов. Оценивали пробы сыворотки и пробы плазмы с лития гепарином. Субъекты в возрасте от 21 до 99 лет были набраны в пяти географически разнородных местоположениях в США. Всего 494 мужчины и 595 женщин были включены в исследование 45% в возрасте ≥60 лет.

Субъектов обследовали и исключали, если они отвечали одному из следующих критериев:

- Заболевание(-ия) сердечно-сосудистой системы или влияющие на сердечно-сосудистую систему
- В настоящее время принимает препараты в связи с сердечно-сосудистым заболеванием
- Диабет
- Хроническая почечная недостаточность.
- Другие серьезные хронические заболевания (например, рак, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), ВИЧ красная волчанка, и т. д.)
- Острая бактериальная или вирусная инфекция
- Беременность

Наблюдаемая 99-ая процентиль, верхнего референсного предела (URL) в 1 089 проб плазмы с лития гепарином, измеренная непараметрическим методом, составляет 17,5 пг/мл (нг/л) (95% ДИ: 12,6–20,7). Не наблюдалось количественных различий в результатах между пробами сыворотки и пробами плазмы с лития гепарином.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 1.0 99-ая процентиль, верхний референсный предел (URL), здоровой популяции

Популяция	N	99-ая процентиль, верхний референсный предел (URL), пг/мл (нг/л)	95% ДИ пг/мл (нг/л)
Женщины	595	11,6	8,4 - 18,3
Мужчины	494	19,8	14,0 - 42,9
Суммарно	1089	17,5	12,6 - 20,7

Примечание. В каждой лаборатории следует валидировать или установить собственные референсные интервалы в целях обеспечения надлежащего представления особых групп пациентов.

Текущие рекомендации IFCC указывают, что высокочувствительные анализы должны иметь аналитическую погрешность ≤ 10% CV на 99-ой процентили, верхнего референсного уровня (URL) здоровой популяции.[13] Для Access hsTnI 10% CV предела количественного определения (LoQ) был измерен как 5,6 пг/мл (нг/л).

Кроме того, IFCC заявляет, что высокочувствительный анализ должен быть способен измерять cTn выше предела обнаружения (LoD) у ≥ 50% здоровой популяции. В представленном выше исследовании у >50% субъектов концентрация cTnI была выше наблюдаемого предела чувствительности.

Погрешность на установленных 99-ых процентилях, верхних референсных пределов (URL)

Был построен график ожидаемой погрешности при клинически релевантном диапазоне концентрации, с использованием результатов из исследований предела количественного определения (LoQ), чтобы создать регрессию наилучшего соответствия, описывающую связь %CV и концентрации cTnI. Регрессионный анализ, использующий пробы плазмы с лития гепарином, оценивался для оценочного определения погрешности при установленных значениях 99-ой процентили (таблица 2.0).

Таблица 2.0 Погрешность на установленных 99-ых процентилях, верхних референсных уровнях (URL)

Популяция	99-ая процентиль, верхний референсный предел (URL), пг/мл (нг/л)	% CV, основанный на профиле погрешности предела количественного определения (LoQ)
Женщины	11,6	4,2
Мужчины	19,8	3,6
Суммарно	17,5	3,7

ПРИМЕЧАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ АНАЛИЗА

ОГРАНИЧЕНИЯ

1. Точность измерения в пробах может быть гарантирована только в пределах диапазона линейности от предела обнаружения (LoD) до концентрации самого высокого калибратора (S6) (приблизительно 27 027 пг/мл [нг/л]).
   - Если значение анализа пробы меньше нижнего предела обнаружения (LoD), обозначьте результаты как меньше этого значения (т.е. < 2,3 нг/мл [пмоль/л]).
   - Если результат пробы превышает установленное значение калибратора с наивысшей концентрацией Access hsTnI Calibrator (S6), обозначьте результаты как превышающие данное значение. В противном случае разбавьте один объем пробы 9 объемами разбавителя пробы Access A

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

2. Обратитесь к соответствующим руководствам по системе и/или к справочной системе для получения инструкций по обозначению разведения пробы в запросе на тестирование. Система сообщает результаты с поправкой на разведение.

3. **Встроенная функция разбавления для систем UniCel DxI:**

   Встроенная функция разбавления системы DxI автоматизирует процесс разбавления, используя один объем пробы на 9 объемов разбавителя пробы Access A, позволяя выполнить количественное определение проб до 10-кратного заявленного значения калибратора с наивысшей концентрацией (S6). Результаты системы будут представлены с учетом разведения.

