



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

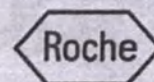
Die Übereinstimmung der nachstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden Urschrift beglaubige ich.

Mannheim, den 01.12.2023

Dr. Stefan Fellmeth
Notar in Mannheim



Elecsys Vitamin B12 II



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

**«Набор реагентов для количественного определения витамина B12
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на
анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II Elecsys and
cobas e analyzers/B12 II), вариант исполнения 100 тестов»**
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 30 November 2023

**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp

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

2023

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

REF



SYSTEM

07212771 190

100

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1410

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602: номер кода аппликации 224

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения витамина B12 в сыворотке и плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Витамин B12, также известный как кобаламин, является сложным металл-органическим соединением, в котором атом кобальта находится в пределах корринового кольца. Это водорастворимый витамин, который синтезируется микроорганизмами. Он не может синтезироваться в организме человека, и редко встречается в продуктах растительного происхождения. Основными источниками витамина B12 являются мясо, рыба, яйца и молочные продукты.¹ Поглощение в желудочно-кишечном тракте зависит от внутреннего фактора, который синтезируется париетальными клетками желудка и на рецепторах "cubam" в дистальном отделе подвздошной кишки. Наиболее частой причиной острого дефицита витамина B12 является отсутствие внутреннего фактора, вызванное аутоиммунным атрофическим гастритом. Болезнь исторически называется "злокачественная анемия", даже если у многих пациентов заболевание присутствует в виде основных неврологических проявлений. Примерами других причин дефицита витамина B12 являются мальабсорбция вследствие резекции желудка, воспалительное заболевание кишечника или пищевая недостаточность, например у строгих вегетарианцев (веганов).²

Витамин B12 является кофактором для двух ферментов – метионинсинтазы и метилмалонил-КоА-мутазы.^{2,3} Метионинсинтаза, расположенная в цитоплазме, нуждается в витамине B12 в виде метилкобаламина и катализирует превращение гомоцистеина в метионин, незаменимую аминокислоту. На этом этапе метильная группа переносится от метилтетрагидрофолата к аминокислоте.³ Этот фермент связывает путь метилирования, проходящий через синтез метилового донора S-аденозил метионина, и путь, в котором пурины и пиримидины синтезируются через образование тетрагидрофолата.³ В виде 5'-дезоксиденозилкобаламина витамин B12 необходим также для митохондриального фермента метилмалонил-КоА-мутазы, который преобразует метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Речь идет о стадии в окислении жирных кислот с непарными цепями и катаболизме кетогенных аминокислот.³ Таким образом, витамин B12 имеет важное значение для синтеза ДНК, регенерации метионина для синтеза белка и метилирования, а также для развития и первоначальной миелинизации центральной нервной системы (ЦНС) и для поддержания нормального функционирования центральной нервной системы.^{2,3}

Дефицит витамина B12 часто встречается в более богатых странах, главным образом среди пожилых людей, и является наиболее распространенным среди бедных групп населения. В общем распространенность дефицита увеличивается с возрастом.^{4,5}

Дефицит витамина B12 негативно влияет на синтез эритроцитов, что приводит к развитию мегалобластной анемии из-за неправильного синтеза ДНК.³ Кроме того, дефицит B12 ухудшает неврологические функции, в частности, демиелинизацию нервов, частично из-за аномального метилирования, что приводит к периферической невропатии, слабоумию, недостаточности когнитивных функций и депрессии.³ Другие эффекты дефицита или истощения запасов витамина B12 выражаются в увеличении риска развития дефектов нервной трубки, остеопороза, цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний.³ Ранняя диагностика имеет важное значение из-за скрытой природы этого заболевания и риска развития неврологических повреждений.^{3,5}

Как правило, основным тестом для подтверждения диагноза дефицита витамина B12 является измерение уровня сывороточного витамина B12.² Последние публикации показывают, что для повышения специфичности диагностики дополнительно следует измерять следующие биомаркеры: фолиевую кислоту, метилмалоновую кислоту (ММК), гомоцистеин и гомотранскобаламин.^{2,5,6,7}

В тесте Elecsys Vitamin B12 II используется принцип конкурентного метода с применением внутреннего фактора, специфичного для витамина B12. Витамин B12 образца конкурирует с добавленным витамином B12, меченым биотином, за участки связывания на комплексе внутреннего фактора, меченого рутением⁸.

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

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность анализа: 27 минут.

- 1-я инкубация: В процессе инкубации образца (15 мкл) с предварительной обработкой 1 и предварительной обработкой 2 витамина B12 высвобождается связанный витамин B12.
- 2-я инкубация: В процессе инкубации предварительно обработанного образца с внутренним фактором, меченым рутением, формируется белковый комплекс, связанный с витамином B12, количество которого зависит от концентрации анализируемого вещества в образце.
- 3-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и меченого биотином витамина B12, еще свободные участки внутреннего фактора, меченого рутением, заполняются с формированием биотинового комплекса внутреннего фактора витамина B12, меченого рутением. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или в-штрих-коде.

Реагенты - рабочие растворы

Упаковка с основными реагентами (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) маркированы как B12 II.

PT1 Реагент 1 для предварительной обработки (крышка белого цвета), 1 флакон, 4 мл:

Дитиотреитол 1.028 г/л; стабилизатор, pH 5.5.

PT2 Реагент 2 для предварительной обработки (крышка серого цвета), 1 флакон, 4 мл:

Натрия гидроксид 40 г/л; натрия цианид 2.205 г/л.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:

Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

R1 Внутренний фактор- $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (крышка серого цвета), 1 флакон, 10 мл:

Рекомбинантный свиной внутренний фактор, меченый рутением, 4 мкг/л; дицианид кобалимида 15 мкг/л; стабилизатор; альбумин сыворотки крови человека; фосфатный буфер, pH 5.5; консервант.

R2 Витамин B12-биотин (крышка черного цвета), 1 флакон, 8.5 мл:

Биотинилированный витамин B12 25 мкг/л; биотин 3 мкг/л; фосфатный буфер, pH 7.0; 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:



Опасность

- H290 Может вызывать коррозию металлов.
- H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.
- H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.
- H412 Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
- P273 Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280 Использовать защитные перчатки/ защитную одежду/ средства защиты глаз/ средства защиты лица/ средства защиты органов слуха.

Ответные действия:

- R303 + R361 В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы):
+ R353 Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой.
- R304 + R340 ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия.
+ R310 Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.

- R305 + R351 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промойте водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание.
+ R338
+ R310 Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы тестирования предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применимым к выводу медицинских изделий для диагностики *in vitro* на рынок в Европейском Союзе.

Тем не менее, поскольку ни один из методов исследования не позволяет полностью исключить риск инфицирования, обращаться с материалами следует так же аккуратно, как и с образцом биоматериала пациента. В случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать указаниям соответствующих органов здравоохранения.^{8,9}

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

Приготовление рабочего раствора реагента

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните реагенты Elecsys в **вертикальном** положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в неоткрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	84 дня (12 недель)
на борту анализатора	35 дней (5 недель) на борту анализатора или 60 дней при попеременном хранении в холодильной камере и на борту анализатора (общее время нахождения на борту анализатора не должно превышать 10 x 8 часов)

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.

Плазма крови, обработанная Na-гепарином, Li-гепарином, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА. Для сбора плазмы крови можно использовать пробирки с Li-гепарином и разделительным гелем.

Критерий: Наклон 0.9-1.1 + смещение в пределах < ± 2x предел измерения холостой пробы + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность на протяжении 2 часов при 15-25 °C, 48 часов при 2-8 °C, 56 дней при -20 °C (± 5 °C). Замораживать только один раз.

