

Применять только для диагностики *in vitro*

Для профессионального использования

**ЕЖЕГОДНАЯ ПРОВЕРКА**

| Проверено | Дата | Проверено | Дата |
|-----------|------|-----------|------|
|           |      |           |      |
|           |      |           |      |
|           |      |           |      |
|           |      |           |      |

**ПРИНЦИП**
**НАЗНАЧЕНИЕ**

Расширенное исследование HbA1c (гемоглобин A1c) на биохимическом анализаторе Beckman Coulter DxC 700 AU предназначено для количественного определения концентрации ммоль/моль HbA1c (IFCC) или %HbA1c (DCCT/NGSP) в человеческой венозной цельной крови. Определение HbA1c используется в качестве вспомогательного средства диагностики сахарного диабета, для мониторинга долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, а также для выявления пациентов с возможным риском развития сахарного диабета. Только для *in vitro* диагностики.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Сахарный диабет представляет собой состояние, для которого характерна гипергликемия вследствие неспособности организма использовать глюкозу в крови для получения энергии. При сахарном диабете 1 типа поджелудочная железа больше не производит инсулин и, соответственно, глюкоза в крови не может проникать в клетки и использоваться для производства энергии. При сахарном диабете 2 типа либо поджелудочная железа не производит достаточное количество инсулина, либо организм не способен корректно использовать инсулин<sup>1,2</sup>. Прямое и косвенное действия на сосудистую систему человека представляют собой основную причину заболеваемости и смертности как при диабете первого, так и при диабете второго типа. В целом, травмирующее действие гипергликемии подразделяется на макроваскулярные осложнения (болезнь коронарных артерий, болезнь периферических артерий и инсульт) и микроваскулярные осложнения (диабетическая нефропатия, нейропатия и ретинопатия)<sup>3</sup>.

HbA1c является основным видом гликогемоглобина, присутствующим в крови человека, и образуется неферментативным гликированием свободной аминогруппы на N-концевой части β-цепи гемоглобина A0<sup>4</sup>. Тестирование HbA1c рекомендуется для диагностики сахарного диабета 2 типа Международным Экспертным Комитетом (IEC), Американской Ассоциацией Диабета (ADA) и Всемирной Организацией Здравоохранения (WHO), которыми рекомендован диагностическое предельное значение  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  ммоль/моль) HbA1c<sup>5,6,7</sup>.

Тестирование HbA1c также рекомендуется для идентификации лиц с повышенным риском развития сахарного диабета (преддиабет). ADA был определен интервал HbA1c для преддиабета как 5,7–6,4% (39–46 ммоль/моль) HbA1c<sup>2,5,8,9,10</sup>.

Обнаружение и терапия преддиабета может снизить или исключить риск развития сахарного диабета 2 типа и связанных с ним осложнений<sup>5</sup>.

Определения HbA1c полезны для мониторинга долгосрочного контроля глюкозы в крови у лиц, страдающих сахарным диабетом. Определение HbA1c предоставляет важный инструмент для мониторинга эффективности соблюдения диеты и терапии во время лечения сахарного диабета. Терапия при сахарном диабете требует долгосрочного поддержания уровня глюкозы в крови как можно ближе к нормальным значениям, что сводит к минимуму риск долгосрочных сосудистых осложнений<sup>11</sup>. Разовое измерение глюкозы в крови натошак является непосредственно недавнего состояния пациента (несколько часов), но не может показать, насколько хорошо на самом деле контролируется уровень глюкозы в крови<sup>12,13</sup>.

Измерение HbA1c каждые два-три месяца считается мерой гликемического контроля при ведении и терапии пациента с сахарным диабетом. Долгосрочная терапия заболевания ставит акцент на контроле уровней глюкозы в крови в отношении предотвращения острых осложнений кетоза и гипергликемии. Кроме того, долгосрочные осложнения, такие как ретинопатия, нейропатия и сердечно-сосудистые заболевания, могут быть сведены к минимуму, если уровни глюкозы в крови контролируются эффективно.

Расширенное исследование HbA1c отражает средние значения глюкозы в крови в течение 3 предшествующих месяцев (то есть, на протяжении среднего срока жизни эритроцита), и соответственно, может быть ложно пониженным при состоянии, связанном с ранним началом гипергликемии (включая гестационный диабет), и/или сокращении срока жизни эритроцита<sup>14,15,16,17</sup>. См. раздел «Ограничения», чтобы получить дополнительную информацию.

## МЕТОДОЛОГИЯ

Расширенное исследование HbA1c (B93009) включает в себя использование трех реагентов: общего гемоглобина (R1), HbA1c (R1 и R2) и гемолизирующего реагента (R1). Биохимический анализатор DxC 700 AU автоматически выполняет гемолиз цельной крови с использованием 200 мкл гемолизирующего реагента (R1) и 2 мкл цельной крови в кювете.

Тетрадецилтриметиламмоний бромид (ТТАВ) в гемолизирующем реагенте исключает интерференцию от лейкоцитов. Затем гемолизованную цельную кровь добавляют в обе кюветы, для общего гемоглобина и для исследования HbA1c, согласно указанным параметрам исследования.

Реагент Общий гемоглобин (R1) используется для измерения концентрации общего гемоглобина (T-Hb) колориметрическим методом. Изменение поглощения измеряют на 570/660 нм.

Реагент HbA1c (R1 и R2) используется для измерения концентрации гемоглобина A1c (A1c) методом турбидиметрического иммуноингибирования. В этой реакции антитела к гемоглобину A1c в реагенте соединяются с HbA1c из пробы, образуя растворимые комплексы антиген-антитело. Затем полиаггенты из реагента связываются с избыточными антителами, и полученный агглютинированный комплекс измеряют турбидиметрическим методом. Изменение поглощения измеряют на 340/700 нм.

Концентрации как T-Hb, так и A1c, определены и используются при расчете сообщаемого HbA1c (отношение A1c/T-Hb), который выражается либо в ммоль/моль (IFCC), либо в % (DCCT/NGSP).

## ОБРАЗЕЦ

### ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦОВ

ссылка<sup>18,19</sup>

Образцы цельной крови стабильны в течение времени до 8 часов при хранении при температуре от 20°C до 25°C, до 7 дней при хранении при температуре от 2°C до 8°C и до 1 месяца в случае замораживания при –20°C и –70°C. Замороженные пробы допускается размораживать только однократно.

Каждая лаборатория должна проводить оценку процедур работы с пробами во избежание вариабельности результатов.

Информация о хранении и стабильности образцов носит рекомендательный характер для лаборатории. В определенных случаях каждая лаборатория может утвердить альтернативный вариант информации о хранении и стабильности согласно правилам «надлежащей лабораторной практики» или на основании альтернативной справочной документации.

## **СБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ**

Цельная кровь с K<sub>2</sub>-EDTA, K<sub>3</sub>-EDTA, Li-гепарином или Na-гепарином (предпочитаемым образцом является свежеполученная кровь, обработанная EDTA). Список приемлемых антикоагулянтов приведен в разделе «ПРИМЕЧАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ АНАЛИЗА» карточки по биохимическому анализу.

Расширенное исследование HbA1c должно программироваться с использованием типа образца «WHOLE BLOOD» (Цельная кровь). Тщательно перемешайте образец цельной крови, чтобы обеспечить равномерное распределение эритроцитов НЕПОСРЕДСТВЕННО перед загрузкой в анализатор. Осаждение эритроцитов может привести к результату с повышенным общим гемоглобином. Убедитесь в отсутствии пузырьков в пробе и удалите все видимые сгустки. Пробы не следует центрифугировать перед анализом.

## **ОБЪЕМ ПРОБЫ**

При использовании первичной пробирки для проб цельной крови см. рекомендации изготовителя для минимального/максимального объема наполнения. При использовании чашечки для проб 2,5 мл (MU853200) минимальный объем образцов цельной крови пациента составляет 250 мкл.

## **РЕАГЕНТЫ**

### **СОДЕРЖАНИЕ**

Реагент для расширенного исследования HbA1c

### **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

ссылка<sup>20</sup>

**ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИ ОПАСНЫЙ МАТЕРИАЛ.**

Калибраторы изготовлены из материала, полученного от человека; каждый донор, отобранный для подготовки материала, прошел проверку на наличие антител к ВИЧ-1/2 и ВГС, а также поверхностных антигенов гепатита В по утвержденной методике Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA); многократный контроль дал отрицательные результаты. Поскольку ни один метод контроля не может гарантировать отсутствие в биологическом материале возбудителей ВИЧ-1/2, ВГС, вируса гепатита В или иных возбудителей инфекций, с данным продуктом следует обращаться как с продуктом биологической опасности 2-го уровня, как это рекомендовано в отношении любой инфекционной сыворотки или пробы крови человека в руководстве Центров по профилактике и контролю заболеваемости/национальных институтов здравоохранения США *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях).

Соблюдайте обычные меры предосторожности, требуемые при работе с лабораторными реагентами.

Утилизируйте отходы в соответствии с местными руководствами.

Данный продукт содержит материал животного происхождения. Данный продукт должен рассматриваться как потенциальный источник распространения инфекционных заболеваний.

## **ИНГРЕДИЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТЬЮ**

| Реагент Антитела к HbA1c R1                                                         |                       | Реагент Полигаптен HbA1c R2                             |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|
| Антитела (овечьи) к HbA1c человека                                                  | $\geq$<br>0,403 мг/мл | Полигаптен HbA1c                                        | $\geq$<br>1,29 мкг/мл |
| Буфер MES<br>(2-морфолино-этансульфоновая<br>кислота)                               | 0,020 моль/л          | Буфер MES<br>(2-морфолино-этансульфоновая<br>кислота)   | 0,004 моль/л          |
| Буфер TRIS (трис (гидроксиметил)<br>аминометан), pH 6,2                             | 0,012 моль/л          | Буфер TRIS (трис (гидроксиметил)<br>аминометан), pH 6,2 | 0,002 моль/л          |
| Инертные химические вещества для обеспечения оптимальной производительности системы |                       |                                                         |                       |

| Реагент Общий гемоглобин                                                            |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Фосфатный буфер, pH 7,4                                                             | 0,018 моль/л |
| Инертные химические вещества для обеспечения оптимальной производительности системы |              |

| Гемолизирующий реагент                             |
|----------------------------------------------------|
| 0,9% тетрадецилтриметиламмоний бромид 26,5 ммоль/л |

Концентрации химически активных компонентов реагентов, показанные на этикетке комплекта, являются фактическими концентрациями в отдельных бутылках R1/R2. Состав реагентов, который приводится в этой инструкции по применению, является финальной концентрацией этих ингредиентов в реакционной кювете после добавления применимых компонентов, требуемых для реакции (R1, образец, R2).

## КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ СГС

HbA1c Calibrator (Levels 2 - 6) **ОСТОРОЖНО!**



|           |                                                                                                    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H315      | Вызывает раздражение кожи.                                                                         |
| H319      | Вызывает серьезное раздражение глаз.                                                               |
| H402      | Вредно для водной флоры и фауны.                                                                   |
| P273      | Не допускать попадания в окружающую среду.                                                         |
| P280      | Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.                |
| P337+P313 | Если раздражение глаз продолжается: обратиться к врачу.<br>Тетрадецилтриметиламмоний бромид 1 - 2% |

Гемолизирующий реагент **ОСТОРОЖНО!**

|           |                                                                                        |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| H316      | Вызывает незначительное раздражение кожи.                                              |
| H402      | Вредно для водной флоры и фауны.                                                       |
| P273      | Не допускать попадания в окружающую среду.                                             |
| P332+P313 | При раздражении кожи: обратиться к врачу.<br>Тетрадецилтриметиламмоний бромид 0,1 - 1% |

## НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ВХОДЯТ В НАБОР РЕАГЕНТОВ

Физиологический раствор 0,9%.

Контрольный материал (не менее двух уровней).

## ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

Анализаторы DxC 700 AU Beckman Coulter.

Чашечки для проб 2,5 мл, REF MU853200

## ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ

Общий гемоглобин (R1), HbA1c (R1 и R2) и гемолизирующий реагент (R1) готовы к использованию и могут быть помещены непосредственно в анализатор.

## ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Реагенты в неоткрытых флаконах сохраняют стабильность до истечения указанного срока годности, если хранятся при температуре от 2 до 8°C.
2. Реагенты во вскрытых флаконах стабильны в течение 30 дней при хранении в охлаждаемом отсеке анализатора.
3. Не замораживать

## ПОКАЗАТЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Видимые признаки микробного роста, повышенная мутность, осадок или изменение цвета реагентов HbA1c, общий гемоглобин или гемолизирующего реагента может указывать на их деградацию и непригодность к применению.

## КАЛИБРОВКА

### ПОДГОТОВКА КАЛИБРАТОРА

1. Для каждого отдельного уровня калибратора осторожно удалите крышку и пробку, избегая потери лиофилизированного материала. Восстанавливайте каждый уровень калибратора по отдельности, чтобы не перепутать колпачки и пробки.
2. Добавьте 2,00 мл стерильной деионизированной воды температурой от 15 до 25°C (комнатная температура) в лиофилизированный материал, используя калиброванную пипетку или гравиметрически, используя аналитические весы. Убедитесь, что деионизированная вода, используемая для восстановления, имеет комнатную температуру, чтобы точно выполнить аспирацию и дозирование во флакон с калибратором. Неточность при отмеривании 2,00 мл для каждой концентрации калибратора приведет к изменчивости результатов теста.
3. Замените крышку и пробку.
4. Переверните, чтобы обеспечить растворение материала, который может присутствовать на пробке. Полностью растворите содержимое, осторожно перемешивая 30 минут. Обрабатывайте на вихревой мешалке каждую бутылку в течение 5 секунд на средней скорости. Избегайте вспенивания. Удостоверьтесь в том, что весь лиофилизированный материал растворился.

5. На этикетке каждого флакона напишите дату растворения калибратора.

## ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ КАЛИБРАТОРА

Невскрытые калибраторы следует хранить при температуре от 2 до 8°C до истечения срока годности, напечатанного на бутылке с калибратором.

После восстановления калибраторы стабильны в течение времени до 8 часов при хранении при температуре от 15°C до 25°C или до 30 часов при хранении при температуре от 2°C до 8°C. Калибраторы, аликвота которых была получена сразу после восстановления и хранилась при –20°C, стабильны в течение времени до 60 дней, до истечения срока годности, напечатанного на оригинальной бутылке с калибратором. Замороженные калибраторы можно размораживать только один раз. После размораживания обрабатывайте на вихревой мешалке каждую бутылку в течение 5 секунд на средней скорости<sup>19</sup>. Избегайте вспенивания.

## Стабильность калибровки

Повторно калибруйте анализ каждые 15 дней или в следующих случаях:

1. Смена номера серии реагентов или существенное изменение значений контролей.
2. Проведение значительного профилактического обслуживания анализатора или замена важного узла прибора.

После калибровки полученную кривую следует визуально проверить на анализаторе Beckman Coulter DxH 700 AU на приемлемость, используя опции программного обеспечения для доступа к монитору калибровки.

Сразу же после калибровки следует провести контроль качества.

## ИНФОРМАЦИЯ О КАЛИБРОВКЕ

Калибраторы входят в набор.

## УСТАНОВЛЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КАЛИБРАТОРА

Информацию относительно уровней калибраторов см. в нижеследующей таблице. См. таблицу установленных значений, включенную в набор.

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Калибраторы являются специфическими для конкретной партии и предоставляются как набор для указанной партии реагента. Они не являются взаимозаменяемыми.

**Калибровка общего гемоглобина:** двухточечная калибровка

— Уровень 1 (0,9% физраствор) (не включается в набор)

— Калибратор HbA1c, концентрация 3

**Калибровка A1c:** многоточечная калибровка

— только HbA1c калибратор, уровни 2–6, используется для калибровки исследования A1c

| Последовательность чашечек | Название исследования: A1c | Название исследования: T-Hb      |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1                          | Не применимо               | 0,9%-ный физиологический раствор |
| 2                          | Калибратор 2               | Не применимо                     |
| 3                          | Калибратор 3               | Калибратор 3                     |
| 4                          | Калибратор 4               | Не применимо                     |

| Последовательность чашечек | Название исследования: A1c | Название исследования: T-Hb |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 5                          | Калибратор 5               | Не применимо                |
| 6                          | Калибратор 6               | Не применимо                |

## ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ

Литературные данные<sup>21</sup>

Значения калибратора HbA1c прослеживаются до эталонного метода IFCC HbA1c через эталонный материал IFCC HbA1c. Оценивалась связь между результатами от сети Национальной программы по стандартизации гликогемоглобина (NGSP) (Исследование по контролю за диабетом и его осложнениями (DCCT)) и от сети Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC), и была разработана мастер-формула для преобразования результатов из единиц IFCC (ммоль/моль) в единицы NGSP (%).

## ОСНОВНОЕ УРАВНЕНИЕ

$$\text{NGSP} = (0,0915 \times \text{IFCC (ммоль/моль)}) + 2,15$$

$$\text{Формула IFCC} = (\text{A1c} / \text{T-Hb}) * 1\,000 = \text{HbA1c (ммоль/моль)}$$

Определение соотношения между двумя программами связывает прослеживаемые IFCC результаты с клинически значимыми результатами HbA1c от DCCT и Проспективное Исследование Диабета в Великобритании (UKPDS). Основное уравнение также позволяет проследить эти результаты DCCT до референсного метода более высокого порядка.

### Результаты

Результаты для рассчитанного HbA1c могут сообщаться анализатором DxC 700 AU либо в единицах IFCC (ммоль/моль), либо в единицах NGSP (%). Чтобы изменить единицы, в которых сообщаются результаты исследования, обратитесь к представителю Beckman Coulter.

## КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Следует выполнить измерение не менее двух уровней контрольного материала. Каждая лаборатория должна определить частоту проведения контроля самостоятельно, однако в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики измерение контролей следует выполнять каждый день, в который выполняется измерение в пробах пациентов, и каждый раз при выполнении калибровки.

Результаты, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от приведенного среднего значения. В связи с этим желательно, чтобы каждая лаборатория в соответствии с собственными требованиями и на основании результатов нескольких серий измерений установила для каждого аналита целевые значения и частоту анализа контрольного образца. Эти целевые значения должны находиться в границах допустимых диапазонов, приведенных в соответствующей литературе по данному продукту.

Если в серии измерений контрольных образцов выявлены какие-либо тенденции или значения содержания аналита внезапно изменились, следует проверить все параметры теста.

В каждой лаборатории должен быть разработан план мер по устранению неисправностей на случай, если значения для контролей выйдут за установленные пределы.

Убедитесь, что объем материала для контроля качества достаточен для проведения анализа плюс требуемый мертвый объем в рекомендованной чашечке для проб 2,5 мл.

## ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

См. инструкции по эксплуатации биохимического анализатора Beckman Coulter DxC 700 AU (IFU) и справочное руководство, чтобы получить инструкции, относящиеся к конкретному анализатору.

Примечание. DxС 700 AU не может анализировать пробы цельной крови пациента из STAT-ротора. Калибраторы и контрольные материалы, только в чашечке для проб 2,5 мл (REF MU853200), можно загружать непосредственно в STAT-ротор.

## ВЫДАЧА РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные, содержащиеся в этом разделе, репрезентативно отражают функциональные характеристики биохимического анализатора Beckman Coulter DxС 700 AU. Данные, полученные в вашей лаборатории, могут отличаться от этих значений.

### РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

Литературные данные<sup>5,6,7,19,22,23</sup>

Следующие интервалы HbA1c, рекомендованные Американской Ассоциацией Диабета (ADA), могут использоваться в качестве вспомогательного средства диагностики сахарного диабета:

| HbA1c Advanced |                 | Предложенный диагноз: |
|----------------|-----------------|-----------------------|
| NGSP %         | IFCC ммоль/моль |                       |
| ≥ 6,5          | ≥ 48            | Сахарный диабет       |
| 5,7 - 6,4      | 39 - 47         | Преддиабет            |
| < 5,7          | < 39            | Без диабета           |

Ожидаемый интервал HbA1c у взрослых, не страдающих сахарным диабетом, соответствует 4–6%<sup>24</sup>. Этот референсный интервал был взят из литературы. Ожидаемые значения могут варьироваться в зависимости от возраста, пола, типа образца, режима питания и географического местоположения. Каждая лаборатория должна подтвердить возможность переноса ожидаемых значений на собственную популяцию, и если требуется, определить свой референсный интервал, согласно надлежащей лабораторной практике. Результаты всегда требуется оценивать с учетом клинического анамнеза пациента, клинических обследований и других находок.

### АНАЛИТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН ИЗМЕРЕНИЯ

Диапазон выдачи результатов для расчетного HbA1c составляет 20–140 ммоль/моль HbA1c (IFCC) и 4–15% HbA1c (NGSP). Примечание. Расчетный результат HbA1c может выходить за пределы диапазона выдачи результатов на основании того, что результат Т-Hb или А1с находится за пределами соответствующего аналитического диапазона (см. раздел «Ограничения»).

Ожидаемые референсные интервалы в этой лаборатории:

## ПРИМЕЧАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ АНАЛИЗА

### РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АНТИКОАГУЛЯНТА

Литературные данные<sup>19</sup>

Следующие антикоагулянты оценивались с использованием анализа регрессии Деминга на парных пробах цельной крови с EDTA и гепарином. Значения цельной крови с K2-EDTA (X), находящиеся в интервале от 4,9% HbA1c до 10% HbA1c, сравнивались со значениями для цельной пробы с K3-EDTA, цельной крови с литий гепарином и цельной крови с натрий гепарином (Y), с получением следующих результатов:

| АНТИКОАГУЛЯНТ        | КОНЦЕНТРАЦИЯ ТЕСТИРУЕМОГО АНТИКОАГУЛЯНТА | АНАЛИЗ РЕГРЕССИИ ДЕМИНГА           |
|----------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| K <sub>3</sub> -EDTA | 1,8 мг/мл                                | $Y = 1,000X + 0,043$ ; $r = 0,997$ |

|                   |          |                                  |
|-------------------|----------|----------------------------------|
| Литиевый-гепарин  | 17 МЕ/мл | $Y = 1,004X + 0,013 ; r = 0,994$ |
| Натриевый-гепарин | 17 МЕ/мл | $Y = 1,002X - 0,009 ; r = 0,997$ |

## ОГРАНИЧЕНИЯ

1. Результат этого или любого другого диагностического теста следует использовать и интерпретировать только в контексте общей клинической картины.
2. Это исследование предназначено только для измерения ммоль/моль HbA1c (IFCC) и %HbA1c (NGSP). Индивидуальные результаты для T-Hb и A1c не следует сообщать.
3. Аналитический диапазон для T-Hb представляет 3,7–17,0 ммоль/л (5,97–27,4 г/дл). Аналитический диапазон для A1c представляет 0,19 ммоль/л (0,3 г/дл) к концентрации калибратора 6<sup>19</sup>. Когда результат для T-Hb и/или A1c выходит за пределы аналитического диапазона, генерируется флаг «Tx». Это может указывать на осаждение образца цельной крови, что будет указываться флагом «F» на отдельных результатах T-Hb или A1c. В этом примере пробу следует перевернуть, чтобы ресуспендировать эритроциты, и немедленно выполнить анализ. Если при повторном анализе повторяется флаг «Tx», расчетное значение HbA1c не следует сообщать.
4. Этот тест не должен заменять собой тест на содержание глюкозы для пациентов с сахарным диабетом 1 типа, педиатрических пациентов или беременных женщин.
5. В случае стремительно развивающегося сахарного диабета 1 типа увеличение значений HbA1c может задерживаться по сравнению с острым возрастанием концентраций глюкозы. При таких состояниях сахарный диабет следует диагностировать на основании концентрации глюкозы в плазме крови и/или на основании типичных клинических симптомов<sup>6</sup>.
6. HbA1c не следует использовать для диагностики сахарного диабета во время беременности или для диагностики гестационного диабета. HbA1c отражает средние уровни глюкозы в крови в течение 3 предшествующих месяцев (средний срок жизни эритроцита), и соответственно может быть ошибочно заниженным во время беременности или при любом другом состоянии, ассоциированном с недавним возникновением гипергликемии<sup>6</sup>.
7. Расширенное исследование HbA1c может использоваться у пациентов с признаками вариантов гемоглобина S, C, D и E. Однако гемоглобинопатии могут влиять на функциональный цикл эритроцитов или скорость гликирования *in vivo*, и эти пациенты могут страдать от анемии и получать переливания крови. Соответственно, результаты, корректно сообщаемые исследованием, могут не отражать такой же уровень гликемического контроля, как ожидалось бы у пациентов с нормальным гемоглобином. В таких случаях даже аналитически корректные результаты не отражают такой же уровень гликемического контроля, который ожидался бы у пациентов с нормальным гемоглобином. В то время как предполагается, что присутствие варианта Hb (например, HbSS, HbCC или HbSC) влияет на корреляцию между значением HbA1c и гликемическим контролем, HbA1c нельзя использовать для диагностики сахарного диабета.
8. Этот тест не предназначен для анализа образцов, полученных у новорожденных. Гликированный HbF не обнаруживается исследованием, так как не содержит β-цепь, характеризующую HbA1c. Однако HbF измеряется в исследовании T-Hb, и как следствие, образцы, имеющие высокое содержание HbF (>7%), могут приводить к более низким, чем ожидалось, значениям ммоль/моль HbA1c (IFCC) и значениям % HbA1c (DCCT/NGSP)<sup>25,26</sup>. Результаты HbA1c недействительны для пациентов с патологическим содержанием HbF, включая пациентов с известной наследственной персистенцией фетального гемоглобина.
9. HbA1c не следует использовать для диагностики или мониторинга сахарного диабета у пациентов с какими-либо состояниями, приводящими к сокращению выживаемости эритроцитов, снижению среднего возраста эритроцитов или патологическому функциональному циклу эритроцитов (например, гемолитическая анемия, включая наследственный сфероцитоз, дефицит железа, талассемию, злокачественные новообразования, восстановление после острой кровопотери,<sup>27</sup> и также тяжелые хронические заболевания печени и почек). Сокращенный срок жизни эритроцитов уменьшит воздействие

глюкозы на эритроциты, что приведет к снижению значений HbA1c. Изменение функционального цикла эритроцитов влияет на связь между средней глюкозой в крови и значениями HbA1c<sup>6,28</sup>.

10. Расширенное исследование HbA1c требует использования параметров предотвращения контаминации. См. последнюю версию параметров предотвращения контаминации реагента DxC 700 AU на веб-сайте Beckman Coulter.

## ВЛИЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Литературные данные<sup>19,27,29,30,31</sup>

### Фармацевтические и эндогенные вещества

Результаты исследований, проведенных для оценки чувствительности метода к интерференции от распространенных фармацевтических веществ или от фармацевтических и эндогенных веществ, для которых известна возможность интерференции с этим исследованием, приводятся ниже. Критериями для отсутствия значительной интерференции является восстановление в пределах 7% от первоначального значения (проба не содержит интерферирующих веществ).

Не наблюдается существенной интерференции от веществ до следующих концентраций:

|                           |                  |
|---------------------------|------------------|
| Акарбоза                  | 0,05 мг/дл       |
| Ацетаминофен              | 26 мг/дл         |
| Ацетилцистеин             | 166 мг/дл        |
| Ацетилсалициловая кислота | 1000 мг/дл       |
| Ампициллин-Na             | 1000 мг/дл       |
| Аскорбиновая кислота      | 300 мг/дл        |
| Кальция добезилат         | 20 мг/дл         |
| Цефокситин                | 2500 мг/дл       |
| Конъюгированный билирубин | 60 мг/дл         |
| Циклоспорин               | 0,5 мг/дл        |
| Доксициклин               | 50 мг/дл         |
| Глюкоза                   | 2000 мг/дл       |
| Глибурид                  | 0,12 мг/дл       |
| Гепарин                   | 5500 МЕ/л        |
| Ибупрофен                 | 50 мг/дл         |
| Леводопа                  | 20 мг/дл         |
| Липемия (Intralipid)      | 500 мг/дл        |
| Метформин                 | 5 мг/дл          |
| Метилдофа                 | 20 мг/дл         |
| Метронидазол              | 200 мг/дл        |
| Фенилбутазон              | 53,5 мг/дл       |
| Ревматоидный фактор       | 1000 АФП (МЕ/мл) |
| Рифампицин                | 8 мг/дл          |
| Розиглитазона малеат      | 0,33 мг/дл       |

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Салициловая кислота         | 4,76 мг/дл |
| Ситаглиптин                 | 0,2 мг/дл  |
| Theophylline                | 10 мг/дл   |
| Общий белок                 | 21 г/дл    |
| Триглицериды                | 1000 мг/дл |
| Неконъюгированный билирубин | 60 мг/дл   |

### Производные гемоглобина и перекрестно реагирующие вещества

Результаты исследований, проведенных для оценки чувствительности метода к интерференции от вариантов общего гемоглобина, приводятся ниже. Критериями для отсутствия значительной интерференции является восстановление в пределах 7% от первоначального значения (проба не содержит интерферирующих веществ).

Не наблюдается существенной интерференции от веществ до следующих концентраций:

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| HbA0                         | 12 мг/мл   |
| HbA1a+b                      | 0,16 мг/мл |
| Ацетилированный гемоглобин   | 0,5 мг/мл  |
| Карбамилированный гемоглобин | 1,5 мг/мл  |
| Гликированный альбумин       | 5 мг/мл    |
| Лабильный гемоглобин         | 2000 мг/дл |

### Варианты гемоглобина

Результаты исследований, проведенных для оценки чувствительности метода к интерференции от вариантов общего гемоглобина, приводятся ниже. Критериями отсутствия существенной интерференции является восстановление в пределах 7% от референсного значения (значение, заданное во вторичной референсной лаборатории).

|      |      |
|------|------|
| HbC  | 38%  |
| HbD  | 42%  |
| HbE  | 36%  |
| HbA2 | 6,2% |
| HbS  | 42%  |

Не наблюдается существенной интерференции от следующих вариантов: HbC, HbD, HbE, HbS и HbA2.

Следующие репрезентативные данные были сгенерированы с использованием расширенного исследования HbA1c на DxС 700 AU:

| Вариант гемоглобина | Число проб | % вариант   | Концентрация, диапазон в % HbA1c | Относительная % систематическая ошибка оценки (диапазон % систематической ошибки оценки) 6,5% HbA1c | Относительная % систематическая ошибка оценки (диапазон % систематической ошибки оценки) 9,0% HbA1c |
|---------------------|------------|-------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HbC                 | 28         | 28,5 - 38,2 | 4,8 - 14,7                       | -2,57<br>(-4,30 to -1,80)                                                                           | -3,19<br>(-6,48 to 0,41)                                                                            |
| HbD                 | 23         | 31,1 - 42,0 | 5,0 - 10,6                       | -0,77<br>(-4,81 to 2,99)                                                                            | -1,22<br>(-6,30 to -0,22)                                                                           |
| HbE                 | 24         | 20,1 - 36,1 | 5,4 - 10,8                       | -1,12<br>(-9,16 to 2,48)                                                                            | 0,47<br>(-1,76 to 4,21)                                                                             |
| HbS                 | 29         | 31,0 - 42,0 | 5,0 - 12,7                       | -1,18<br>(-2,17 to 3,04)                                                                            | -1,04<br>(-3,33 to 4,41)                                                                            |
| HbA2                | 28         | 3,3 - 6,2   | 5,4 - 7,5                        | 0,48<br>(-1,92 to 5,60)                                                                             | 2,49<br>(-0,98 to 3,60)                                                                             |

Примечание. пробы, содержащие  $\geq 7\%$  HbF, могут показывать более низкие, чем ожидается, результаты HbA1c.

**ОСТОРОЖНО!** Исследование на гемоглобин A1c испытывает значительную отрицательную интерференцию от гемоглобина F (HbF). Результаты HbA1c недействительны для пациентов с патологическим содержанием HbF, включая пациентов с известной наследственной персистенцией фетального гемоглобина. См. раздел «Ограничения».

Подробную информацию по влияющим факторам см. в списке литературы .

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### КОРРЕЛЯЦИЯ

Литературные данные<sup>32</sup>

Было проведено корреляционное исследование с использованием руководящего документа CLSI EP09-A3 Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples (Сравнение процедур исследования и оценка систематической ошибки с использованием проб пациентов). Результаты образцов человеческой цельной крови с K2 EDTA из расширенного исследования HbA1c (B93009) на DxС 700 AU сравнивались с результатами, полученными с использованием метода вторичной референсной лаборатории NGSP. Результаты регрессии Деминга в единицах %HbA1c были следующими:

|               |                          |           |         |                                     |
|---------------|--------------------------|-----------|---------|-------------------------------------|
| Наклон = 0,99 | Отрезок = 0,01<br>%HbA1c | r = 0,998 | n = 138 | Интервал пробы = 4,7–14,2%<br>HbA1c |
|---------------|--------------------------|-----------|---------|-------------------------------------|

При использовании результатов оценки систематической ошибки оценки (% систематической ошибки оценки) в исследовании сравнения методов, общая ошибка (TE) при четырех концентрациях HbA1c рассчитывалась следующим образом:  $\%TE = |\% \text{ систематическая ошибка оценки} | + 1,96 \cdot \%CV \cdot (1 + \% \text{ систематическая ошибка оценка} / 100)$ <sup>33</sup>

| % HbA1c | % систематическая<br>ошибка оценки | Козф. вари-ации (CV %) | % TE |
|---------|------------------------------------|------------------------|------|
| 5,00    | -0,80                              | 1,78                   | 4,3  |
| 6,50    | -0,85                              | 1,69                   | 4,2  |
| 8,00    | -0,88                              | 1,74                   | 4,3  |
| 12,00   | -0,92                              | 1,22                   | 3,3  |

## ТОЧНОСТЬ

Литературные данные<sup>34</sup>

Приблизительные значения погрешности на основе рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) соответствуют обычным характеристикам прибора. Испытание проводили с использованием 3 партий набора расширенного исследования HbA1c и на 3 анализаторах DxС 700 AU, анализ проводили в течение 20 дней. Сравнительные данные функциональных характеристик для биохимических анализаторов DxС 700 AU, оцениваемых с использованием утвержденного руководства CLSI EP05-A3 Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures (Оценка точности количественных методик измерения), приводятся в таблице ниже. В целях сравнения каждой лаборатории рекомендуется определить характеристики своей системы.

### Биохимический анализатор DxС 700 AU — единицы % HbA1c (NGSP)

| HbA1c<br>Advanced,<br>B93009                                   | Средний<br>%<br>HbA1c | Сходимость<br>(в пределах<br>исследования) |                         | Между<br>сериями                |                         | Между днями                     |                         | Между<br>партиями               |                         | Между<br>приборами              |                         | Общая<br>точность               |                         |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                                                                |                       | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%)            | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) |
| Человеческая<br>цельная<br>кровь 1                             | 5,07                  | 0,96                                       | 0,05                    | 0,57                            | 0,03                    | 0,64                            | 0,03                    | 0,99                            | 0,05                    | 0,74                            | 0,04                    | 1,78                            | 0,09                    |
| Человеческая<br>цельная<br>кровь 2                             | 6,72                  | 1,00                                       | 0,07                    | 0,41                            | 0,03                    | 0,55                            | 0,04                    | 1,05                            | 0,07                    | 0,56                            | 0,04                    | 1,69                            | 0,11                    |
| Человеческая<br>цельная<br>кровь 3                             | 8,07                  | 0,79                                       | 0,06                    | 0,51                            | 0,04                    | 0,58                            | 0,05                    | 1,22                            | 0,10                    | 0,57                            | 0,05                    | 1,74                            | 0,14                    |
| Человеческая<br>цельная<br>кровь 4                             | 11,71                 | 0,74                                       | 0,09                    | 0,36                            | 0,04                    | 0,71                            | 0,08                    | 0,46                            | 0,05                    | 0,32                            | 0,04                    | 1,22                            | 0,14                    |
| Цельная<br>кровь<br>человека с<br>добавле-<br>нием<br>вещества | 14,03                 | 0,72                                       | 0,10                    | 0,51                            | 0,07                    | 0,56                            | 0,08                    | 0,58                            | 0,08                    | 0,12                            | 0,02                    | 1,20                            | 0,17                    |

| HbA1c<br>Advanced,<br>B93009              | Средний<br>%<br>HbA1c | Сходимость<br>(в пределах<br>исследования) |                         | Между<br>сериями             |                         | Между днями                  |                         | Между<br>партиями            |                         | Между<br>приборами           |                         | Общая<br>точность            |                         |
|-------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                                           |                       | Кэф.<br>вари-ац<br>(CV<br>%)               | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Кэф.<br>вари-ац<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Кэф.<br>вари-ац<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Кэф.<br>вари-ац<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Кэф.<br>вари-ац<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) | Кэф.<br>вари-ац<br>(CV<br>%) | Станд.<br>откл.<br>(SD) |
| Контроль-ный материал для цельной крови 1 | 5,29                  | 1,12                                       | 0,06                    | 0,78                         | 0,04                    | 0,67                         | 0,04                    | 1,34                         | 0,07                    | 0,50                         | 0,03                    | 2,09                         | 0,11                    |
| Контроль-ный материал для цельной крови 2 | 9,84                  | 0,73                                       | 0,07                    | 0,43                         | 0,04                    | 0,61                         | 0,06                    | 1,17                         | 0,12                    | 0,70                         | 0,07                    | 1,72                         | 0,17                    |

## Биохимический анализатор DxС 700 AU — единицы ммоль/моль HbA1c (IFCC)

| HbA1c<br>Advanced,<br>B93009                               | Средний<br>HbA1c<br>ммоль/моль | Сходимость<br>(в пределах<br>исследования) |                         | Между<br>сериями                |                         | Между<br>днями                  |                         | Между<br>партиями               |                         | Между<br>приборами              |                         | Общая<br>точность               |                         |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                                                            |                                | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%)            | станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | станд.<br>откл.<br>(SD) | Козф.<br>вари-ации<br>(CV<br>%) | станд.<br>откл.<br>(SD) |
| Человече-ская<br>цельная<br>кровь 1                        | 31,91                          | 1,66                                       | 0,53                    | 1,27                            | 0,41                    | 1,08                            | 0,34                    | 1,73                            | 0,55                    | 1,31                            | 0,42                    | 3,20                            | 1,02                    |
| Человече-ская<br>цельная<br>кровь 2                        | 49,95                          | 1,45                                       | 0,72                    | 0,63                            | 0,31                    | 0,81                            | 0,41                    | 1,53                            | 0,76                    | 0,82                            | 0,41                    | 2,49                            | 1,24                    |
| Человече-ская<br>цельная<br>кровь 3                        | 64,75                          | 1,08                                       | 0,70                    | 0,69                            | 0,45                    | 0,79                            | 0,51                    | 1,66                            | 1,07                    | 0,77                            | 0,50                    | 2,37                            | 1,53                    |
| Человече-ская<br>цельная<br>кровь 4                        | 104,51                         | 1,04                                       | 1,09                    | 0,23                            | 0,24                    | 0,87                            | 0,91                    | 0,57                            | 0,60                    | 0,40                            | 0,42                    | 1,54                            | 1,61                    |
| Цельная<br>кровь<br>человека с<br>добавле-нием<br>вещества | 129,84                         | 0,85                                       | 1,10                    | 0,58                            | 0,76                    | 0,67                            | 0,87                    | 0,69                            | 0,89                    | 0,14                            | 0,19                    | 1,42                            | 1,84                    |
| Контроль-ный<br>материал<br>для цельной<br>крови 1         | 34,32                          | 1,91                                       | 0,66                    | 1,26                            | 0,43                    | 1,15                            | 0,39                    | 2,26                            | 0,78                    | 0,87                            | 0,30                    | 3,52                            | 1,21                    |
| Контроль-ный<br>материал<br>для цельной<br>крови 2         | 84,10                          | 0,93                                       | 0,78                    | 0,54                            | 0,46                    | 0,78                            | 0,66                    | 1,50                            | 1,26                    | 0,90                            | 0,76                    | 2,20                            | 1,85                    |

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

DxC 700 AU имеет стандартный формат для сокращенного названия теста для каждого приложения реагента. Сокращенные названия теста, назначенные каждому приложению для этого анализа, см. в таблице ниже.

| Название теста | Описание         |
|----------------|------------------|
| A1c            | HbA1c            |
| T-Hb           | Общий гемоглобин |
| Denat          | Гемолизат        |

## Сноски в программных листах

# Определяется пользователем

## Рекомендуется установить Critical Limits (Критические пределы), при которых требуется звуковой сигнал тревоги и флаг «pl» или «ph» для результатов за пределом аналитического диапазона измерения (AMR) для HbA1c% или HbA1c ммоль/моль.

Ψ Единицы для компонентов Т-Нб и А1с показаны в ммоль/л. Чтобы изменить единицы на г/дл, обратитесь к местному представителю Beckman Coulter.

Калибраторы Ω HbA1c включены в набор и являются специфическими для каждой партии. Концентрации (Сопс.) будут различаться в зависимости от номера партии. Значения, заданные для работы в ммоль/л или г/дл, как определено в CONFIGURATION PARAMETERS (Параметры конфигурации) > SPECIFIC TEST PARAMETERS (Специф. параметры теста) > TEST VOLUME AND METHODS (Объем теста и методы) > HBA1C>UNIT (Единицы HbA1c).

\* Концентрация калибратора уровня 6 для расширенного HbA1c.

Для калибратора Т-Нб уровня 1 (нулевого) следует использовать физраствор.

Расчет, используемый для HbA1c% или HbA1c ммоль/моль, прошит в программном обеспечении и не виден и не доступен для редактирования на вкладке Calculated Test (Расчетный тест).

## СВЕДЕНИЯ О РЕДАКЦИЯХ

Обновлено название продукта

### История редакций предыдущей версии

Добавлен новый язык: финский

Исправлена ошибка во французском языке

## ССЫЛКИ

1. American Diabetes Association. Diabetes Basics. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-2/> (accessed July 2014).
2. American Diabetes Association, 2013. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 36, pp. 67-74.
3. Fowler M J Microvascular and Macrovascular complications of diabetes Clin. Diabetes 2008, 26 (2) 77-62.
4. Jeppsson, Jan-Olof, et al, IFCC Scientific Working Group on HbA1c Standardisation and Network of Reference Laboratories for HbA1c. Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. Clin Chem Lab Med; 40(1): 78-89, 2002.
5. American Diabetes Association, 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 33, pp. 62-69.
6. International Expert Committee, 2009. International Expert Committee report on the Role of the A1C assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care, 32(7), pp. 1327-1334.
7. WHO, n.d. World Health Organization (WHO). [Online] Available at: [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/)[Accessed 01 May 2017].
8. Clinical Diabetes. Your A1C Results: What Do They Mean? <http://clinical.diabetesjournals.org/content/24/1/9.full.pdf+html> (accessed November 2015).
9. American Diabetes Association, 2017. Standards of Medical Care in Diabetes. Journal of Applied Clinical and Applied Research and Education, 40(1).
10. American Diabetes Association: Tests of Glycemia in Diabetes (Position Statement). Diabetes Care 26: S106-S108, 2003.
11. Priscilla Hollander MD (1984) The case for tight control in diabetes, Postgraduate Medicine, 75:4, 80-87.
12. Nathan, D. M.; Singer, D.E.; Hurxthal, K.; Goodson, J.D. The Clinical Information Value of the Glycosylated Hemoglobin Assay. N. Engl. J. Med. 1984, 310,341-346.
13. Baynes, J.W.; Bunn, H.F.; Goldstein, D.; Harris, M.; Martin, D.B.; Peterson, C.; Winterhalter, K. National Diabetes Data Group: Report of the Expert Committee on Glycosylated Hemoglobin. Diabetes Care 1984,7,602-606.
14. Goldstein DE, Wiedmeyer HM, England JD, et al. Recent advances in glycosylated hemoglobin measurements. Crit Rev Clin Lab Sci 1984;21(3):187-228.
15. Peacock I. Glycosylated haemoglobin: measurement and clinical use. J Clin Pathol 1984;37:841-51.
16. Horton BF, Huisman TH. Studies on the heterogeneity of haemoglobin, VII. Minor haemoglobin components in haematological diseases. Br J Haematol 1965;11(3):296-304.
17. Lind T, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86(3):210-3.
18. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Carbohydrates In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th Edn. St. Louis, MO: Elsevier Saunders 2005.
19. Data on file at Beckman Coulter.

20. CDC-NIH manual, Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Edition (CDC 21-1112), U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. (2009).
21. IFCC standardization of HbA1c. <http://www.ngsp.org/ifccngsp.asp>.
22. CLSI EP28-A3C:2010 Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, 3rd Edition, 2010.
23. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of medical care in diabetes – In: Diabetes Care 2018; 41 (Suppl 1): S13-S27.
24. Panteghini M, John WG. Implementation of Hemoglobin A1c results traceable to the IFCC reference system: the way forward. Clin Chem Lab Med 2007; 45(8): 942-944.
25. Rohlfing C, Connolly J, England J, et al. Effect of Elevated Fetal Hemoglobin on HbA1c Measurements: Four Common Assay Methods compared to the IFCC Reference Method. Poster Abstract AACC Annual Meeting 2006, Chicago. Clin Chem 2006; 52(6) Suppl A 108.
26. Hanas R, John G., on behalf of the International HbA1c Consensus Committee. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. Clin. Chem., 56: 1362 – 1364, 2010.
27. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycated hemoglobin. Clin Chem. 47: 153-163; 2001.
28. NIH National Heart, Lung, and Blood Institute. Types of Hemolytic Anemia. [Http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ha/types.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ha/types.html) (accessed July 2014).
29. Young, D. S. and Friedman, R. B., Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests, 4th Edition (ISBN 1-890883-45-X), AACC Press, Washington, D.C. (2001).
30. Young, D. S. Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests, 3rd Edition (ISBN 978-1-59425-068-2), AACC Press, Washington, D.C. (2007).
31. Miedema K., "Influence of Hemoglobin Variants on the Determination of Glycated Hemoglobin", Klinishes Labor, No. 39, pp 1029 1032 (1993).
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, Approved Guideline, Second Edition (Interim Revision), CLSI Document EP09-A2-IR (ISBN 1-56238-731-6), Wayne, PA (2010).
33. CLSI EP21-ED2:2016 Evaluation of Total Analytical Error for Quantitative Medical Laboratory Measurement Procedures 2nd Edition, 2016
34. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures Approved Guideline - Third Edition, CLSI Document EP05-A3, 2014.

**EC REP** Beckman Coulter Ireland Inc., Lismeehan, O'Callaghan's Mills Co. Clare, Ireland (001) 703-527-3887



Beckman Coulter, Inc., 250 S. Kraemer Blvd., Brea, CA 92821 U.S.A.

ООО «Бекмен Культер», 109004 Москва, Россия, ул. Станиславского, д. 21, стр. 3.

Тел. +7 (495) 228 67 00, e-mail: [beckman.ru@beckman.com](mailto:beckman.ru@beckman.com)