4. Пробы с очень высокими концентрациями cTnI могут приводить к переносу в реагентный картридж Access hsTnI. Степень наблюдаемого переноса прямо пропорциональна концентрации cTnI, которая присутствует в пробе с высокой концентрацией. Если проводится тестирование пробы с cTnI >270 000 пг/мл (нг/л), может наблюдаться клинически значимый перенос со всеми последующими пробами, тестирование которых выполняется из того же реагентного картриджа. В одном исследовании расчетный перенос (на основании верхнего и нижнего пределов 95%-ного ДИ) составил 3–5 пг/мл (нг/л) из пробы с высокой концентрацией 270 000 пг/мл (нг/л) и 5–8 пг/мл (нг/л) из пробы с высокой концентрацией 500 000 пг/мл (нг/л). При подозрении на перенос в реагентный картридж используйте свежий реагентный картридж и повторите анализ всех проб, которые тестировались после пробы с высокой концентрацией cTnI.

5. Для анализов, использующих антитела, существует вероятность интерференции со стороны гетерофильных антител в пробе пациента. У пациентов, имеющих постоянный контакт с животными, или проходивших иммунотерапию, или диагностические процедуры с использованием иммуноглобулинов или их фрагментов, могут вырабатываться человеческие антитела к клеткам животных (т.е. HAMA), которые влияют на результаты иммунного анализа. Кроме того, в пробе пациента могут присутствовать другие антитела (например, человеческие антикозьи антитела).[24,25] Интерференция с этими антителами может привести к получению ошибочных результатов. Тщательно проверяйте результаты анализов пациентов с подозрением на наличие этих антител.

6. В пробах пациента могут присутствовать другие потенциальные факторы, вызывающие интерференцию, что может привести к ошибочным результатам иммунохимических анализов. Некоторые примеры были приведены в литературе, включая ревматоидный фактор, эндогенную щелочную фосфатазу, фибрин и белки, способные связываться со щелочной фосфатазой.[26,27] Тщательно оценивайте результаты анализа проб пациентов, которые могут иметь данные виды интерференции.

7. При разработке анализа использовали нативный человеческий кардиальный тропонин. Тропонин I не из этого источника (например, рекомбинантные антигены) может вести себя иначе.

8. Результаты Access hsTnI должны интерпретироваться с учетом общих клинических проявлений пациента, включая симптомы, историю болезни, данные дополнительных исследований и другую информацию.

9. Результаты по тропонину различаются для разных методов в связи с выбором стандартизации или прослеживаемости.[28,29] Результаты, полученные при использовании разных методов анализа тропонина, не являются взаимозаменяемыми

10. Анализ Access hsTnI не демонстрирует сколько-нибудь существенного hook-эффекта до 2 000 000 пг/мл (нг/л).

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Многоцентровое проспективное исследование было проведено для оценки диагностической точности анализа Access hsTnI с использованием установленных 99-ых процентилей, верхних референсных пределов (URL). Это исследование было разработано для установления клинических характеристик Access hsTnI в качестве вспомогательного метода для диагностики инфаркта миокарда (ИМ).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Исследование включало в себя 1 851 доступных для оценки субъектов из пациентов отделения неотложной помощи, поступивших с болью в груди или эквивалентными ишемическими симптомами, позволяющими предположить острые коронарные синдромы (ACS). В исследовании приняли участие всего 14 географически разнородных, связанных с больницами первичного медицинского обслуживания отделениями неотложной помощи, отражающие региональные, городские, пригородные и сельские популяции пациентов.

Истинный статус ИМ всех субъектов оценивался независимой группой врачей-экспертов по критериям, согласующимся с универсальным определением инфаркта миокарда.[30] Эксперты не имели информации относительно результатов анализа Beckman Coulter и диагноза лечащего врача. Все результаты, представленные ниже, были основаны на диагнозах, поставленных экспертной группой. Частота ИМ составила 13% (238/1851).

Пробы анализировали в трех независимых клинических лабораториях на нескольких системах иммунологического анализа Access. Испытание проводили с использованием проб сыворотки и проб плазмы с лития гепарином. Результаты исследования для плазмы с лития гепарином приводятся в таблице 3.0. Результаты представлены для следующих интервалов времени между поступлением в отделение неотложной помощи (ED) и сбором проб:

- На исходном уровне, ≥ 1–3 часов, ≥ 3–6 часов и ≥ 6–9 часов после приема

Клиническая чувствительность и специфичность

Диагностическая чувствительность (% правильно диагностированных ИМ) и специфичность (% правильно диагностированных случаев, не являющихся ИМ) были рассчитаны по инструкции CLSI I/LA21-A2.[31] Оценки чувствительности и специфичности были определены путем деления количества пациентов, которым был поставлен правильный диагноз при использовании анализа Access hsTnI (n), на общее количество пациентов с поставленным экспертной комиссией диагнозом (N).

Положительная прогностическая значимость (ППЗ) и отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ)

ППЗ (вероятность диагноза ИМ у пациентов с cTnI > 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL)) и ОПЗ (вероятности диагноза, отличающегося от ИМ, у пациентов с cTnI ≤ 99-ой процентили, верхнего референсного предела (URL)), были рассчитаны по инструкциям CLSI I/LA21-A2.[31] Оценки ППЗ были определены путем деления количества пациентов с повышенными значениями cTnI и поставленными экспертной комиссией диагнозами ИМ (n) на общее количество пациентов с повышенными значениями cTnI (N). Оценки ОПЗ были определены путем деления количества пациентов без повышенных значений cTnI и с отклоненными экспертной комиссией диагнозами ИМ (n) на общее количество пациентов без повышенных значений cTnI (N).