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

Стабильность сыворотки, полученной с использованием пробирок с разделительным гелем: 24 часов при 2-8 °C (обратите внимание на данные, представленные производителем пробирок).

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

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Избегайте гемолиза.

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

Определение витамина B12 следует выполнять на образцах сыворотки или плазмы, взятых натощак.

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор):

- [REF] 07212780190, Vitamin B12 II CalSet, 4 x 1.0 мл
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, 4 x 3.0 мл
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл дилуэнт для разведения образцов или
- [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл дилуэнт для разведения образцов
- Общее лабораторное оборудование
- Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170 или **cobas e**

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

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл системный буфер
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, чистящий раствор для измерительной ячейки
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
 - [REF] 11933159001, Адаптер для SysClean
 - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
 - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 наконечников для дозатора
 - [REF] 11800507001, Clean-Liner
- Вспомогательные материалы для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** и **cobas e 602**:
- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 флаконов для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывающий раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
 - [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов

- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Вспомогательные материалы для всех анализаторов:

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

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную (кроме анализатора **cobas e 602**).

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** и **cobas e 602**: Необходимо использовать раствор PreClean M.

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

Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован относительно анализа Elecsys Vitamin B12 [REF] 04745736190).

Точность в соответствии со стандартом ВОЗ 03/178: Для оценки точности теста Elecsys Vitamin B12 II с применением внутреннего фактора, специфичного для витамина B12, было проведено исследование в соответствии с международным стандартом ВОЗ 03/178.¹⁰ На 16 инструментах использовались две серии реагентов. Среднее значение восстановления от целевого значения по международному стандарту ВОЗ 03/178 (480 пг/мл) составило 102 %.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов.

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

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- через 1 месяц (28 дней) при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней (при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов)
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используйте PreciControl Varia.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе (в пмоль/л или пг/мл).

Коэффициенты пересчета: $\text{пмоль/л} \times 1.36 = \text{пг/мл}$
 $\text{пг/мл} \times 0.738 = \text{пмоль/л}$

Ограничения – интерференция

На результаты анализа не влияют иктеричность (билирубин ≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл), гемолиз (Hb ≤ 0.025 ммоль/л или ≤ 0.04 г/дл), липемия (Интралипид ≤ 17.1 ммоль/л или ≤ 1500 мг/дл), биотин (≤ 205 нмоль/л или ≤ 50 нг/мл), IgG ≤ 28 г/л, IgA ≤ 16 г/л и IgM ≤ 10 г/л.

Критерий: Восстановление в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения в случае использования образцов со значениями > 200 пг/мл и $\leq \pm 20$ пг/мл в случае использования образцов ≤ 200 пг/мл.

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 влияние ревматоидного фактора при концентрации до 1500 МЕ/мл.

In vitro тесты проведены с использованием 16 широко применяемых фармакологических препаратов. Влияния на результаты анализа обнаружено не было.

Образцы с чрезвычайно высокой общей концентрацией белка (гиперпротеинемия) не подходят для использования в этом анализе. Гиперпротеинемия может быть вызвана, но не ограничивается следующими условиями:

Лимфома^{11,12}, нарушения костного мозга, такие как множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), макроглобулинемия Вальденстрема, плазмодитомы^{11,12,13,14,15,16,17}, Амиллоидоз^{17,18}. Соответствующие образцы могут привести к образованию белкового геля в чашке для анализа, что может привести к прерыванию работы. Критическая концентрация белка зависит от индивидуального состава образца.

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

Поскольку внутренний фактор, как правило, используется в качестве связывающего белка в анализах определения сывороточных уровней витамина B12, присутствие антител к внутреннему фактору (которые являются общими в пернициозной анемии) может привести к получению повышенных значений уровней витамина B12.^{2,19,20} Тест Elecsys Vitamin B12 II разработан таким образом, чтобы избежать влияния присутствующих к внутреннему фактору антител.²¹

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

Примечание: Присутствие комплексов иммуноглобулинов-витамина B12 может привести к получению неожиданно высоких значений уровней витамина B12.^{22,23}

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

50.0-2000 пг/мл или 36.9-1476 пмоль/л (определяется пределом измерения холостой пробы и максимумом основной кривой). Значения ниже предела измерения холостой пробы определяются как < 50.0 пг/мл или < 36.9 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений определяются как > 2000 пг/мл или > 1476 пмоль/л.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 50 пг/мл (36.9 пмоль/л)

Предел обнаружения = 100 пг/мл (73.8 пмоль/л)

Предел количественного определения = 150 пг/мл (111 пмоль/л)

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

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

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

Предел количественного определения определяется как наименьшее количество анализируемого вещества в образце, которое можно точно количественно измерить с допустимой погрешностью $\leq 20\%$.

Его определяли с использованием образцов с низкой концентрацией витамина B12.

Разведение

Образцы с концентрациями витамина B12 выше диапазона измерений могут быть разведены вручную в соотношении 1:2 с использованием Diluent Universal. Концентрация разведенного образца должна составлять > 738 пмоль/л или > 1000 пг/мл. После ручного разведения умножьте результаты на коэффициент разведения 2.

Примечание: В образцах, в которых уровни анализируемого вещества выходят за пределы диапазона измерения, после разведения наблюдается зависимость от конкретного образца нелинейность. Поскольку в Diluent Universal могут содержаться низкие концентрации эндогенного витамина B12, рекомендуется, чтобы исследования линейности были выполнены с использованием пула сывороток крови с известными низкими уровнями анализируемого вещества. Образцы, превышающие диапазон измерений, могут быть разведены в соотношении 1:2 с помощью Diluent Universal; при таких уровнях воздействие концентрации эндогенного витамина B12 незначительное.

Ожидаемые значения

Из-за различий, которые могут иметь место в зависимости от популяции и рациона питания, рекомендуется, чтобы нормальные диапазоны определялись в каждой лаборатории в течение подходящего периода времени и с помощью статистически значимого количества тестов до того, как результатам этого теста будет присвоена клиническая значимость.

Значения, приведенные ниже, были получены с использованием образцов, взятых у предположительно здоровых людей, с применением теста Elecsys Vitamin B12 II. Расчет основан на результатах, полученных при исследовании 135 образцов сыворотки крови (68 мужчин, 67 женщин). Возрастной диапазон составил от 20 до 78 лет. Беременные женщины исключались из исследования. Референтная популяция была отобрана по данным нормальных значений гомоцистеина.

N	Медиана		Диапазон (2.5 ^{ый} -97.5 ^{ый} перцентиль)	
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л
135	425	314	197-771	145-569

Эти значения должны использоваться только как рекомендуемые.

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 контролем согласно протоколу (EP5-A2) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 серии в дублях для каждого в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

Анализатор cobas e 411					
Образец	Воспроизводи- мость			Внутри лабора- торная прецизионность	
	Среднее значе- ние	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Человеческая сыворотка 1	176	8.86	5.0	12.7	7.2
Человеческая сыворотка 2	405	13.0	3.2	17.5	4.3
Человеческая сыворотка 3	960	19.7	2.1	31.0	3.2
Человеческая сыворотка 4	1230	27.4	2.2	46.4	3.8
Человеческая сыворотка 5	1940	40.9	2.1	72.6	3.7
PreciControl Varia1	447	12.2	2.7	18.6	4.2
PreciControl Varia2	934	20.2	2.2	38.4	4.1

Анализатор cobas e 411					
Образец	Воспроизводи- мость			Внутри лабора- торная прецизионность	
	Среднее значе- ние	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции
	пмоль/л	пмоль/л	%	пмоль/л	%
Человеческая сыворотка 1	130	6.54	5.0	9.37	7.2
Человеческая сыворотка 2	299	9.59	3.2	12.9	4.3
Человеческая сыворотка 3	708	14.5	2.1	22.9	3.2
Человеческая сыворотка 4	908	20.2	2.2	34.2	3.8
Человеческая сыворотка 5	1432	30.2	2.1	53.6	3.7
PreciControl Varia1	330	9.00	2.7	13.7	4.2
PreciControl Varia2	689	14.9	2.2	28.3	4.1

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Воспроизводи- мость			Внутри лабора- торная прецизионность	
	Среднее значе- ние	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Человеческая сыворотка 1	176	5.84	3.3	9.14	5.2
Человеческая сыворотка 2	407	8.24	2.0	12.7	3.1

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Воспроизводи- мость			Внутри лабора- торная прецизионность	
	Среднее значе- ние	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Человеческая сыворотка 3	1010	13.2	1.3	21.1	2.1
Человеческая сыворотка 4	1230	19.8	1.6	28.8	2.3
Человеческая сыворотка 5	1890	29.8	1.6	41.5	2.2
PreciControl Varia1	448	7.16	1.6	15.3	3.4
PreciControl Varia2	917	12.0	1.3	27.8	3.0

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Воспроизводи- мость			Внутри лабора- торная прецизионность	
	Среднее значе- ние	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции	Станд. откл.	Коеф. вариа- ции
	пмоль/л	пмоль/л	%	пмоль/л	%
Человеческая сыворотка 1	130	4.31	3.3	6.75	5.2
Человеческая сыворотка 2	300	6.08	2.0	9.37	3.1
Человеческая сыворотка 3	745	9.74	1.3	15.6	2.1
Человеческая сыворотка 4	908	14.6	1.6	21.3	2.3
Человеческая сыворотка 5	1395	22.0	1.6	30.6	2.2
PreciControl Varia1	331	5.28	1.6	11.3	3.4
PreciControl Varia2	677	8.86	1.3	20.5	3.0

Сравнение методов

а) При сопоставлении теста Elecsys Vitamin B12 (откалиброванного с использованием Vitamin B12 CalSet II; x) и теста Elecsys Vitamin B12 II (откалиброванного с использованием Vitamin B12 II CalSet; y) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 100

Регрессия по Пассингу/Баблоку²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.952x + 15.1$$

$$y = 0.957x + 11.6$$

$$r = 0.977$$

$$r = 0.999$$

Концентрации образцов находились в диапазоне значений 69-1890 пг/мл (51-1395 пмоль/л).

б) При сопоставлении теста Elecsys Vitamin B12 II (y) и коммерчески доступного метода (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 106

Регрессия по Пассингу/Баблоку²⁴ Линейная регрессия

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

$$y = 0.923x + 4.90$$

$$r = 0.952$$

Концентрации образцов находились в диапазоне значений 182-1797 пг/мл (134-1326 пмоль/л).

с) При сопоставлении теста Elecsys Vitamin B12 II, выполненного на анализаторе **cobas e 601 (y)**, и теста Elecsys Vitamin B12 II, выполненного на анализаторе **cobas e 411 (x)**, с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл):
Количество исследованных образцов: 117

Регрессия по Пассингу/Баблоку²⁴ Линейная регрессия

$$y = 1.01x - 2.77$$

$$r = 0.933$$

$$y = 0.881x + 27.6$$

$$r = 0.993$$

$$y = 1.01x + 3.22$$

$$r = 0.995$$

Концентрации образцов находились в диапазоне значений 56-1887 пг/мл (41-1393 пмоль/л).

Аналитическая специфичность

При тестировании витамина B12 с концентрациями 129 пг/мл и 550 пг/мл была выявлена следующая перекрестная реактивность.

Перекрестно реагирующее соединение	Исследованная максимальная концентрация нг/мл	Перекрестная реактивность %
Дицианид кобинамида	210	0.003

Список литературы

- 1 Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998:424-431.
- 2 Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
- 3 Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr 2012;3(1):54-55. doi: 10.3945/an.111.001370. Epub 2012 Jan 5.
- 4 Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009;89(2):693S-696S. Epub 2008 Dec 30.
- 5 Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. J Nutr Health Aging 2011 Mar;15(3):227-313.
- 6 Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. Am J Clin Nutr 2011 Jul;94(1):313S-321S.
- 7 Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency - an update. Haematologica 2006;91(11):1506-1512.
- 8 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 9 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 10 Thorpe SJ, Heath A, Blackmore S, et al. International Standard for serum vitamin B12 and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilized serum for B12 and folate content. Clin Chem Lab Med 2007;45(3):380-386.
- 11 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006:608-609, 916-917.
- 12 Paricaud K, Moulis G, Combis MS, et al. Causes of prothrombinemia above 100 g/L. Eur J Intern Med 2014;25:e123.
- 13 Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. Eur J Intern Med 2016;29:22-25.
- 14 Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström's macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol 2016;29:187-193.
- 15 Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009;113:4163-4170.
- 16 Rajkumar SV. Multiple Myeloma. Curr Probl Cancer 2009;33:7-64.
- 17 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2016;91:947-956.
- 18 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006: 916-917, 925.
- 19 Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. N Engl J Med 2012;366:1742-1743.
- 20 Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012;367:385-386. [Erratum, N Engl J Med 2012;367:976.]
- 21 Schilling KA, Wiesgigl M. The Elecsys® Vitamin B12 assay is not affected by anti-intrinsic factor antibodies. Clin Chem Lab Med 2013 Jun 29;51(11):e251-e252.
- 22 Jeffery J, Millar H, MacKenzie P, et al. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. Clin Biochem 2010 Jan;43(1-2):82-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.022. Epub 2009 Sep 8.
- 23 Bowen RA, Drake SK, Vanjani R, et al. Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. Clin Chem 2006;52(11):2107-2114.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

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

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после растворения или смешивания
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



Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

Показания

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения витамина B12 в сыворотке и плазме крови человека.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e / cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Комплект поставки

В комплект поставки входит:

Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II), в вариантах исполнения:

1. Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II Elecsys and cobas e analyzers/B12 II), вариант исполнения 100 тестов, в составе:

1. Реагенты в кассете для количественного определения витамина B12 II - 1 шт.
2. Реагенты в кассете для предварительной обработки для количественного определения витамина B12 II - 1 шт.
3. Инструкция по применению

Меры предосторожности и предупреждения (дополнительная информация)

H318 При попадании в глаза вызывает необратимые последствия

H303 + H313 Может причинить вред при проглатывании или при попадании на кожу.

Меры предосторожности:

P264 После работы тщательно вымыть кожу.

Ответные действия:

P363 Перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации (CV) не более 12%.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 100 пг/мл (73.8 пмоль/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 200-2000 пг/мл в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Извлечение смешанного образца равных объемов калибраторов 1 и 2 находится в пределах критерия 90 - 110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентрации, пг/мл
20%	1000-1500
50%	300-700
80%	100-200

pH

R1 5.3 - 5.7 (25 °C)

R2 6.8 - 7.2 (25 °C)

M 7,1 - 7,4

PT1 5.4 - 5.6 (25 °C)

PT2 13,7 - 10 % - 14,3 + 10 %

Плотность

R1 0,923-1,129 г/см³

R2 0,91-1,11 г/см³

M 1,01 г/см³ ± 5% (20 °C)

PT1 0,9-1,1 г/см³ (25 °C)

PT2 0,92-1,12 г/см³

Срок годности

Срок хранения невскрытого реагентов в кассете – до конца срока годности, максимально 24 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Упаковка

Упаковка с основными реагентами (M, R1, R2)

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 не менее 6,5 мл; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе не менее 10 мл; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе не менее 8,5 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

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

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

Толщина стенки не менее 0,5 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки) не более 19,9 мм

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

Реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2)

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на два отделения (флакона): PT1, объем реагента во флаконе не менее 4,0 мл, флакон с PT2, объем реагента во флаконе не менее 4,0 мл.