Анализ прогностической значимости непосредственно связан с распространенностью заболевания в популяции целевого применения. Общая распространенность ИМ 13% в этом исследовании согласуется с данными в литературных источниках и данными здравоохранения и показывает, что популяция исследования является репрезентативной для популяции целевого применения. Так как анализ прогностической значимости зависит от распространенности, результаты могут различаться в разных регионах и разных учреждениях.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 3.0 Клинические характеристики Access hsTnI с использованием расчетных пороговых уровней 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL). Представлены в разные интервалы времени после поступления в отделение неотложной помощи

Пороговый уровень 99-ой процентили, верхнего референсного предела (URL), пг/мл (нг/л)	Часы после поступления в отделение неотлож. помощи	Чувствительность		Специфичность		ППЗ		ОПЗ	
		% (n/N)	95% CI	% (n/N)	95% CI	% (n/N)	95% CI	% (n/N)	95% CI
Суммарно: 17.5	Начальный	90 (198/219)	86 - 94	90 (1 390/1 539)	89 - 92	57 (198/347)	52 - 62	99 (1 390/1 411)	98 - 99
	≥ 1–3 часов	97 (116/120)	92 - 99	90 (873/970)	88 - 92	55 (116/213)	48 - 61	100 (873/877)	99 - 100
	≥ 3–6 часов	94 (130/138)	89 - 98	88 (767/871)	86 - 90	56 (130/234)	49 - 62	99 (767/775)	98 - 100
	≥ 6–9 часов	94 (34/36)	81 - 99	88 (183/208)	83 - 92	58 (34/59)	44 - 70	99 (183/185)	96 - 100
Женщины: 11,6	Начальный	94 (66/70)	86 - 98	90 (666/738)	88 - 92	48 (66/138)	39 - 57	99 (666/670)	99 - 100
	≥ 1–3 часов	98 (39/40)	87 - 100	90 (446/494)	87 - 93	45 (39/87)	34 - 56	100 (446/447)	99 - 100
	≥ 3–6 часов	100 (43/43)	92 - 100	88 (351/401)	84 - 91	46 (43/93)	36 - 57	100 (351/351)	99 - 100
	≥ 6–9 часов	93 (13/14)	66 - 100	84 (81/97)	75 - 90	45 (13/29)	26 - 64	99 (81/82)	93 - 100
Мужчины: 19,8	Начальный	91 (136/149)	86 - 95	88 (707/801)	86 - 90	59 (136/230)	53 - 66	98 (707/720)	97 - 99
	≥ 1–3 часов	96 (77/80)	89 - 99	88 (419/476)	85 - 91	58 (77/134)	49 - 66	99 (419/422)	98 - 100
	≥ 3–6 часов	93 (88/95)	85 - 97	86 (404/470)	83 - 89	57 (88/154)	49 - 65	98 (404/411)	97 - 99
	≥ 6–9 часов	96 (21/22)	77 - 100	87 (96/111)	79 - 92	58 (21/36)	41 - 75	99 (96/97)	94 - 100

Примечание. Анализ Access hsTnI не предназначен для использования как отдельный анализ; результаты необходимо интерпретировать в сочетании с другими диагностическими тестами и клинической информацией.

Анализ значений дельта

Значения дельта показывают значительное повышение или снижение между серийными измерениями cTnI. Использование значений дельта может улучшить клиническую специфичность и ППЗ для острого ИМ, по сравнению с оценкой, основанной только на пороговом уровне 99-ой процентили, верхнего референсного предела (URL).[32,33] Когда получены серийные пробы и дельты cTnI рассмотрены в клиническом контексте каждого пациента, острый ИМ можно быстрее отличить от других состояний, вызывающих повреждение

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

миокарда. Значения дельты должны быть определены специфическим образом для анализа каждого производителя, и должны иметься четкие критерии для метода расчета.[13]

Был проведен анализ для оценки диагностической точности потенциальных значений дельта для Access hsTnI, при использовании в сочетании с 99-ой процентилью верхнего референсного предела (URL); в исследование был включен 1 721 субъект из многоцентрового проспективного исследования. В анализе использовались пробы плазмы с лития гепарином. Оценивали две группы:

- Субъекты со значением cTnI > 99-й процентили, верхнего референсного предела (URL), и максимальным наблюдаемым изменением cTnI ≥ значения дельта между моментами времени (положительный результат)
- Субъекты, не имеющие значения cTnI > 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL), или не имеющие изменение cTnI ≥ значения дельта между моментами времени, или и то, и другое (отрицательный результат)

Результаты сравнивали с истинным статусом ИМ всех субъектов, который определялся комиссией независимых экспертов. Чувствительность, специфичность, ППЗ и ОПЗ сообщаются в таблице 4.0. Значения дельта также оценивались в сочетании со специфическими для пола 99-ми процентилями, верхнего референсного предела (URL), по отдельности рассматривая мужчин и женщин; не было обнаружено значительного влияния на диагностичекую точность.