Параметры кассеты:

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

Материал: полипропилен

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

Размеры (длина/ширина/высота): 56 мм $\pm 10\%$ / 37 мм $\pm 10\%$ / 105 мм $\pm 10\%$

Толщина стенки не менее 0,5 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором отделениях кассеты:

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом PT1 (белая крышка), Флакон с реагентом PT2 (серая крышка):

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

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

Высота (всей крышки) не более 19,9 мм

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 98 мм $\pm 10\%$ x 83 мм $\pm 10\%$ x 115 мм $\pm 10\%$

Вес: 199 г $\pm 10\%$

Маркировка

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

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Номер по каталогу		Код партии
	Изготовитель		Использовать до
	Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа		Содержимое
	Дата изготовления		Глобальный номер предмета торговли
	Восклицательный знак		Предел температуры
	QR-код		Уникальный идентификатор товара
	Вверх		Коррозионное воздействие
	Содержимого достаточно для проведения n тестов		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Кодовое обозначение опасности: H290, H314, H317, H412
4. Коды мер предосторожности: P261, P273, P280
5. Коды ответных мер: P303+P361+ P353, P304+P340+P310, P305+P351+ P338- P310
6. Содержимое
7. Объем реагентов во флаконах
8. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
9. Коррозионное воздействие
10. Восклицательный знак
11. QR-код

12. Название и адрес изготовителя
13. Страна производства
14. Только для диагностики in vitro
15. Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа
16. Предел температуры
17. Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
18. Логотип изготовителя
19. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
20. Уникальный идентификатор товара
21. Код партии
22. Использовать до
23. Дата изготовления
24. Вверх

Маркировка кассеты с реагентами с основными реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Код партии
6. Использовать до
7. Предел температуры
8. Медицинское изделие для диагностики in vitro
9. QR-код
10. Штрих-код
11. Логотип изготовителя
12. Восклицательный знак
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Маркировка кассеты с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2)

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Код партии
6. Использовать до
7. Предел температуры
8. Медицинское изделие для диагностики in vitro
9. QR-код
10. Штрих-код
11. Логотип изготовителя
12. Коррозионное воздействие
13. Кодовое обозначение опасности: H290, H314, H318, H412

Макет маркировки на русском языке

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

	Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II Elecsys and cobas e analyzers/B12 II), вариант исполнения 100 тестов, в составе: 1. Реагенты в кассете для количественного определения витамина B12 II - 1 шт. 2. Реагенты в кассете для предварительной обработки для количественного определения витамина B12 II - 1 шт. 3. Инструкция по применению
Регистрационное удостоверение № РЗН 2017/6329 от _____ Срок годности см. на упаковке Температура хранения см. на упаковке Номер лота см. на упаковке Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют 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: mosecow.reception2_dia@roche.com Кат. номер 07212771190	

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесены символы:

	Биологический риск
--	--------------------

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Набор реагентов 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 «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") гарантирует, что Набор реагентов соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. 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.

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Анализаторы и модули иммунохимические «cobas e»:

cobas e 411: Анализатор иммунохимический электрохемилуминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478.

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c 501 и cobas e 601).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения витамина B12 иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке, плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Vitamin B12 II CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2017/6328.

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, 01.12.2023 г.

[Подпись]

Д-р Штефан Феллмет (Dr. Stefan Fellmeth)

нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Д-р Штефан Феллмет (Dr. Stefan Fellmeth)

Нотариус в г. Маннхайм]

ms_07212771190V6.0

Elecsys Vitamin B12 II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **“Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II Elecsys and cobas e analyzers/B12 II), вариант исполнения 100 тестов”**

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 30 ноября 2023 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)]

2023

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid), Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

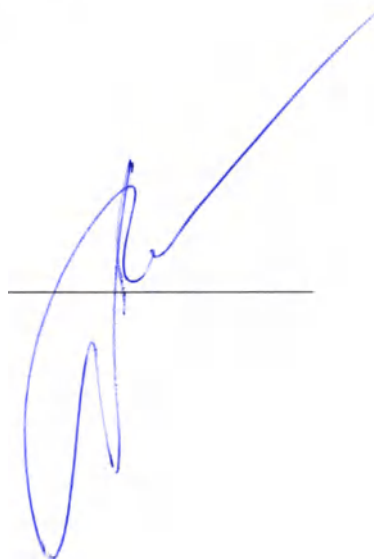
Список литературы

1. Томас Л. (Thomas L.), «Клинико-лабораторная диагностика»: Применение и оценка клинико-лабораторных результатов, 1-е изд.: Издательство TH-Books 1998:424-431.
2. Стаблер С.П. (Stabler SP) Дефицит витамина В12. «Медицинский журнал Новой Англии». 2013;368:149-160.
3. Аллен Л.Х. (Allen LH) Витамин В12. Пит. вещ. 2012;3(1):54-55. 10.3945/an.111.001370. Эл. публикация 5 января 2012.
4. Аллен Л.Х. (Allen LH) Как часто встречается дефицит витамина В12? «Журнал диетического питания» 2009;89(2):693S-696S. Эл. публикация 30 декабря 2008.
5. Чаттанавари В. (Chatthanawaree W.) Биомаркеры кобаламина (витамина В12) дефицит и применение. «Журнал здорового питания и проблем старения» март 2011;15(3):227-313.
6. Итли И.А. (Yetley EA), Пфайфер С.М. (Pfeiffer CM), Финни К.В. (Phinney KW), Статус Биомаркеров витамина В12 в Национальной программе проверки здоровья и питания: сводная таблица. «Журнал диетического питания» Июль 2011;94(1):313S-321S.
7. Хвас А.М. (Hvas AM), Нексо И. (Nexo E.) Диагностика и лечение дефицита витамина В12-обновление. Научный журнал «Гематология» 2006;91(11):1506-1512.
8. «Охрана труда и гигиенические нормативы: болезнетворные микроорганизмы, переносимые с кровью» (29 Свод федеральных нормативных актов США, Часть 1910.1030). Федеральный регистр США.
9. Директива 2000/54/ ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите работников от рисков, связанных с воздействием биологических веществ на рабочем месте.
10. Торп С. Джи. (Thorpe SJ), Хелс А. (Health A.), Блэкмор С. (Blackmore S.), Международный стандарт для сыворотки витамина В12 и фолаты сыворотки: международное совместное исследование для оценки партии лиофилизированной сыворотки для В12 и содержания фолиевой кислоты. «Журнал клинической химии и лабораторной медицины». 2007;45(3):380-386.
11. Ву А.Х.Б. (Wu AHB), ред. "Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям", 4 изд., Сент-Луис (Миссури): Издательство Saunders Elsevier, 2006;608-609, 916-917.
12. Парико К., Мулис Д., Комбис М.С. (Paricaud K, Moulis G, Combis MS) и др. "Причины протидемии, превышающей 100 г/л". "Европейский журнал внутренней медицины" 2014;25:e123.
13. Филиппатос Т.Д., Лиамис Д., Кристопулу Ф. (Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F) и др. "Десять общих подводных камней при оценке пациентов с гипонатриемией". "Европейский журнал внутренней медицины" 2016;29:22-25.
14. Мейлэнкоди С., Ландгрэн О. (Mailankody S, Landgren O). "Моноклональная гаммопатия неясного значения и макроглобулинемия Вальденстрема". Журнал "Передовая практика и исследования. Клиническая гематология" 2016;29:187-193.
15. Морел П., Духамел А., Гобби П. (Morel P, Duhamel A, Gobbi P) и др. "Международная прогностическая скоринговая система для макроглобулинемии Вальденстрема". Журнал "Кровь" 2009;113:4163-4170.
16. Раджкumar С.В. (Rajkumar SV). "Множественная миелома". Журнал "Текущие проблемы рака" 2009;33:7-64.
17. Герц М.А. (Gertz MA). "Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина: 2016 обновленная информация о диагностике, прогнозе и лечении". "Американский журнал гематологии". 2016;91:947-956.
18. Ву А.Х.Б. (Wu AHB). "Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям", 4-е изд. Сент-Луис, Изд-во "Саундерс/Элсевьер" (Saunders/Elsevier) 2006:916-917,925.
19. Янг. Д.Т. (Yang DT), Кук Р.Джи. (Cook RJ) Ложное повышение витамина В12 с пернициозной анемией. «Медицинский журнал Новой Англии» 2012;366:1742-1743.
20. Кармель Р. (Carmel R.), Агравал И.П. (Agrawal Y.P.) Неудачи в анализах на кобаламин в случае пернициозной анемии. «Медицинский журнал Новой Англии» 2012;367:385-386 [Опечатка: «Медицинский журнал Новой Англии»2012;367:976].
21. Шиллинг К.А. (Schilling KA), Висгигл М. (Wiesgigl M.) The Elecsys Борьба с внутренними факторами антител не влияет на анализ на витамин В12. «Журнал клинической химии и лабораторной медицины» 29 июня 2013;51(11):e251-e252.
22. Джеффери Джи. (Jeffery J.), Миллар Х. (Millar H.), МакКензи П. (MacKenzie P.), Антитела IgG комплексная форма витамина В12: общая причина повышенной концентрации в сыворотке. «Журнал клинической биохимии» январь 2010;43 (1-2):82-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.022. Epub, 8 сентября 2009 г.