Специфичность при использовании 990-й процентили верхнего референсного предела (URL), находится в диапазоне от 84 до 90%. При добавлении к анализу значения дельты специфичность находится в диапазоне от 92 до 99%, в зависимости от величины рассматриваемого значения дельты. ППЗ с использованием только порогового уровня 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL) находится в диапазоне от 45 до 59%. При добавлении к значения дельты к анализу ППЗ находится в диапазоне от 62 до 90%, в зависимости от величины рассматриваемого значения дельты.

Таблица 4.0 Диагностическая точность значений изменения дельты, используемых в сочетании с повышением > общего порогового уровня 99-ой процентили, верхнего референсного предела (URL): 17,6 пг/мл (нг/л)

Значение изменения дельты (≥) пг/мл (нг/л)	Время отбора серийных проб	Чувствительность % (n/N)	Специфичность % (n/N)	ППЗ % (n/N)	ОПЗ % (n/N)
3	Исходный уровень против 1–3 часов	76 (94/123)	95 (938/986)	66 (94/142)	97 (938/967)
	Исходный уровень против 3–6 часов	87 (109/125)	92 (759/826)	62 (109/176)	98 (759/775)
5	Исходный уровень против 1–3 часов	71 (87/123)	97 (959/986)	76 (87/114)	96 (959/995)
	Исходный уровень против 3–6 часов	78 (97/125)	95 (788/826)	72 (97/135)	97 (788/816)
11	Исходный уровень против 1–3 часов	61 (75/123)	99 (971/986)	83 (75/90)	95 (971/1019)
	Исходный уровень против 3–6 часов	60 (75/125)	98 (805/826)	78 (75/96)	94 (805/855)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 4.0 Диагностическая точность значений изменения дельты, используемых в сочетании с повышением > общего порогового уровня 99-ой процентили, верхнего референсного предела (URL): 17,5 пг/мл (нг/л), Продолжение

Значение изменения дельты (≥) пг/мл (нг/л)	Время отбора серийных проб	Чувствительность % (n/N)	Специфичность % (n/N)	ППЗ % (n/N)	ОПЗ % (n/N)
22	Исходный уровень против 1–3 часов	50 (62/123)	99 (979/986)	90 (62/69)	94 (979/1040)
	Исходный уровень против 3–6 часов	54 (67/125)	99 (817/826)	88 (67/76)	93 (817/875)

Примечание. Значения ППЗ и ОПЗ зависят от распространенности, и результаты будут различаться в зависимости от площадки и региона. В каждой лаборатории следует валидировать эти данные или установить собственные значения дельты в целях обеспечения надлежащего представления особых групп пациентов. Значения дельты не предназначены для использования изолированно результаты необходимо интерпретировать в сочетании с другими диагностическими тестами и клинической информацией.

ДИАПАЗОН ЛИНЕЙНОСТИ

Репрезентативные данные по линейности предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

На основании CLSI EP6-A[34] одна проба с высокой концентрацией, приблизительно на уровне калибратора с наивысшей концентрацией, и одна проба с низкой концентрацией, приблизительно на пределе обнаружения были смешаны для получения 7 концентраций пробы, равномерно распределенных по диапазону аналитического измерения. Четыре повтора 7 проб, полученных путем смешивания, 4 повтора проб с низкой концентрацией и 8 повторов проб с высокой концентрацией были протестированы на одной системе иммунологического анализа DxI и на одной системе иммунологического анализа Access 2. Анализ Access hsTnI был разработан как линейный, с максимальной процентной погрешностью 10% для проб в диапазоне аналитического измерения. Одно исследование, проанализированное с использованием метода линейной регрессии, продемонстрировало максимальную процентную погрешность 6% для проб в диапазоне аналитического измерения.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАЗБАВЛЕНИЯ

Репрезентативные данные для восстановления разбавления приводятся только в иллюстрационных целях. Характеристики, полученные в отдельных лабораториях, могут различаться.

Пять проб, содержащих повышенные уровни cTnI, были разведены 1:10 с использованием разбавителя пробы Access A. Пять повторностей каждой пробы, проанализированные на системе иммунологического анализа DxI, дали следующие результаты:

Таблица 5.0 Результаты исследования восстановления разбавления

ОБРАЗЕЦ	Ожидаемая концентрация пг/мл (нг/л)	Установленная средняя концентрация пг/мл (нг/л)	Индивидуальное среднее значение восстановления (%)
Сыворотка 1	21 304	21 902	103
Сыворотка 2	14 573	13 271	91
Литий гепарин 1	17 513	20 030	114

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 5.0 Результаты исследования восстановления разбавления, Продолжение

ОБрАЗЕЦ	Ожидаемая концентрация пг/мл (нг/л)	Установленная средняя концентрация пг/мл (нг/л)	Индивидуальное среднее значение восстановления (%)
Литий гепарин 2	23 324	21 246	91
Литий гепарин 3	13 404	11 940	89

ПОГРЕШНОСТЬ

Репрезентативные данные по погрешности предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Анализ Access hsTnI демонстрирует внутрилабораторную (общую) погрешность ≤ 10% CV при концентрациях ≥ 11,5 пг/мл (нг/л) и внутрилабораторное стандартное отклонение (SD) ≤ 1,15 пг/мл (нг/л) для концентраций < 11,5 пг/мл (нг/л).

Одно исследование, базирующееся на инструкциях CLSI EP5-A3[35], предоставило следующие результаты. В этом исследовании использовались три объединенных пула проб пациентов анализируемые дважды, в 2 экспериментах каждый день, в течение 20 дней, что дало всего 40 экспериментов и 80 повторностей.

Таблица 6.0 Результаты исследования погрешности

Образец:	Среднее значение пг/мл (нг/л) (n=80)	В пределах анализа	Между сериями	Внутрилабораторная (общая погрешность)
		Коэф. вариации (CV %)	Коэф. вариации (CV %)	Коэф. вариации (CV %)
Пул низкой концентрации	30,3	4	6	7
Пул средней концентрации	110	4	4	6
Пул высокой концентрации	17 667	4	3	5

Было проведено отдельное исследование на независимой испытательной площадке. Это исследование базировалось на инструкциях CLSI EP05-A3. В нем использовались пять объединенных пулов проб пациентов покрывающие диапазон измерения анализа, включая один пул с концентрацией около 99-ой процентили верхнего референсного предела (URL), и четыре коммерческих контрольных материала. Пробы анализировали в двух повторностях в 2 экспериментах каждый день, в течение 20 дней, что составило всего 40 экспериментов и 80 повторностей.

Таблица 7.0 Результаты исследования погрешности

Образец:	Среднее значение пг/мл (нг/л) (n=80)	Общая погрешность SD пг/мл (нг/л)	Общая неточность (%CV)
Пул 1	7,8	0,62	8
Пул 2	13,0	0,73	6
Пул 3	32	1,64	5
Пул 4	107	4,22	4
Пул 5	20 268	949	5

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 7.0 Результаты исследования погрешности, Продолжение

Образец:	Среднее значение пг/мл (нг/л) (n=80)	Общая погрешность SD пг/мл (нг/л)	Общая неточность (%CV)
QC 1	25,6	1,54	6
QC 2	62	3,22	5
QC 3	1 242	43	3
QC 4	15 415	740	5

Аналитическая специфичность / интерференции

Репрезентативные данные по аналитической специфичности/интерференции предоставлены исключительно для пояснений. Показатели , полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

В пробы плазмы и сыворотки крови человека с лития-гепарином, содержащие концентрации cTnI приблизительно 10 пг/мл (нг/л) и 100 пг/мл (нг/л), были добавлены указанные ниже вещества, после чего проведено тестирование на одной системе иммунологического анализа Access 2 и на одной системе иммунологического анализа DxI. Значения были рассчитаны в соответствии с CLSI EP7-A2.[36] Интерференция определялась при измерении контролей (без добавления интерферирующих веществ) и соответствующих тестовых проб (с добавленными интерферирующими веществами). При концентрациях, указанных в таблице 8.0, существенной интерференции не наблюдалось. Разница концентраций между контрольными и тестовыми пробами не превышала ±10% для проб с концентрацией > 11,5 пг/мл (нг/л). Разница концентраций между контрольными образцами и тестовыми пробами для проб с концентрацией ≤ 11,5 пг/мл (нг/л) находилась в пределах 2CO (2CO составляет 2,30 пг/мл (нг/л)).

Таблица 8.0 Проверенные вмешивающиеся вещества

Вещество	Добавленная концентрация	Вещество	Добавленная концентрация
Ацетаминофен	50 мг/дл	Фибриноген	1 000 мг/дл
Ацетилсалициловая кислота	65 мг/дл	Фуросемид	40 мг/дл
Атенолол	1 мг/дл	Гемоглобин	4 мг/мл
Аторвастатин	20 мкг/мл	Человеческий сывороточный альбумин	6 000 мг/дл
Билирубин (конъюгированный)	40 мг/дл	Ибупрофен	50 мг/дл
Билирубин (неконъюгированный)	20 мг/дл	Интралипид	3 000 мг/дл
Бивалирудин	42 мкг/мл	Натриевый-гепарин	28,8 Ед/мл
Кофеин	10 мг/дл	Метилдофа	2,5 мг/дл
Каптоприл	5 мг/дл	Нитрофурантоин	6,4 мг/дл
Циннаризин	40 мг/дл	Нистатин	2 мг/дл
Клопидогрел	75 мкг/мл	Фенобарбитал	20 мкг/мл
Кокаин	2 мг/дл	Рифампицин	60 мкг/мл
Циклоспорин	5 мкг/мл	Розувастатин	20 мкг/мл
Дигоксин	200 нг/мл	Тканевый активатор плазминогена (TPA)	2,5 мкг/мл
Допамин	65 мг/дл	Верапамил	16 мг/дл