23. Боуэн Р.А. (Bowen RA), Драке С.К. (Drake SK), Ванджани Р. (Vanjani R), Существенно повышенная концентрация витамина В12 присущая иммунному комплексу IgG-IgM-витамин В12. «Журнал клинической химии» 2006;52(11):2107-2114.
24. Баблок В. (Bablok W.), Пассинг Х. (Passing H.), Бендер Р. (Bender R.) «Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для сравнительных исследований методов, применяемых в клинической химии, часть III.» "Журнал клинической химии и клинической биохимии", ноябрь 1988 г.; 26 (11): 783-790.

[Гербовая печать: Д-р Штефан Феллмет (Dr. Stefan Fellmeth)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация

Город Москва

Четырнадцатого февраля две тысячи двадцать четвертого года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2024-2-835.

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

М.А. Бабушкин



Handwritten signature in blue ink.



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 листов.

М.А. Бабушкин

Handwritten signature in blue ink.





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung der nachstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden Urschrift beglaubige ich.

Mannheim, den 01.12.2023

Dr. Stefan Fellmeth
Notar in Mannheim



Elecsys Vitamin B12 II

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

**«Набор реагентов для количественного определения витамина B12
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на
модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II cobas e analyzers/ B12 2),
вариант исполнения 300 тестов»**

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

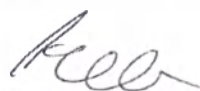
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 30 November 2023



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

REF

I

Σ

SYSTEM

07028121190*

07028121214*

07028121500

300

cobas e 402

cobas e 801

* Некоторые из указанных наборов реагентов имеются в продаже не во всех странах.

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
B12 2	10088

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения витамина B12 в сыворотке и плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Витамин B12, также называемый кобаламином, представляет собой металлоорганическое соединение, в котором атом кобальта соединен с циклом коррина. В12 является водорастворимым витамином, синтезируемым микроорганизмами. Он не синтезируется в организме человека и редко встречается в продуктах растительного происхождения. Основными источниками витамина B12 являются мясо, рыба, яйца и молочные продукты.¹ Всасывание в желудочно-кишечном тракте зависит от внутреннего фактора, который синтезируется париетальными клетками желудка, и от рецептора CUBAM, расположенного в дистальном отделе подвздошной кишки. Наиболее частой причиной тяжелого дефицита витамина B12 является недостаток внутреннего фактора вследствие развития аутоиммунного атрофического гастрита. Заболевание первоначально называли «пернициозной анемией», хотя у многих пациентов наблюдаются преимущественно неврологические симптомы. Примерами других причин дефицита витамина B12 являются мальабсорбция, вызванная гастроэктомией, воспалительным заболеванием кишечника или недостаточностью питания, например у строгих вегетарианцев (веганов).²

Витамин B12 является кофактором двух ферментов: метионинсинтетазы и метилмалонил-КоА-мутаза.^{2,3} Для фермента метионинсинтетазы, находящегося в цитоплазме, требуется витамин B12 в форме метилкобаламина, чтобы катализировать превращение гомоцистеина в метионин, незаменимую аминокислоту. На этом этапе метильные группы переносятся из метилтетрагидрофолата в аминокислоту.³ Этот фермент связывает путь метилирования посредством синтеза донора метильной группы S-аденозилметионина и путь, в котором пурины и пиримидины синтезируются путем образования тетрагидрофолата.³ В виде 5'-дезоксиденозилкобаламина витамин B12 также необходим для митохондриального фермента метилмалонил-КоА-мутаза, который преобразует метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Это стадия окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и катаболизма кетогенных аминокислот.³ Таким образом, витамин B12 важен для синтеза ДНК, регенерации метионина для синтеза и метилирования белка, а также для развития и первичной миелинизации волокон центральной нервной системы (ЦНС) и для поддержания нормальной функции ЦНС.^{2,3}

Дефицит витамина B12 часто встречается в более благополучных странах, с основным среди пожилых людей, и наиболее распространен среди бедных слоев населения. В целом распространенность дефицита витамина B12 увеличивается с возрастом.^{4,5}

Дефицит витамина B12 влияет на синтез эритроцитов, что приводит к развитию мегалобластной анемии из-за нарушения синтеза ДНК.³ Кроме того, он нарушает неврологическую функцию, в частности вызывает демиелинизацию нервных волокон, частично в результате нарушения метилирования, что приводит к развитию периферической нейропатии, деменции и ослаблению когнитивных функций.³ Другими последствиями дефицита или снижения уровня витамина B12 являются повышенный риск развития дефектов нервной трубки, остеопороза, цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний.³ Ранняя диагностика имеет важное значение из-за

латентного течения этого нарушения и риска возникновения необратимого неврологического повреждения.^{3,5}

Как правило, первичным тестом, проводимым для подтверждения диагноза дефицита витамина B12, является измерение уровня витамина B12 в сыворотке крови.² В последних публикациях высказывается предположение, что для повышения специфичности диагностики необходимо дополнительно измерять следующие биомаркеры: фолат, метилмалоновую кислоту (ММК), гомоцистеин и голотранскобаламин.^{2,5,6,7}

Тест Elecsys Vitamin B12 II основан на принципе конкурентного связывания с использованием внутреннего фактора, специфичного для витамина B12. Витамин B12 в образце конкурирует с добавленным витамином B12, меченным биотином, за участки связывания внутреннего фактора, меченного рутениевым комплексом^{а)}.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутеный(II)-комплекс-(Ru(bpy)₃)²⁺

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения теста: 27 минут.

- 1-я инкубация: при инкубации образца (9 мкл) с реагентом витамин B12 1 и 2 для предварительной обработки, связанный витамин B12 высвобождается.
- 2-я инкубация: при инкубации предварительно обработанного образца с внутренним фактором, меченным рутениевым комплексом, образуется комплекс с витамином B12-связывающим белком, количество которого зависит от концентрации аналита в образце.
- 3-я инкубация: после добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и витамина B12, меченного биотином, свободные участки внутреннего фактора, меченного рутениевым комплексом, связываются с образованием комплекса внутреннего фактора, меченного рутением, и витамина B12, меченного биотином. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e с основными реагентами (M, R1, R2) и реагентами предварительной обработки (PT1, PT2) промаркирована как B12 2.