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Исследование проводили для оценки потенциальной перекрестной реактивности анализа с другими веществами, схожими по структуре с cTnI. В пробы плазмы и сыворотки крови человека с лития гепарином, содержащие концентрации cTnI приблизительно 10 пг/мл (нг/л) и 100 пг/мл (нг/л), были добавлены указанные ниже вещества, после чего проведено тестирование на одной системе иммунологического анализа Access 2 и на одной системе иммунологического анализа DxI 800. Значения были рассчитаны в соответствии с CLSI EP7-A2.[36]При концентрациях, указанных в таблице 9.0, существенной перекрестной реактивности не наблюдалось. Разница концентраций между контрольными образцами и тестовыми пробами не превышала ±10% для проб с концентрацией > 11,5 пг/мл (нг/л). Разница концентраций между контрольными образцами и тестовыми пробами для проб с концентрацией ≤ 11,5 пг/мл (нг/л) находилась в пределах 2CO (2CO составляет 2,30 пг/мл (нг/л)).

Таблица 9.0 Проверенные перекрестно реагирующие вещества

Вещество	Добавленная концентрация (нг/мл)
Актин	1 000
Креатинкиназа-МВ	1 000
МИОГЛОБИН	1 000
Миозин	1 000
Сердечный тропонин C	250
Скелетный тропонин I	250
Тропомиозин	1 000
Кардиальный тропонин T	125

Репрезентативные данные касательно предела бланка предела обнаружения , предела Обнаружения, и предела количественного определения предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

ПРЕДЕЛ БЛАНКА

Предел бланка (LoB) был протестирован с помощью протокола на основе CLSI EP17-A2.[37] Исследования проводили с использованием всего 3 партий реагента, 3 партий калибратора и нескольких систем иммунологического анализа DxI и Access 2. В каждом исследовании 5 повторностей четырех проб с нулевой концентрацией аналита (калибратор S0 Calibrator и разбавитель пробы A) измерялись в 3 экспериментах. Предел бланка (LoB) для анализа Access hsTnI находился в диапазоне от 0,0 до 1,7 пг/мл (нг/л) по выполненным исследованиям. Наблюдаемый предел бланка (LoB) для Access hsTnI составляет 1,7 пг/мл (нг/л).

ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ

Предел чувствительности (LoD) был протестирован с помощью протокола на основе CLSI EP17-A2.[37] Исследования проводили с использованием всего 3 партий реагента, 3 партий калибратора и нескольких систем иммунологического анализа Access 2 и DxI. Оценивали пробы сыворотки и пробы плазмы с лития гепарином. В каждом исследовании 5 повторностей пяти проб с низкой концентрацией измеряли в 10 экспериментах. Предел чувствительности (LoD) для анализа Access hsTnI находился в диапазоне от 1,0 до 2,3 пг/мл (нг/л) по выполненным исследованиям. Наблюдаемый предел чувствительности (LoD) для Access hsTnI составляет 2,3 пг/мл (нг/л).

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Предел количественного определения (LoQ) был протестирован с помощью протокола на основе CLSI EP17-A2.[37] Исследования проводили с использованием всего 3 партий реагента, 3 партий калибратора и нескольких систем иммунологического анализа Access 2 и DxI. В каждом исследовании 5 повторностей 13 проб измеряли в 10 экспериментах. Оценивали пробы сыворотки и пробы плазмы с лития гепарином. LoQ был определен как наименьшая концентрация, которая могла быть измерена с общей погрешностью ≤ 20%

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

CV. 20% CV предела чувствительности (LoQ) для анализа Access hsTnI находился в диапазоне от 1,0 до 2,3 пг/мл (нг/л) по выполненным исследованиям. Наблюдаемый 20% CV предела чувствительности (LoQ) для Access hsTnI составляет 2,3 пг/мл (нг/л).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Beckman Coulter, стилизованный логотип и упоминаемые здесь знаки продукции и услуг Beckman Coulter являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками корпорации Beckman Coulter в Соединенных Штатах и других странах.

Могут быть охвачены одним или более патентами. — см. www.beckmancoulter.com/patents.

Показания к применению: Не применимо.

Побочное действие: Не применимо.

Противопоказания: Не применимо.