PT1 Реагент для предварительной обработки 1, 1 флакон, 7.3 мл: Дитиотреитол 1.028 г/л; стабилизатор, pH 5.5.

PT2 Реагент для предварительной обработки 2, 1 флакон, 6.3 мл: Гидроксид натрия 40 г/л; цианид натрия 2.205 г/л.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

R1 Внутренний фактор-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 18.8 мл: Рекомбинантный свиной внутренний фактор, меченный рутениевым комплексом, 4 мкг/л; кобинамида дицианид 15 мкг/л; стабилизатор; сывороточный альбумин человека; фосфатный буфер, pH 5.5; консервант.

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

R2 Витамин B12-биотин, 1 флакон, 15,8 мл:
Биотинилированный витамин B12 25 мкг/л; биотин 3 мкг/л;
фосфатный буфер, pH 7.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

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

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Опасность

- | | |
|------|---|
| H290 | Может вызывать коррозию металлов. |
| H314 | Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. |
| H317 | Может вызывать аллергическую реакцию кожи. |
| H412 | Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. |

Меры предосторожности:

- | | |
|------|---|
| P261 | Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли. |
| P273 | Не допускать попадания в окружающую среду. |
| P280 | Использовать защитные перчатки/ защитную одежду/ средства защиты глаз/ средства защиты лица/ средства защиты органов слуха. |

Ответные действия:

- | | |
|---------------------------|--|
| P303 + P361 + P353 | В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы): Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой. |
| P304 + P340 + P310 | ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия. Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу. |
| P305 + P351 + P338 + P310 | ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание. Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу. |

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови

доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы обследования предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применимым к выводу медицинских изделий для диагностики in vitro на рынок в Европейском союзе.

Тем не менее, поскольку ни один из методов исследования не позволяет полностью исключить риск инфицирования, обращаться с материалами следует так же аккуратно, как и с образцом биоматериала пациента. В случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать указаниям соответствующих органов здравоохранения.^{8,9}

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 не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

Плазма крови, обработанная Na-гепарином, Li-гепарином, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА.

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

Критерий оценки: Наклон 0.9-1.1 + смещение в пределах $\pm 2 \times$ предел измерения холостой пробы + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 2 часа при 15-25 °C, 48 часов при 2-8 °C, 56 дней при -20 °C (± 5 °C). 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, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

Определение содержания витамина B12 следует проводить в образцах сыворотки или плазмы крови, сданных пациентом натощак.

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.

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 07212780190, Vitamin B12 II CalSet, 4 x 1.0 мл
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 мл, дилюент для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализаторов **cobas e 402** и **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

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

Данный метод стандартизирован относительно теста Elecsys Vitamin B12 ([REF] 04745736190).

Точность по международному стандарту ВОЗ 03/178: было проведено исследование для оценки точности теста Elecsys Vitamin B12 II с использованием международного стандарта витамина B12 Всемирной организации здравоохранения 03/178.¹⁰ Два лота реагента использовали на 16 приборах. Среднее значение восстановления от целевого значения по международному стандарту ВОЗ 03/178 (480 пг/мл) составило 102 %.

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 Varia.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в пмоль/л или в пг/мл).

$$\begin{aligned}\text{Кoeffициенты пересчета:} \quad & \text{пмоль/л} \times 1.36 = \text{пг/мл} \\ & \text{пг/мл} \times 0.738 = \text{пмоль/л}\end{aligned}$$

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 205 нмоль/л или ≤ 50 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1500 МЕ/мл
IgG	≤ 2.8 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1 г/дл

Критерий: для концентраций 100-200 пг/мл отклонение составляет ≤ 20 пг/мл. Для концентраций > 200 пг/мл отклонение составляет ≤ 10 %.

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

Поскольку внутренний фактор обычно используется в качестве связывающего белка при измерении витамина B12 в сыворотке крови, антитела к внутреннему фактору (которые часто встречаются при пернициозной анемии) могут приводить к повышенным значениям уровня витамина B12.^{2,11,12} Тест Elecsys Vitamin B12 II разработан таким образом, чтобы избежать влияния антител к внутреннему фактору на результаты теста.¹³

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Образцы с чрезвычайно высокими концентрациями общего белка (гиперпротеинемией) непригодны для этого теста. Гиперпротеинемия может быть вызвана, помимо прочего, следующими состояниями: лимфома,^{14,15} заболевания костного мозга, такие как множественная миелома, моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии (MGUS), макроглобулинемия Вальденстрема,

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

плазмацитома,^{14,15,16,17,18,19,20} амилоидоз.^{20,21} При использовании таких образцов возможно образование белкового геля в пробирках, что может привести к прерыванию постановки. Критическая концентрация общего белка зависит от состава конкретного образца.

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.

Примечание: наличие комплексов иммуноглобулин-витамин B12 может вызывать неожиданно высокие значения уровня витамина B12.^{22,23}

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

100-2000 пг/мл или 73.8-1476 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 100 пг/мл или < 73.8 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 2000 пг/мл или > 1476 пмоль/л (или до 4000 пг/мл или 2952 пмоль/л для образцов с 2-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 50 пг/мл (36.9 пмоль/л)

Предел обнаружения = 100 пг/мл (73.8 пмоль/л)

Предел количественного определения = 150 пг/мл (111 пмоль/л)

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

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

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

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

Она была определена с использованием образцов с низкой концентрацией витамина B12.

Разведение

Образцы с концентрациями витамина B12 выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 1000 пг/мл или ≥ 738 пмоль/л.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Примечание: нелинейность, зависящая от образца, при разведении наблюдается в образцах с уровнями аналита, превышающими диапазон измерений. Поскольку дилуент Diluent Universal может содержать низкие эндогенные уровни витамина B12, рекомендуется проводить исследования линейности с помощью известной пулированной сыворотки крови с низким содержанием аналита. Образцы, значения которых выходят за пределы диапазона измерений, можно развести дилуентом Diluent Universal в соотношении 1:2;

воздействие эндогенной концентрации витамина B12 на этих уровнях незначительно.

Ожидаемые значения

Поскольку ожидаемые значения могут различаться в зависимости от популяции и алиментарного статуса, рекомендуется, чтобы каждая лаборатория в течение соответствующего периода времени определяла диапазоны нормальных значений на статистически значимом количестве образцов, прежде чем результаты смогут считаться клинически значимыми.

Приведенные ниже значения были получены при анализе образцов, отобранных в практически здоровой популяции, с использованием теста Elecsys Vitamin B12 II. Для расчета были использованы 135 образцов сыворотки крови (отобранные у 68 мужчин и 67 женщин). Возрастной диапазон составлял от 20 до 78 лет. Беременные женщины в выборку не вошли. В контрольную популяцию отбирали людей с нормальными значениями гомоцистеина.

N	Медиана		Диапазон (2.5-97.5-й перцентиль)	
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л
135	425	314	197-771	145-569

Используйте приведенные значения исключительно как ориентировочные.

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 пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Кэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Кэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	131	9.45	7.2	10.6	8.1
Сыворотка крови человека 2	168	8.50	5.1	9.74	5.8
Сыворотка крови человека 3	206	7.92	3.9	9.28	4.5
Сыворотка крови человека 4	999	11.8	1.2	18.3	1.8
Сыворотка крови человека 5	1984	22.4	1.1	47.4	2.4
PreciControl Varia1	462	10.6	2.3	11.9	2.6
PreciControl Varia2	901	14.2	1.6	20.4	2.3

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	96.7	6.97	7.2	7.82	8.1
Сыворотка крови человека 2	124	6.27	5.1	7.19	5.8
Сыворотка крови человека 3	152	5.84	3.9	6.85	4.5
Сыворотка крови человека 4	737	8.71	1.2	13.5	1.8
Сыворотка крови человека 5	1464	16.5	1.1	35.0	2.4
PreciControl Varia1	341	7.82	2.3	8.78	2.6
PreciControl Varia2	665	10.5	1.6	15.1	2.3

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07212771190 (y), с тестом Elecsys Vitamin B12 (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 100

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.952x + 15.1$$

$$y = 0.957x + 11.6$$

$$r = 0.977$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 69 до 1890 пг/мл (51 и 1395 пмоль/л).

б) При сравнении теста Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07028121190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07212771190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 127

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 1.01x + 0.004$$

$$y = 1.05x - 20.4$$

$$r = 0.977$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 113 до 1833 пг/мл (83.4 и 1353 пмоль/л).

в) При сравнении теста Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07028121190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07212771190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 143

Регрессия Пассинга — Баблока²⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.989x + 10.7$$

$$y = 0.987x + 12.5$$

$$r = 0.968$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 116 до 1861 пг/мл (85.6 и 1373 пмоль/л).

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрациях витамина B12, равных 193 пг/мл и 1196 пг/мл.

Реагент для перекрестного связывания	Максимальная исследованная концентрация нг/мл	Перекрестная реактивность %
Кобинамида дигидрид	210	0.0

Список литературы

- 1 Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998:424-431.
- 2 Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
- 3 Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr 2012;3(1):54-55. doi: 10.3945/an.111.001370. Epub 2012 Jan 5.
- 4 Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009;89(2):693S-696S. Epub 2008 Dec 30.
- 5 Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. J Nutr Health Aging 2011 Mar;15(3):227-313.
- 6 Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. Am J Clin Nutr 2011 Jul;94(1):313S-321S.
- 7 Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency - an update. Haematologica 2006;91(11):1506-1512.
- 8 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 9 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 10 Thorpe SJ, Heath A, Blackmore S, et al. International Standard for serum vitamin B12 and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilised serum for B12 and folate content. Clin Chem Lab Med 2007;45(3):380-386.
- 11 Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. N Engl J Med 2012;366:1742-1743.
- 12 Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012;367:385-386. [Erratum, N Engl J Med 2012;367:976.]
- 13 Schilling KA, Wiesgigl M. The Elecsys® Vitamin B12 assay is not affected by anti-intrinsic factor antibodies. Clin Chem Lab Med 2013 Jun 29;51(11):e251-e252.
- 14 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006:608-609, 916-917.
- 15 Paricaud K, Moulis G, Combis MS, et al. Causes of protidemia above 100 g/L. Eur J Intern Med 2014;25:e123.
- 16 Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. Eur J Intern Med 2016;29:22-25.
- 17 Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström's macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol 2016;29:187-193.
- 18 Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009;113:4163-4170.
- 19 Rajkumar SV. Multiple Myeloma. Curr Probl Cancer 2009;33:7-64.
- 20 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2016;91:947-956.
- 21 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006: 916-917, 925.
- 22 Jeffery J, Millar H, MacKenzie P, et al. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. Clin Biochem 2010 Jan;43(1-2):82-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.022. Epub 2009 Sep 8.
- 23 Bowen RA, Drake SK, Vanjani R, et al. Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. Clin Chem 2006;52(11):2107-2114.

Elecsys Vitamin B12 II



- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

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.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения витамина B12 в сыворотке и плазме крови человека.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e / cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Комплект поставки

В комплект поставки входит:

Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II), в вариантах исполнения:

2. Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II cobas e analyzers/ B12 2), вариант исполнения 300 тестов, в составе:

1. Реагенты в кассете для количественного определения витамина B12 2 - 1 шт.
2. Реагенты в кассете для предварительной обработки для количественного определения витамина B12 2 - 1 шт.
3. Инструкция по применению

Меры предосторожности и предупреждения (дополнительная информация)

H318 При попадании в глаза вызывает необратимые последствия

H303 + H313 Может причинить вред при проглатывании или при попадании на кожу.

Меры предосторожности:

P264 После работы тщательно вымыть кожу.

Ответные действия:

P363 Перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации (CV) не более 9,5%.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 100 пг/мл (73.8 пмоль/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 200-2000 пг/мл в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Извлечение смешанного образца равных объемов калибраторов 1 и 2 находится в пределах критерия 90 - 110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентрации,
-----------	------------------------

	пг/мл
20%	1000-1500
50%	300-700
80%	100-200

pH

R1 5.3 - 5.7 (25 °C)

R2 6.8 - 7.2 (25 °C)

M 7,1 - 7,4

PT1 5.4 - 5.6 (25 °C)

PT2 13,7 - 10 % - 14,3 + 10 %

Плотность

R1 0,923-1,129 г/см³

R2 0,91-1,11 г/см³

M 1,01 г/см³ ± 5% (20 °C)

PT1 0,9-1,1 г/см³ (25 °C)

PT2 0,92-1,12 г/см³

Срок годности

Срок хранения не вскрытого реагентов в кассете – до конца срока годности, максимально 24 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Упаковка

Упаковка с основными реагентами (M, R1, R2)

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

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе не менее 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе не менее 18,8 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе не менее 15,8 мл.

Параметры кассеты с реагентами:

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 110 мм ±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): не более 26 мл

Толщина стенки флакона: не менее 0,75 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (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.

Реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2)

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): PT1, объем реагента во флаконе не менее 7,3 мл, флакон с PT2, объем реагента во флаконе не менее 6,3 мл.

Параметры кассеты:

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10%

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

x 110 мм ±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): не более 26 мл

Толщина стенки флакона: не менее 0,75 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором отделениях кассеты:

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом PT1, Флакон с реагентом PT2, пустой флакон:

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.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 96 мм ±10% x 54 мм ±10% x 115 мм ±10%.

Вес: 195 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 Регламентами EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Номер по каталогу		Код партии
	Изготовитель		Использовать до
	Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа		Содержимое
	Дата изготовления		Глобальный номер предмета торговли
	Восклицательный знак		Предел температуры
	QR-код		Уникальный идентификатор товара
	Вверх		Коррозионное воздействие
	Содержимого достаточно для проведения n тестов		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Кодовое обозначение опасности: H290, H314, H317, H412
4. Коды мер предосторожности: P261, P273, P280
5. Коды ответных мер: P303+P361+ P353, P304+P340+P310, P305+P351+ P338+ P310
6. Содержимое
7. Объем реагента во флаконе
8. Содержимого достаточно для проведения 300 тестов
9. Коррозионное воздействие

10. Восклицательный знак
11. QR-код
12. Название и адрес изготовителя
13. Страна производства
14. Медицинское изделие для диагностики in vitro
15. Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа
16. Предел температуры
17. Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
18. Логотип изготовителя
19. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
20. Уникальный идентификатор товара
21. Код партии
22. Использовать до
23. Дата изготовления
24. Вверх

Маркировка кассеты с реагентами с основными реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Код партии
6. Использовать до
7. Содержимого достаточно для проведения 300 тестов
8. Предел температуры
9. Медицинское изделие для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Логотип изготовителя
12. Восклицательный знак
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Маркировка кассеты с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2)

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Содержимого достаточно для проведения 300 тестов
6. Код партии
7. Использовать до
8. Предел температуры
9. Медицинское изделие для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Логотип изготовителя
12. Коррозионное воздействие
13. Кодовое обозначение опасности: H290, H314, H318, H412

Макет маркировки на русском языке

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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



Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II cobas e analyzers/ B12 2), вариант исполнения 300 тестов, в составе:

1. Реагенты в кассете для количественного определения витамина B12 - 1 шт.
2. Реагенты в кассете для предварительной обработки для количественного определения витамина B12 - 1 шт.
3. Инструкция по применению

Регистрационное удостоверение № РЗН 2017/6329 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют

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

Кат. номер 07028121190

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесены символы:



Биологический риск

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Набор реагентов 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 Набор реагентов 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:

Elecsys Vitamin B12 II

cobas®

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

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, регистрационное удостоверение №РЗН 2023/20823 (состоит из модулей cobas c303, cobas e402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения витамина В12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке, плазме крови человека на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Vitamin B12 II CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2017/6328.

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, 01.12.2023 г.

[Подпись]

Д-р Штефан Феллмет (Dr. Stefan Fellmeth)

нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Д-р Штефан Феллмет (Dr. Stefan Fellmeth)

Нотариус в г. Маннхайм]

07028121500V8.0

Elecsys Vitamin B12 II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **“Набор реагентов для количественного определения витамина B12 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Vitamin B12 II cobas e analyzers/B12 2), вариант исполнения 300 тестов”**

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 30 ноября 2023 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)]

2023

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid), Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

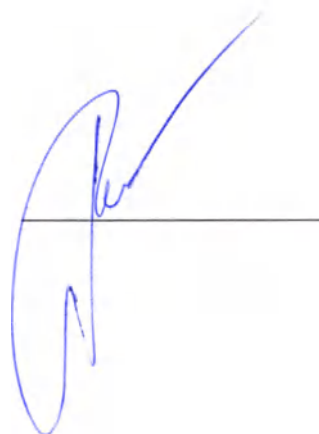
Список литературы

1. Томас Л. (Thomas L.), «Клинико-лабораторная диагностика»: Применение и оценка клинико-лабораторных результатов, 1-е изд.: Издательство TH-Books 1998:424-431.
2. Стаблер С.П. (Stabler SP) Дефицит витамина В12. «Медицинский журнал Новой Англии». 2013;368:149-160.
3. Аллен Л.Х. (Allen LH) Витамин В12. Пит. вещ. 2012;3(1):54-55. 10.3945/an.111.001370. Эл. публикация 5 января 2012.
4. Аллен Л.Х. (Allen LH) Как часто встречается дефицит витамина В12? «Журнал диетического питания» 2009;89(2):693S-696S. Эл. публикация 30 декабря 2008.
5. Чаттанавари В. (Chatthanawaree W.) Биомаркеры кобаламина (витамина В12) дефицит и применение. «Журнал здорового питания и проблем старения» март 2011;15(3):227-313.
6. Итли И.А. (Yetley EA), Пфайфер С.М. (Pfeiffer CM), Финни К.В. (Phinney KW), Статус Биомаркеров витамина В12 в Национальной программе проверки здоровья и питания: сводная таблица. «Журнал диетического питания» Июль 2011;94(1):313S-321S.
7. Хвас А.М. (Hvas AM), Нексо И. (Nexo E.) Диагностика и лечение дефицита витамина В12-обновление. Научный журнал «Гематология» 2006;91(11):1506-1512.
8. «Охрана труда и гигиенические нормативы: болезнетворные микроорганизмы, переносимые с кровью» (29 Свод федеральных нормативных актов США, Часть 1910.1030). Федеральный регистр США.
9. Директива 2000/54/ ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите работников от рисков, связанных с воздействием биологических веществ на рабочем месте.
10. Торп С. Джи. (Thorpe SJ), Хелс А. (Health A.), Блэкмор С. (Blackmore S.), Международный стандарт для сыворотки витамина В12 и фолаты сыворотки: международное совместное исследование для оценки партии лиофилизированной сыворотки для В12 и содержания фолиевой кислоты. «Журнал клинической химии и лабораторной медицины». 2007;45(3):380-386.
11. Ву А.Х.Б. (Wu AHB), ред. "Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям", 4 изд., Сент-Луис (Миссури): Издательство Saunders Elsevier, 2006;608-609, 916-917.
12. Парико К., Мулис Д., Комбис М.С. (Paricaud K, Moulis G, Combis MS) и др. "Причины протидемии, превышающей 100 г/л". "Европейский журнал внутренней медицины" 2014;25:e123.
13. Филиппатос Т.Д., Лиамис Д., Кристопулу Ф. (Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F) и др. "Десять общих подводных камней при оценке пациентов с гипонатриемией". "Европейский журнал внутренней медицины" 2016;29:22-25.
14. Мейлэнкоди С., Ландгрэн О. (Mailankody S, Landgren O). "Моноклональная гаммопатия неясного значения и макроглобулинемия Вальденстрема". Журнал "Передовая практика и исследования. Клиническая гематология" 2016;29:187-193.
15. Морел П., Духамел А., Гобби П. (Morel P, Duhamel A, Gobbi P) и др. "Международная прогностическая скоринговая система для макроглобулинемии Вальденстрема". Журнал "Кровь" 2009;113:4163-4170.
16. Раджкumar С.В. (Rajkumar SV). "Множественная миелома". Журнал "Текущие проблемы рака" 2009;33:7-64.
17. Герц М.А. (Gertz MA). "Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина: 2016 обновленная информация о диагностике, прогнозе и лечении". "Американский журнал гематологии". 2016;91:947-956.
18. Ву А.Х.Б. (Wu AHB). "Клиническое руководство Тица по лабораторным исследованиям", 4-е изд. Сент-Луис, Изд-во "Саундерс/Элсевьер" (Saunders/Elsevier) 2006:916-917,925.
19. Янг Д.Т. (Yang DT), Кук Р.Джи. (Cook RJ) Ложное повышение витамина В12 с пернициозной анемией. «Медицинский журнал Новой Англии» 2012;366:1742-1743.
20. Кармель Р. (Carmel R.), Агравал И.П. (Agrawal Y.P.) Неудачи в анализах на кобаламин в случае пернициозной анемии. «Медицинский журнал Новой Англии» 2012;367:385-386 [Опечатка: «Медицинский журнал Новой Англии»2012;367:976].
21. Шиллинг К.А. (Schilling KA), Висгигл М. (Wiesgigl M.) The Elecsys Борьба с внутренними факторами антител не влияет на анализ на витамин В12. «Журнал клинической химии и лабораторной медицины» 29 июня 2013;51(11):e251-e252.
22. Джеффри Джи. (Jeffery J.), Миллар Х. (Millar H.), МакКензи П. (MacKenzie P.), Антитела IgG комплексная форма витамина В12: общая причина повышенной концентрации в сыворотке. «Журнал клинической биохимии» январь 2010;43 (1-2):82-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.022. Epub, 8 сентября 2009 г.

23. Боуэн Р.А. (Bowen RA), Драке С.К. (Drake SK), Ванджани Р. (Vanjani R), Существенно повышенная концентрация витамина В12 присущая иммунному комплексу IgG-IgM-витамин В12. «Журнал клинической химии» 2006;52(11):2107-2114.
24. Баблок В. (Bablok W.), Пассинг Х. (Passing H.), Бендер Р. (Bender R.) «Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для сравнительных исследований методов, применяемых в клинической химии, часть III.» "Журнал клинической химии и клинической биохимии", ноябрь 1988 г.; 26 (11): 783-790.

[Гербовая печать: Д-р Штефан Феллмет (Dr. Stefan Fellmeth)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация

Город Москва

Четырнадцатого февраля две тысячи двадцать четвертого года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2024- 2-834.

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

М.А. Бабушкин



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 листов.

М.А. Бабушкин