СВЕДЕНИЯ О РЕДАКЦИЯХ

Missing translation for glossary ID 191944 (Revision A)

КЛЮЧ СИМВОЛОВ

Глоссарий символов доступен на сайте techdocs.beckmancoulter.com (номер документа C02724)

Гарантийные обязательства:

1. Производитель гарантирует соответствие выпускаемых изделий требованиям нормативной и технической документации.
2. Безопасность и качество изделия гарантируются в течение всего срока годности.
3. Производитель отвечает за недостатки изделия, за исключением дефектов, возникших вследствие нарушения правил пользования, условий транспортирования и хранения, либо третьих лиц, либо непреодолимой силы.
4. Производитель обязуется за свой счет заменить изделие, технические и функциональные характеристики (потребительские свойства) которого не соответствуют нормативной и технической документации, если указанные недостатки явились следствием скрытого дефекта материалов или некачественного изготовления изделия производителем.

При обращении с медицинскими отходами на территории Российской Федерации необходимо соблюдать местное законодательство и, в частности, санитарные правила и нормы № 2.1.7.2790-10 от 12 декабря 2010 г., "Санитарно-эпидемиологические требования по обращению с медицинскими отходами". Процедура утилизации отходов определяется в соответствии с правилами и предписаниями Федерального закона № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» от 24 июня 1998 г. Высокочувствительный тропонин, реагент относится к классу Б (эпидемиологически опасные отходы)

Перечень применяемых стандартов: ISO 14971:2007, EN ISO 14971:2007, EN 13641:2002, EN13612:2002, EN 13612:2002, ISO 17511:2003, EN ISO 13640:2002, EN ISO 23640:2011, ISO 13485:2003, EN ISO 13485:2012, ISO 18113-1:2009, ISO 18113-2:2009, ISO 18113-1:2011, ISO 18113-2:2011,EN ISO 18113-1:2011, EN ISO 15223-1:2012, EN 980:2008

По вопросам качества продукции обращаться к представителю производителя на территории РФ:

ООО «Бекмен Культер» 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д.21, стр.3 Тел. +7 (495) 228 67 00, e-mail: beckman.ru@beckman.com

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ССЫЛКИ

1. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. Biochem Soc Trans 1979; 7: 593-617.
2. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. FEBS Lett 1990; 270: 57-61.
3. Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. Mol Cell Biochem 1999; 190: 9-32.
4. Katrukha A. Antibody selection strategies in cardiac troponin assay. In: Wu AHB, editor. Cardiac markers, 2nd ed. Totowa (NJ): Humana Press Inc., 2003, 173-185.
5. Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, Le Nguyen D, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. Mol Immunol 1992; 29: 271-278.
6. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. Clin Chem 1995; 41: 1266-1272.
7. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. Clin Chim Acta. 1996; 245: 19-38.
8. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1-11.
9. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ 2005; 173: 1191-1202.
10. Jeremias A, Gibson CM. Narrative Review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. Ann Intern Med 2005; 142: 786-91.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551-67. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1581-98. Circulation 2012; 126: 2020-35. Available online at: www.escardio.org/guidelines.
12. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. Circulation 2002; 106: 2871-2872.
13. Clinical Applications of Cardiac Bio-markers. IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 26 July 2014. Web. 14 Feb. 2017.
14. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 2012; 33: 2252-7.
15. Apple F, Ler R, Murakami M. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. Clinical Chemistry 58:11, 1574–1581 (2012).
16. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. J Am Coll Cardiol 2013; 61:1753-8.
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

18. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin Chem 1999; 45: 1104-1121.

19. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.

20. Approved Standard - Sixth Edition, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture, H3-A6. 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute.

21. Approved Guideline - Seventh Edition, Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens, GP41. 2017. Clinical and Laboratory Standards Institute.

22. Marks V. False-Positive Immunoassays Results; a Multicenter Survey of Erroneous Immunoassay Results from Assays of 74 Analytes in 10 Donors from 66 Laboratories in Seven Countries. Clin Chem 2002;48:2008-16

23. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC ≠ QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.

24. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037-1038.

25. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613-621.

26. Lum G, Solarz D, Farney L. False Positive Cardiac Troponin Results in Patients Without Acute Myocardial Infarction. Labmedicine 2006; 37(9): 546-550.

27. Lingwood D, Ballantyne JS. Alkaline phosphatase-immunoglobulin conjugate binds to lipids in vitro, independent of antibody selectivity. Journal of Immunological Methods 2006; 311: 174-177.

28. Christenson RH, Bunk DM, Schimmel H, Tate JR. Put Simply, Standardization of Cardiac Troponin I Is Complicated. Clin Chem 2012; 58:1 165-168.

29. Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Noble JE, Porter RA, Schimmel H, Wang L, Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurement: past and present. Pathology 2010, 42(5): 402-8.

30. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2173-95. Circulation 2007; 116: 2634-53.

31. CLSI. Clinical Evaluation of Immunoassays; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document I/LA21-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.

32. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168(3):2602-8

33. Morrow DA, Bonaca MP, Real World Application of "Delta" Troponin. JACC Vol 62, No. 14, 2013

34. Approved Guideline - Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach, EP6-A. April 2003. Clinical and Laboratory Standards Institute.

35. Approved Guideline – Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures, EP5-A3. 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute.

36. Approved Guideline - Interference Testing in Clinical Chemistry, EP7-A2. November 2005. Clinical and Laboratory Standards Institute.

37. Approved Guideline . Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, EP17-A2. June 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

IMMUNOTECH S.A.S. a Beckman Coulter Company, 130, avenue de Lattre de Tassigny,
BP 177, 13276 Marseille cedex 9, France, 33-491 172 727

ООО «Бекмен Культер», 109004 Москва, Россия, ул. Станиславского, д. 21, стр. 3.
Тел. +7 (495) 228 67 00, e-mail: beckman.ru@beckman.com

FOR PUBLICATION

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

/Перевод с английского и французского языков на русский язык/

/Логотип Иммунотех/ /Логотип Бекмен Культер/

Техническая документация

Инструкция по применению

Реагенты в картридже для высокочувствительного количественного определения концентраций кардиального тропонина I (cTnI) в человеческой сыворотке и плазме с использованием иммунохимических систем серии Access для диагностики in vitro», в составе:

Высокочувствительный тропонин I, реагент (Access hsTnI) - 2 картриджа.

Свидетельствую верность подписи
г-жи Рокс-Вайолин
Марсель, 14 мая 2020 года
Председатель Торгово-
промышленной палаты
По поручению
/подпись/
Сандрин БЕССИРОН
(Sandrine BESSIRON)

В качестве ответственного официального сотрудника Иммунотех С.А.С. (Immunotech S.A.S.), компании Бекмен Культер, Инк., я настоящим заверяю, что прилагаемая Инструкция по применению выданы с целью регистрации продукта в России.

/Подпись/

Софи Рокс-Вайолин
Главный специалист по нормативно-правовому регулированию и контролю качества

Дата: 6 мая 2020 г.

ИММУНОТЕХ С.А.С.
КОМПАНИЯ БЕКМЕН КУЛЬТЕР
130 авеню де Латтр де Тассиньи, а/я 177,
13276 Марсель, Седекс 9, Франция
Тел.: 33 (0)4.91.17.27.00

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

/Печать: Генеральный прокурор Апелляционный суд г. Экс-ан-Прованс/

АПОСТИЛЬ

Гаагская Конвенция от 5 октября 1961 г.

1. Французская Республика

   Настоящий официальный документ

2. 2. был подписан САНДРИН БЕССИРОН (Sandrine BESSIRON)
3. выступающей в качестве агента
4. заверен печатью Торгово-промышленной палаты МАРСЕЛЯ.

Удостоверено

5. в Экс-ан-Провансе
6. 26 мая 2020 года
7. Генеральным прокурором Апелляционного суда г. Экс-ан-Прованс
8. за №° 5001/2020
9. Печать
10. Подпись

/Печать: Генеральный прокурор Апелляционный суд г. Экс-ан-Прованс/

От имени Генерального прокурора

Изабель ПОУЕ (Isabelle POUEY)
Помощник Генерального Прокурора

"Апостиль подтверждает только подлинность подписи, печати или штампа, поставленных на документе. Он не удостоверяет корректность содержания прилагаемого к нему документа, а также не свидетельствует о подтверждении содержания такого документа Французской Республикой".

/Печать: Генеральный прокурор Апелляционный суд г. Экс-ан-Прованс/

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Перевод данного текста выполнен переводчиком Пахтуновым Алексеем Владимировичем

ПОДПИСЬ

Российская Федерация
Город Москва
Седьмого августа две тысячи двадцатого года

Я, Милевская Анна Анваровна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Дударева Александра Владимировича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Пахтунова Алексея Владимировича.
Подпись сделана в моем присутствии.
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № **77/178-н/77-2020-** 17-718

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб.

ПОДПИСЬ

Гербовая печать нотариуса г. Москвы Дударева А.В.

Гербовая печать нотариуса г. Москвы Дударева А.В.

А. А. Милевская

Всего прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 1 лист(-а,-ов).

ВРИО нотариуса: **ПОДПИСЬ**

Российская Федерация
Город Москва
Седьмого августа две тысячи двадцатого года

Я, Милевская Анна Анваровна, временно исполняющая обязанности нотариуса [illegible] Москвы Дударева Александра Владимировича, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № **77/178-н/77-2020-** 17-719

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 270 руб.
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 1350 руб.

А. А. Милевская

Всего прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 26 лист(-[illegible]).

ВРИО нотариуса:

Прошито в количестве 27 листов
«8» августа 2020 года
Директор направления "Клинические исследования"
ООО «ИНВИТРО»
Я. Э. Новикова

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU