

INNOVANCE® Free PS Ag

реагент INNOVANCE Free PS Ag

С€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения антигена к свободному протеину S в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного или приобретенного дефицита протеина S у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита протеина S или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических турбидиметрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Протеин S — витамин K-зависимый белок плазмы, который играет базовую роль в регуляции процессов тромбоза и гемостаза. Протеин S действует как неферментный кофактор двух основных естественных антикоагулянтов¹:

- Кофактора активированного протеина C (APC — activated protein C):
В присутствии кальция протеин S образует с APC комплекс, который прилипает к фосфолипидным поверхностям и ускоряет катализируемую APC протеолитическую инактивацию факторов Фактор Va и Фактор VIIIa.
- Кофактор ингибитора пути тканевого фактора (TFPI — tissue factor pathway inhibitor):
Протеин S ускоряет образование комплекса «Фактор Ха — TFPI» и последующее ингибирование комплекса «TF — Фактор VIIa».

Приблизительно 60 % циркулирующего протеина S нековалентно связывается с C4b-связывающим белком (C4BP), регулятором классического пути активации комплемента. Оставшиеся прибл. 40 % от общей доли протеина S, то есть свободный протеин S, представляют физиологически активную форму².

Врожденный дефицит протеина S связан с повышенным риском образования тромбозов вен. Он обнаруживается у 2 % всех пациентов с тромбозом вен, и его имеют до 7,6 % пациентов моложе 70 лет с тромбозом. Частота развития тромбоза вен у людей с дефицитом протеина S, члены семьи которых также имели симптомы, была в несколько раз (от 5 до 11,5 раз) выше, чем у тех, чьи родственники не имели симптомов. В общей популяции риск повышался примерно в 2 раза³.

Врожденный дефицит протеина S классифицируется по трем типам²:

- тип I характеризуется сокращением как общего уровня, так и уровня свободного протеина S (количественный дефект);
- тип II встречается редко и характеризуется пониженной активностью протеина S, но нормальным общим уровнем и уровнем свободного протеина S (качественный дефект);
- тип III характеризуется нормальным общим уровнем протеина S, но недостаточным уровнем свободного протеина S (дефект распределения).

Приобретенный дефицит, проявляющийся в сниженном уровне свободного протеина S, может быть обусловлен несколькими механизмами⁴:

- повышенным потреблением (тромбоз, хирургическое вмешательство, ДВС),
- сниженным синтезом (заболевания печени, дефицит витамина К, терапия антагонистами витамина К, новорожденные),
- перераспределение связанного в комплекс протеина S (воспаление, острофазовая реакция, прием пероральных контрацептивов, заместительная терапия эстрогенами, беременность).

Антиген к свободному протеину S считается функциональной антикоагулянтной фракцией общего протеина S. В силу более высокой устойчивости по сравнению с анализом на активность протеина S, анализ на антиген к свободному протеину S рекомендуется использовать в качестве метода первичного тестирования на протеин S⁴.

Принципы выполнения процедуры

Частицы полистирола покрываются двумя различными моноклональными антителами, оба из которых специфичны для свободного протеина S. Получившийся латексный реагент агрегирует при смешивании с образцом, содержащим свободный протеин S. Степень агрегации прямо пропорциональна концентрации свободного протеина S в тестовом образце и обнаруживается турбидиметрически за счет помутнения.

Реагенты

Примечание: Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag)			
REAGENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: - частицы полистирола (< 2 г/л), покрытые мышинными моноклональными антителами к свободному протеину S (0,076 г/л) в забуференном растворе - Гентамицина сульфат (6,25 мг/л) - Амфотерицин В (0,625 мг/л) - Консервант: - азид натрия (< 1 г/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: сразу после вскрытия, 8 нед.^a
BUFFER	Готовая к использованию жидкость, содержащая: - Солевой буфер - гетерофильный блокирующий реагент мышиноного происхождения (0,1 г/л) - Консерванты: - азид натрия (< 1 г/л) - реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,015 г/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: сразу после вскрытия, 8 нед.^a

^a закрытый флакон**Стабильность в анализаторе**

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

**Предупреждение! INNOVANCE Free PS Ag [BUFFER]**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,0015 % [масс./масс.]).

H317: Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

P280: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.

**ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ**

INNOVANCE Free PS Ag [REAGENT], INNOVANCE Free PS Ag [BUFFER]

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

INNOVANCE Free PS Ag **BUFFER**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

Компоненты Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) находятся в жидком виде и готовы к использованию. Открутите колпачок, поместите компоненты в анализатор и запустите исследование.

Не допускайте формирования пены. Если она образовалась, удалите пузырьки с поверхности реагента перед помещением его в анализатор.

Все компоненты набора привязаны к лоту. Использование лотов, отличных от тех, что указаны в конкретном наборе, может привести к неверным результатам.

Взятие образца и обращение с ним

Тип образца: обедненная тромбоцитами цитратная человеческая плазма.

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л, 3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц. Как можно скорее поместите пробирку с кровью в центрифугу не менее чем на 15 мин. при ускорении от 1 500 до 2 500 × g. Плазму можно хранить на осажженных эритроцитах либо отделить от клеточных компонентов и хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре. Дополнительную информацию см. в руководстве CLSI H21-A5⁵. Также соблюдайте указания производителя оборудования, используемого для взятия образца.

Хранение образца

15 до 25 °C	24 ч.
≤ -18 °C	3 мес.

Подготовка замороженного образца

Не позднее чем через 4 ч. после забора крови заморозьте плазму при температуре ≤ -18 °C. Разморозка плазмы должна проводиться в течение не более 10 мин. при 37 °C, затем плазму следует гомогенизировать, осторожно размешав, не допуская образования пены. Обнаружение свободного протеина S нужно выполнить не позднее чем через 4 ч. после этого.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OPGL03	Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag)
	Реагент Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) 4 × 3,4 мл
	Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) REAGENT
	Буфер Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) 4 × 3,0 мл
	Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) BUFFER

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer для использования в системах SYSMEX
–	0,9 % NaCl SOLUTION , для использования в системах Siemens Healthineers
Анализаторы гемостаза ^b , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - Система SYSMEX CA-1500 - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Забор образцов и реагентов, а также их смешивание и обработка выполняются анализатором гемостаза автоматически. Подробнее об этих операциях см. руководство по эксплуатации соответствующего инструмента.

Выполнение калибровки

Материал калибровки:	STANDARD PLASMA . Для ее подготовки следуйте процедуре, описанной в разделе «Подготовка калибратора» в инструкции по применению STANDARD PLASMA .
Схема калибровки:	6 уровней, n = 2 на уровень
Единицы измерения:	% от нормы

Типичные уровни калибровки	Анализатор автоматически выполняет разведение STANDARD PLASMA . Соответствующие уровни определяются фактической концентрацией свободного протеина S в лоте STANDARD PLASMA , как описано в прилагаемой таблице аналитических значений, и указанными для конкретного анализатора настройками разбавления при калибровке.
Требуется новая калибровка:	- для каждого нового лота реагента; Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag). - после выполнения значительных работ по техническому и сервисному обслуживанию, если результаты контроля качества свидетельствуют о ее необходимости. - в соответствии с требованиями процедур контроля качества лаборатории. - на основании требований нормативных актов.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь ч. каждый д., когда выполняются анализы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе значений, полученных для контролей в лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за границы такого заданного диапазона, нужно проверить реагенты, стандартную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока проблема не выяснена, не устранена и не зарегистрирована.

Диапазон анализа

10 до 150 % от нормы на системах BCS® XP. Диапазоны анализа зависят от анализатора и приводятся в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому анализатору гемостаза.

Образцы, которые изначально превышают допустимый диапазон анализа, можно вручную разбавить в соответствии с процедурой, приведенной в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому анализатору гемостаза.

Результаты

Калибровка анализа выполняется с помощью **STANDARD PLASMA**, которая откалибрована в соответствии со 2-м международным стандартом ВОЗ по протеину S. Результаты Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) приведены в % от нормы.

В каждом случае результаты следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ограничения

Мутность и наличие в образцах механических примесей могут помешать анализу. Поэтому образцы, содержащие механические примеси, перед анализом необходимо центрифугировать. Липемические или мутные образцы, которые не удастся очистить с помощью центрифугирования (10 мин. при ок. 15 000 × g), необходимо исключить из анализа.

Образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела (например, антимышинные антитела человека (НАМА) или ревматоидные факторы), которые могут повлиять на иммунный анализ и дать завышенный или заниженный результат⁶. Настоящий анализ должен свести к минимуму подобное влияние с использованием блокирующего реагента. Однако, гарантировать полное исключение этого влияния во всех образцах пациентов нельзя.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

Ожидаемые значения

На замороженных образцах плазмы, полученной от предположительно здоровых доноров, был проведен анализ Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) на системе BCS® XP, и получены следующие результаты:

	n	[% от нормы]
мужчины	149	73,2–129,5
женщины, не использующие оральные контрацептивы, не проходящие гормонозамещающую терапию, не в состоянии беременности	151	65,4–138,7

Дополнительные результаты по различным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

В исследовании на BCS® XP были получены сравнимые результаты на свежих и замороженных образцах (коэффициент корреляции: 0,981, угловой коэффициент: 1,00, пересечение оси у: 0,73 % от нормы, оценка по регрессионному анализу Пассинга — Бэблока, $n = 95$).

Как и в случае всех диагностических анализов *in vitro*, каждая лаборатория должна определить свои собственные диапазоны нормальных значений для диагностической оценки результатов анализов пациентов. Эти **пределы** можно рассматривать только в качестве иллюстративных.

Рабочие характеристики

Примечание: Значения, приведенные как отдельные рабочие характеристики анализа, представляют собой типичные результаты. Их не следует считать спецификациями для Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag).

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Специфичность

Перекрестной активности с протеином S, связанным C4b-связывающим белком (C4BP), не наблюдается. Добавление к образцу плазмы C4BP, приводящее к повышению доли протеина S, связанного с C4BP, и понижению доли свободного протеина S, понижает демонстрируемые Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) результаты теста пропорционально концентрации.

Чувствительность

Предел обнаружения и предел количественного определения для анализа Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) определялись на системе BCS® XP в соответствии с руководством CLSI EP17-A⁷. Выводы основываются на результатах, полученных на 60 образцах без содержания свободного протеина S и 60 образцах, содержащих незначительное количество свободного протеина S. Предел обнаружения — это наиболее низкая концентрация, которую можно определить достоверным образом. Предел количественного определения — это самая малая концентрация, которую можно установить количественно.

Предел обнаружения^c 1,9 % от нормы
 Предел количественного определения^d 5,0 % от нормы
^c при типах I и II уровень ошибки 5 %,
^d при суммарной ошибке ≤ 46 %.

Точность

В системе BCS® XP проводились исследования прецизионности в соответствии с руководством CLSI EP05-A3⁸, в которых использовались **CONTROL N** и **CONTROL P**, а также два пула плазмы, соответствующие спорному и патологическому диапазонам.

Образец	n	Среднее [% от нормы]	Повторяемость измерений (в пределах одной серии) КВ [%]	Воспроизводимость измерений в пределах лаборатории (Общая)
CONTROL N	80	85,2	2,0	2,9
CONTROL P	80	30,7	1,3	4,9
Пул плазмы: спорно	80	57,7	1,7	1,9
Патологическая пулированная плазма	80	14,8	3,3	6,6

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) на основе информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 5 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Избыток антигена

Анализ Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) на системе BCS® XP не демонстрирует хук-эффекта при высокой дозе до 598 % от нормы свободного протеина S.

Сравнение методов

Было проведено сравнение результатов анализа Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) по измерению свободного протеина S на замороженных образцах на системе BCS® XP с результатами анализа на системе SYSMEX CS-5100. Результаты регрессионного анализа Пассинга — Бэблока приведены в следующей таблице:

n	Диапазон концентрации исследуемых образцов плазмы	Коэффициент корреляции	Уравнение регрессии
346	12,4–138,4 % от нормы	0,994	$y = 0,95x + 4,13\%$ от нормы

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Интерференция

Анализ Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) проверялся на интерферирующее влияние на системе BCS® XP и системе SYSMEX CA-1500 в соответствии с руководством CLSI EP7-A2⁹. Относительная разница между контрольными образцами (без интерферирующих веществ) и тестовыми образцами (содержащими интерферирующие вещества), превосходящая 10 %, считалась признаком наличия взаимодействия.

Потенциальное влияние билирубина, гемоглобина и триглицеридов описано в справочных руководствах (кратких инструкциях) к конкретным анализаторам гемостаза.

Интерферирующее вещество	Не влияет в концентрациях до...	
	Система BCS® XP	Система SYSMEX CA-1500
Холестерин	625 мг/дл (16,2 ммоль/л)	625 мг/дл (16,2 ммоль/л)
Фибриноген	11 г/л (32,4 мкмоль/л)	11 г/л (32,4 мкмоль/л)
Нефракционированный гепарин (UFH)	7,5 МЕ/мл	7,5 МЕ/мл
Низкомолекулярный гепарин (LMWH)	10 МЕ/мл	10 МЕ/мл
Ревматоидные факторы (RF)	2 120 МЕ/мл	2 120 МЕ/мл
Тромбоциты (свежая или замороженная плазма)	24,8 x 10 ⁷ / мл (24,8 x 10 ¹⁰ / л)	24,8 x 10 ⁷ / мл (24,8 x 10 ¹⁰ / л)

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Набор ИННОВАНС антиген к свободному протеину S (INNOVANCE Free PS Ag) может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/eIFU.

Источники

1. Dahlbäck B. Novel insights into the regulation of coagulation by factor V isoforms, tissue factor pathway inhibitor, and protein S. J Thromb Haemost. 2017;15:1241-1250.
2. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. Int J Lab Hematol. 2014;36:289-95.
3. Van Cott EM, Ledford-Kraemer M, Meijer P, et al. Protein S assays: an analysis of North American Specialized Coagulation Laboratory Association proficiency testing. Am J Clin Pathol 2005;123(5):778-85.
4. Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. Am J Hematol. 2011;86:418-21.
5. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
6. CLSI. Immunoassay interference by endogenous antibodies; Approved Guideline. CLSI document I/ LA30-A [ISBN]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2008.

7. CLSI. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document **EP17-A** [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
8. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document **EP05-A3** [ISBN 1-56238-968-8] CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2014.
9. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)	 xx/xx/xx	Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Dade и INNOVANCE являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2012–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor V Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor V Deficient Plasma

FACTOR V DEFICIENT

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR V DEFICIENT — это реагент для диагностики in vitro для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания V (FV) в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита FV у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FV, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Кроме того, **FACTOR V DEFICIENT** можно использовать в качестве вспомогательного средства при выявлении наличия фактора V Лейдена в человеческой плазме с цитратом натрия.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания V (FV) является частью общего каскада реакций системы коагуляции, поэтому в случае дефицита FV значение протромбинового времени (PT) и активированного частичного тромбопластинового времени (APTT) увеличивается. Однако дефицит FV оказывает на PT большее влияние, чем на APTT, поэтому для определения активности FV применяется одноэтапный анализ свертывания на основе PT с использованием **FACTOR V DEFICIENT**. У некоторых пациентов с дефицитом FV могут возникать кровотечения^{1,2}.

Определение FV в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения PT,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для исследования функции синтеза протеина при заболеваниях печени³.

FV также участвует в антикоагуляции, происходящей под действием протеина C. FVL (фактор V Лейдена) — это частая точечная мутация в молекуле FV, связанная с более низкой скоростью инактивации активированного FV и тенденцией к тромбообразованию у пациентов. Для выявления FVL можно использовать анализ на каскад реакций протеина C в сочетании с FV-дефицитной плазмой^{4,5}.

Принципы выполнения процедуры

Инкубация **FACTOR V DEFICIENT** с разведенной плазмой пациента и тромбопластином приводит к активации факторов внешнего пути активации свертывания крови. Время измеряется с момента добавления тромбопластина для формирования сгустка фибрина. Информацию об обнаружении FVL см. в инструкции по применению ПроСи Глобал (**REF** OQLS13).

Реагенты

Примечание: **FACTOR V** **DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Фактор V – дефицитная плазма FACTOR V DEFICIENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: - человеческая плазма^a, активность FV ≤ 1 % - Нейтрализатор гепарина: - Гексадиметрина бромид - Стабилизатор: - D-Маннит (восстановленный: 20 г/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 24 ч. ^b ; –20 °C: восстановленный, 4 нед. ^{c,d}

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b открытый флакон

^c закрытый исходный флакон

^d неприменимо, если используется вместе с ProC® Global

FACTOR V **DEFICIENT** можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

FACTOR V DEFICIENT. Растворите содержимое флакона, добавив 1 мл дистиллированной или деионизированной воды. Перед использованием выдержите не менее 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C, затем осторожно встряхните, чтобы перемешать (не допуская образования пены). Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Реагенты РТ: используйте согласно соответствующей инструкции по применению.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре⁶.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	3 ч.
–20 °C	4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре –20 °C, необходимо разморозить на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, осторожно перемешать, а затем немедленно провести анализ. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более 2 ч. при температуре 4 °C до проведения теста⁶.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание	
ORSM19	Coagulation Factor V Deficient Plasma/ Фактор V – дефицитная плазма FACTOR V DEFICIENT	8 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OUNP29, OUNP49	Тромборель S или
REF B4212-40, B4212-50, B4212-100	Дейд Инновин
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма

Артикул	Описание
REF OQLS13	для обнаружения фактора V Лейдена:
REF OQKE17	ПроСи Глобал
	ProC CONTROL , контрольная плазма ProC®
Анализаторы гемостаза ^e , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - BFT II Analyzer - Система SYSMEX CA-1500 - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100

^e Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

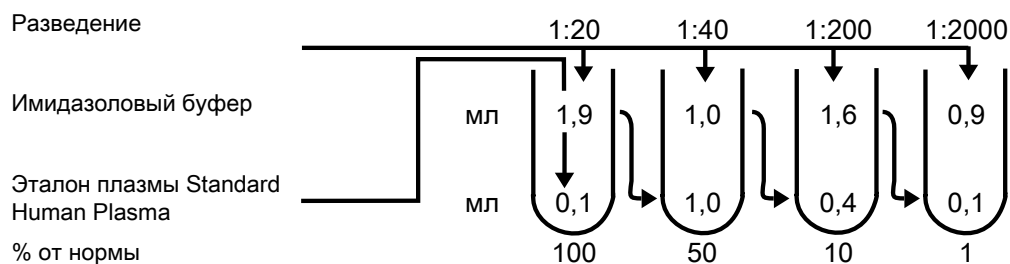
Выполнение анализа вручную

(Коагулометрическое определение)

Разведите образец плазмы в соотношении 1:20 в IMIDAZOLE BUFFER (доведите до комнатной температуры (15–25 °C)). Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR V DEFICIENT	100 мкл
Разведение образца	100 мкл
	Инкубируйте при температуре 37 °C в течение ровно 60 сек.
Реагент РТ (Предварительно нагретый 37 °C)	200 мкл
	При добавлении Реагент РТ запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.

Построение стандартной кривой

Используйте эталон плазмы **STANDARD PLASMA** или свежечитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме, и определите время свертывания крови, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия выполнения анализа.



При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания крови (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора V (ось абсцисс). Время коагуляции зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора

гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Обнаружение FVL

См. инструкцию по применению ПроСи Глобал.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL | N

Патологический диапазон:

CONTROL | P

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если значение контрольного материала выходит за границы такого предварительно заданного диапазона, нужно проверить реагент, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора V со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение эталона плазмы Standard Human Plasma не составляет 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае, если время свертывания крови, которое соответствует содержимому фактора V, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие измерения с использованием больших разведений образца (например, 1:40). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:40 поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ошибочному занижению значений активности фактора^{7,8}. Специфические ингибиторы плазменных факторов свертывания также могут изменять реальное значение активности фактора⁹. Частичная активация факторов коагуляции вследствие неправильной обработки образцов может привести к ложному завышению значений FV. Волчаночные антикоагулянты могут влиять на PT и, таким образом, также влиять на определение фактора свертывания¹⁰.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹¹

70 до 120 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Для ручных методов диапазон измерений для определения фактора свертывания FV находится в пределах от 1 до приблизительно 100 % от нормы и может быть увеличен до приблизительно 200 % от нормы при использовании большей степени разведения образца (см. выше).

Точность

Исследования воспроизводимости для определения фактора V проводили на системе BCS® с использованием образцов, как в нормальном, так и в патологическом диапазоне. Образцы анализировались путем 8 измерений в течение 5 дн. с сохранением калибровочных кривых. В результате исследований воспроизводимости получены коэффициенты вариации от 7,3 до 9,9 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания V на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 г. Общее медианное значение KV % для воспроизводимости составило <9 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом PT, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Было проведено исследование с целью сравнения эффективности фактора V с Thromborel® S от системы BCS® до системы BCT.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор V	83	0,97	–0,2	0,97

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR V **DEFICIENT** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

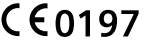
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiency in 2016. Hematology. 2016;2016:663-9.
2. Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. Semin Thromb Hemost 2009;35:382-9.
3. Trotter JK. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. Clin Liver Dis 2006; 10: 665- 78.
4. Dahlbäck B. Pro- and anticoagulant properties of factor V in pathogenesis of thrombosis and bleeding disorders. Int J Lab Hematol. 2016; 38 Suppl 1:4-11.
5. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. Am J Hematol. 2016; 91(1):46-9.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. Ann Hematol. 1999;78 Suppl:73.
8. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters. Blood 2002; 100: Abstract 4006.
9. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
10. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. Ann Int Med. 1997; 127: 177 – 85.
11. Fickenschner K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Dade, Innovin, ProC и Thromborel являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Berichrom® α_2 -Antiplasmin

реагент Berichrom® α_2 -Antiplasmin

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Реагенты для определения α_2 -антиплазмина

Назначение

Berichrom **ANTIPLASMIN** — это реагент для диагностики in vitro, предназначенный для количественного определения активности α_2 -антиплазмина в человеческой плазме с цитратом натрия и используемый в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита α_2 -антиплазмина у пациентов, которые подвержены риску возникновения нарушений в системе фибринолиза или у которых предполагаются такие нарушения, с помощью автоматических хромогенных методов исследования.

Для определения α_2 -антиплазмина международный референтный препарат или метод недоступны.

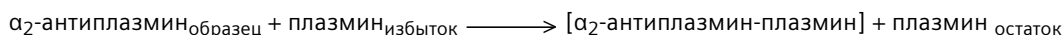
Резюме и разъяснение

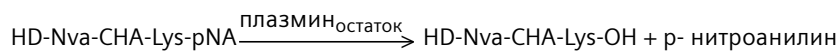
α_2 -антиплазмин — гликопротеин с молекулярной массой 51 кДа, синтезирующийся в печени, — является основным ингибитором плазмина, регулирующего фибринолитическую активность. Кроме того, связываясь с фибрином в сочетании с Фактор XIIIa, он затрудняет лизис сгустка. Отсутствие или очень низкий уровень α_2 -антиплазмина приводит к неконтролируемому опосредованному плазмином разрушению фибринового сгустка и ассоциируется с повышенным риском кровотечения¹.

Дефицит α_2 -антиплазмина может быть врожденным или приобретенным. Гомозиготный врожденный дефицит α_2 -антиплазмина относится к редким нарушениям свертываемости крови. У гетерозиготных носителей заболевание обычно протекает бессимптомно. Приобретенный дефицит α_2 -антиплазмина может быть результатом его пониженного синтеза (при заболеваниях печени) или повышенного потребления. Определение α_2 -антиплазмина помогает получить более полную оценку гиперфибринолиза (первичный фибринолиз), фибринолитической активности при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) или оценку тромболитической терапии^{1,2}.

Принципы выполнения процедуры

α_2 -антиплазмин в образце деактивирует имеющийся плазмин. Остаточное содержание плазмина определяют при помощи кинетических тестов, измеряя увеличение поглощения при 405 нм в соответствии со следующей схемой реакции:





Реагенты

Примечание: Berichrom **ANTIPLASMIN** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор «Берихром» α ₂ -Антиплазмин Berichrom ANTIPLASMIN			
REAGENT P	Лиофилизированный реагент, содержащий: СТА (восстановленный: 0,1 Е/мл)	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С: восстановленный, 3 ч.; 15 °С: восстановленный, 2 дн.; 2–8 °С: восстановленный, 1 нед.; ≤ –20 °С: восстановленный, 1 мес.
PLASMIN SUBSTRATE	Лиофилизированный реагент, содержащий: HD-Nva-CHA-Lys-pNA (восстановленный: 3 ммоль/л)	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С: восстановленный, 1 нед.; 15 °С: восстановленный, 2 нед.; 2–8 °С: восстановленный, 6 нед.; ≤ –20 °С: восстановленный, 6 мес.
REAGENT P DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: - Potassium dihydrogen phosphate - Хлорид натрия - глицерин - Консервант: - азид натрия (< 1 г/л) pH 7,5	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °С: сразу после вскрытия, 6 мес.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Berichrom [ANTIPLASMIN] [REAGENT] [P]

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

Berichrom [ANTIPLASMIN] [REAGENT] [P]

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

[REAGENT] [P]: Восстановите с помощью [REAGENT] [P] [DILUENT] в количестве, указанном на этикетке, и инкубируйте в течение 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C.

[PLASMIN] [SUBSTRATE]: Разведите содержимое флакона дистиллированной или деионизированной водой в количестве, указанном на этикетке.

Тщательно перемешивайте реагенты перед каждым использованием.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л (3,2 %)) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Немедленно отцентрифугируйте при не менее 1 500 × g в течение как минимум 10 мин.

Хранение образца

Стабильность образцов:

≤ −20 °C 2 нед.

2 до 8 °C 2 дн.

15 до 25 °C 4 ч.

Размораживать хранимую при ≤ −20 °C плазму не более чем за 10 мин. при температуре 37 °C и выполнить анализ не позднее чем через 2 ч. Плазма пациентов используется неразбавленной в выбранной системе тестирования.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OUBU15	Набор «Берихром» α_2 -Антиплазмин/ Berichrom® α_2 -Antiplasmin Berichrom ANTIPLASMIN
	плазмин/ 3 × → 5 мл Plasmin Berichrom ANTIPLASMIN REAGENT P
	субстрат пламина/ 3 × → 2 мл Plasmin Substrate PLASMIN SUBSTRATE
	буферный раствор/ 1 × 15 мл Buffer Solution Berichrom ANTIPLASMIN REAGENT P DILUENT

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	изотонический физиологический раствор (0,9 %)
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
Анализаторы гемостаза ^a , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - Система SYSMEX CA-1500 - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Кювета: толщина 10 мм

Длина волны: 405 нм

Температура проведения анализа: 37 °C

Предварительно нагрейте **REAGENT P**, **PLASMIN** **SUBSTRATE** и пластиковые кюветы или пробирки до выбранной температуры теста.

Схема пипетирования для кинетического метода

	Значение фермента пламина (PEV)	Образец
Изотонический физиологический раствор	20 мкл	-
Образец плазмы	-	20 мкл

Значение фермента плазмينا (PEV)		Образец
REAGENT P	1 000 мкл	1 000 мкл
Перемешайте и инкубируйте в течение 1 мин. при температуре 37 °С.		
PLASMIN SUBSTRATE	100 мкл	100 мкл
Перемешайте и определите ΔA ₄₀₅ нм/мин Фотометр/секундомер: считывайте оптическую плотность в течение 30 сек. и в то же самое время запустите секундомер. Повторите считывание ровно через 60 и 120 сек., затем путем вычитания рассчитайте соответствующее значение ΔA/мин, а потом вычислите среднее обоих измеренных значений.		

Оценка, кинетический метод

Для каждой серии измерений необходимо по меньшей мере 1 значение фермента плазмينا (ΔA/мин_{PEV}) и 1 стандартное значение. Они должны определяться так же, как для образца, с использованием стандартного образца плазмы с указанием целевого значения для α₂-антиплазмينا (напр., стандартной человеческой плазмы). Внутренний фактор лаборатории F_L определяется следующим образом:

$$F_L = \frac{\text{целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{\Delta A/\text{мин}_{PEV} - \Delta A/\text{мин}_{\text{стандартная плазма}}}$$

Затем, используя следующую формулу, можно рассчитать содержание α₂-антиплазмينا в образце, выраженное как % от нормы:

$$\alpha_2\text{-антиплазмин}_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times (\Delta A/\text{мин}_{PEV} - \Delta A/\text{мин}_{\text{образец}})$$

Комментарии

1. Удвоение или деление объемов наполовину не оказывает влияния на расчет и лабораторный внутренний фактор.
2. Если содержание α₂-антиплазмينا в образце составляет менее 20 % от нормы, в тесте рекомендуется использовать 40 мкл образца. Затем результат следует разделить на 2.
3. Расчет внутреннего коэффициента лаборатории F_L или стандартной кривой следует повторять при каждой замене приборов или использовании новой серии Berichrom **ANTIPLASMIN**.

Автоматически:

Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL | **N**

Патологический диапазон:

CONTROL | **P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе диапазонов, определенных в лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за пределы предварительно установленного диапазона, необходимо проверить реагенты, внутренний фактор лаборатории F_L или стандартную кривую и анализатор гемостаза.

Ограничения

Ингибиторы плазмينا, такие как аprotинин, могут привести к получению завышенных результатов³.

В связи с повышенной вязкостью (содержание глицерина) восстановленного плазмينا рекомендуется вносить раствор плазмينا пипеткой не слишком быстро.

Если результат анализа образца пациента превышает 120 % от нормы, разведите образец изотоническим физиологическим раствором и проанализируйте разведение. Умножьте результат на коэффициент разведения для компенсации повышенного разведения. Если результат анализа образца пациента превышает уровень ферментов плазмينا, показана полная деплеция α_2 -антиплазмينا пациента.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах.

Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией

Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

80 до 120 % от нормы⁴

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерения составляет от 10,0 до 150 % от нормы.

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Внутрисерийная воспроизводимость, оцененная по коэффициенту вариации, рассчитанному по результатам повторного анализа образцов в разных лабораториях, составляла от 0,5 до 9,9 % для образцов в нормальном диапазоне и от 3,1 до 8,4 % для образцов в патологическом диапазоне. Межаналитические коэффициенты вариации, измеренные аналогичным образом, составляли от 3,2 до 8,4 % для образцов в нормальном диапазоне и от 3,2 до 7,4 % для образцов в патологическом диапазоне.

Кроме того, оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для α_2 -антиплазмينا/ α_2 -антиплазмينا Berichrom на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 13 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В 4 европейских лабораториях производительность теста Berichrom **ANTIPLASMIN** (y) сравнивали с коммерческим тестом (x), в котором используется аналогичный синтетический субстрат для измерения аналита. Анализы проводились на 108 образцах плазмы в диапазоне измерений метода с помощью процедуры с использованием двух точек при проведении процедуры вручную при температуре 37 °C. Уравнение регрессии, рассчитанное методом наименьших квадратов, было следующим: $y = 1,01 x + 2,7 \%$, коэффициент корреляции (r) составил 0,946.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Berichrom **ANTIPLASMIN** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Carpenter SL, Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. Haemophilia 2008;14(6):1250-4.
2. Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, et al. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. J Thromb Haemost. 2018;16:1498-1509.
3. Johannessen M, Edsberg B, DeVries C, Nielsen F. A modified non-amidolytic assay non-affected by aprotinin for determination of α_2 -antiplasmin in plasma from patients undergoing cardiopulmonary bypass (CBP). Thromb Haemost. 1993; 69: 1353 (Abstract).
4. Kraus M. α_2 -antiplasmin. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998: 627-8.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Berichrom® Plasminogen

реагент Berichrom Plasminogen

CE0197

I В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Реагенты для определения плазминогена

Назначение

Berichrom **PLASMINOGEN** — это реагент для диагностики in vitro, предназначенный для количественного определения активности плазминогена в человеческой плазме с цитратом натрия и используемый в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита плазминогена у пациентов, которые подвержены риску возникновения нарушений в системе фибринолиза или у которых предполагаются такие нарушения, с помощью автоматических хромогенных методов исследования.

Для определения плазминогена международный референтный препарат или метод недоступны.

Резюме и разъяснение

Плазминоген (гликопротеин с молекулярной массой 81 кДа, синтезирующийся в печени) — это профермент протеолитического фермента плазмина, являющегося основным ферментом, ответственным за растворение фибриновых сгустков, но также способного разрушать фибриноген. Физиологический процесс образования плазмина индуцируется посредством протеолитической активации эндогенными активаторами, такими как t-PA (тканевой активатор плазминогена) или u-PA (активатор плазминогена урокиназного типа). Ускоренная активация плазмина может быть вызвана проведением тромболитической терапии. Плазмин ограничивает процесс свертывания крови в месте повреждения сосуда¹.

Дефицит плазминогена может быть врожденным или приобретенным. Врожденный дефицит плазминогена (качественный или количественный) — это редкое заболевание, наследуемое по аутосомному типу и сопровождающееся повышенным риском развития осложнения со стороны органа зрения, такого как фиброзный конъюнктивит. Однако снижение концентраций плазминогена может быть также результатом его пониженного синтеза (при заболеваниях печени) или повышенного потребления, например при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), а также при проведении тромболитической терапии¹⁻³.

Принцип метода

В кювете/пробирке плазминоген образца образует комплекс со стрептокиназой. Концентрация этого комплекса определяется с помощью кинетического анализа путем измерения повышения поглощения на длине волны 405 нм. В основе анализа лежат следующие реакции.

плазминоген + стрептокиназа $\longrightarrow$ [плазминоген-стрептокиназа]

HD-Nva-CHA-Lys-pNA $\xrightarrow{\text{[плазминоген-стрептокиназа]}}$ HD-Nva-CHA-Lys-OH + п-нитроанилин

Реагенты

Примечание: Berichrom **PLASMINOGEN** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор "Берихром" Плазминоген (Berichrom Plasminogen) Berichrom PLASMINOGEN			
REAGENT STR	Лиофилизированный реагент, содержащий: • стрептокиназа (~0,5 мкмоль/л) • Стабилизатор: • Фосфатный буфер • Полигелин • Консервант: • азид натрия (восстановленный: < 1 г/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C: восстановленный, 1 нед.; 30 °C: восстановленный, 2 нед.; 25 °C: восстановленный, 2 нед.; 2–8 °C: восстановленный, 4 нед.; ≤ –20 °C: восстановленный, 6 мес.
PLASMIN SUBSTRATE	Лиофилизированный реагент, содержащий: • HD-Nva-CHA-Lys-pNA (восстановленный: 3 ммоль/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C: восстановленный, 1 нед.; 30 °C: восстановленный, 2 нед.; 25 °C: восстановленный, 2 нед.; 2–8 °C: восстановленный, 6 нед.; ≤ –20 °C: восстановленный, 6 мес.

Растворенные в исходных флаконах **REAGENT STR** и **PLASMIN SUBSTRATE** можно замораживать до 10 раз.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому анализатору гемостаза.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Опасность! Berichrom **PLASMINOGEN** **REAGENT STR**

Опасный ингредиент: азид натрия (5,34 % [масс./масс.]).

H311: Токсично при попадании на кожу. **H302:** Вредно при проглатывании. **H411:** Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.



P264: После работы тщательно вымыть руки. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду.

P391: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P312:** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту в случае плохого самочувствия. **P361 + P364:** Немедленно снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P501:**

Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Berichrom **PLASMINOGEN** **REAGENT STR**

Опасный ингредиент: стрептокиназа.

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!

Berichrom **PLASMINOGEN** **REAGENT STR**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагента

REAGENT STR: растворите в указанном на этикетке количестве дистиллированной воды.

PLASMIN **SUBSTRATE**: растворите содержимое флакона в указанном на этикетке количестве дистиллированной воды. Перед использованием еще раз осторожно перемешайте.

Образцы

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л (3,2 %)) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Сразу отцентрифугируйте образец крови при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Дополнительную информацию см. в руководстве CLSI H21-A5⁴.

Хранение образца

Стабильность образцов:

≤ -20 °C	1 мес.
2 до 8 °C	2 дн.
15 до 25 °C	4 ч.

Плазма, которая хранится при температуре $\leq -20^{\circ}\text{C}$, должна быть разморожена в течение 10 мин. при температуре 37°C , после чего анализ должен быть выполнен в течение 2 ч. Не замораживать повторно.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OUCA17	Набор "Берихром" Плазминоген (Berichrom Plasminogen)/ Berichrom® Plasminogen Berichrom PLASMINOGEN
	стрептокиназный реагент/ Streptokinase Reagent Berichrom PLASMINOGEN REAGENT STR
	3 × → 5 мл
	субстрат плазмина/ Plasmin Substrate Berichrom PLASMINOGEN PLASMIN SUBSTRATE
	3 × → 2 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
–	Уксусная кислота 20 % (только для двухточечного метода)
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Изотонический физиологический раствор
Анализаторы гемостаза ^a , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - Система SYSMEX CA-1500 - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Вручную:

Полумикроанализ:

Кювета: длина пути 1 см

Длина волны: 405 нм

Температура испытания: 37°C

REAGENT STR и **PLASMIN** **SUBSTRATE**, а также пластиковые кюветы/пробирки необходимо предварительно нагреть до выбранной температуры теста.

Схема пипетирования для кинетического метода

Образец плазмы	20 мкл
REAGENT STR	1 000 мкл
Перемешайте и инкубируйте в течение 5 мин. при температуре 37 °С.	
PLASMIN SUBSTRATE	100 мкл
Перемешайте и определите $\Delta A_{405 \text{ нм/мин}}$ Фотометр/секундомер: определите поглощение света в течение 30 сек. и одновременно запустите секундомер. Ровно через 60 и 120 сек. снова определите поглощение света, путем вычитания рассчитайте соответствующие значения $\Delta A/\text{мин}$ и затем вычислите среднее значение двух результатов ΔA .	

Оценка, кинетический метод

Для каждой серии анализов требуется как минимум 1 значение анализа стандарта, которое определяется с помощью стандартной плазмы с целевым значением для плазминогена, выраженным как % от нормы (напр., **STANDARD PLASMA**). Это значение используется для расчета внутреннего коэффициента лаборатории F_L :

$$F_L = \frac{\text{Целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{\Delta A/\text{мин}_{\text{стандартная плазма}}}$$

Затем, используя следующую формулу, можно рассчитать содержание плазминогена в образце, выраженное как % от нормы:

$$\text{Плазминоген}_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times \Delta A/\text{мин}_{\text{образец}}$$

Схема пипетирования для двухточечного метода

	Образец	Пустой образец
Изотонический физиологический раствор	–	1 000 мкл
Образец плазмы	20 мкл	20 мкл
REAGENT STR	1 000 мкл	–
Перемешайте и инкубируйте в течение 5 мин. при температуре 37 °С.		
PLASMIN SUBSTRATE	100 мкл	100 мкл
Сразу перемешайте и одновременно запустите секундомер. Ровно через 2 мин. добавьте:		
20 % уксусная кислота	500 мкл	500 мкл
Сразу перемешайте и отсканируйте поглощение в сравнении с пустым образцом в течение 60 мин.		

Оценка, двухточечный метод

Для каждой серии анализов требуется как минимум 1 значение анализа стандарта, которое определяется с помощью стандартной плазмы с целевым значением для плазминогена, выраженным как % от нормы (напр., стандартная человеческая плазма). Это значение используется для расчета внутреннего коэффициента лаборатории F_L :

$$F_L = \frac{\text{Целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{A_{\text{стандартная плазма}}}$$

Затем, используя следующую формулу, можно рассчитать содержание плазминогена в образце, выраженное как % от нормы:

$$\text{Плазминоген}_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times A_{\text{образец}}$$

Примечания

1. Удвоение объемов, используемых в испытуемых смесях, или их сокращение в два раза не влияет на расчет или внутренний коэффициент пересчета лаборатории.
2. Если содержание плазминогена в образце ниже 20 % от нормы, рекомендуется повторить анализ с использованием образца объемом 40 мкл. Результат следует разделить на 2.
3. Расчет внутреннего коэффициента лаборатории F_L и/или стандартной кривой следует повторять при каждой замене оборудования или использовании новой партии Berichrom **PLASMINOGEN**.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

CONTROL P

Для каждой калибровки необходимо обрабатывать два контроля (один с нормальным и один с патологическим диапазоном) как минимум каждые 8 ч. каждого рабочего дня. Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за границы предварительно установленного доверительного интервала, необходимо проверить реагенты, внутренний коэффициент лаборатории F_L и/или стандартную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Ограничения методики

У пациентов, получающих терапию аprotинином, может быть получено ошибочно заниженное значение активности плазминогена^{5,6}.

Данная методика определяет биологическую активность плазминогена, а не его иммунореактивную концентрацию. Если все молекулы плазминогена в образце не обладают биологической активностью, измеренные двумя методами концентрации будут отличаться.

Если в ходе анализа не поддерживается постоянная температура, результаты расцениваются как недействительные.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

75 до 150 % от нормы⁷.

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Отдельные рабочие характеристики

Диапазон измерения

Общий диапазон измерений составляет от 0 до 150 % от нормы.

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Прецизионность и воспроизводимость

Коэффициент вариации (КВ) в пределах одной серии анализов составил 2,9 % для образцов в нормальном диапазоне и 4,0 % для образцов в патологическом диапазоне. Межаналитическая воспроизводимость составила 3,6 % для нормальных и 5,3 % для патологических образцов соответственно.

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для анализов на плазминоген с Berichrom **PLASMINOGEN** на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 10 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

При сравнении анализа на Berichrom **PLASMINOGEN** с другими хромогенными методами коэффициенты корреляции находились в диапазоне от 0,88 (двухточечный метод) до 0,99 (кинетический метод).

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Berichrom **PLASMINOGEN** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen deficiency. Haemophilia 2008;14(6):1261-8.
2. Schuster V, Hügler B, Tefs K. Plasminogen deficiency. J Thromb Haemost. 2007;5(12):2315-22.
3. Celkan T. Plasminogen deficiency. J Thromb Thrombolysis 2017;43(1):132-138.
4. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
5. Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ. Aprotinin in therapeutic doses inhibits chromogenic peptide substrate assays for protein C. Thromb Res. 1994;74:543-8.
6. Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, 1998: 607.
7. Kraus M. Plasminogen. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics, 5th ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998: 625-7.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Berichrom® C1-Inhibitor

реагент Berichrom C1-Inhibitor

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Реагенты для определения C1-ингибитора

Назначение

Berichrom **C1-INHIBITOR** — это реагент для диагностики in vitro для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности C1-ингибитора в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного или приобретенного дефицита C1-ингибитора у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита C1-ингибитора или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических хромогенных методов исследования.

Резюме и разъяснение

C1-ингибитор (C1-ингибитор) представляет собой полиспецифический ингибитор протеаз, функцией которого является регулирование активности ферментов системы комплемента, систем свертывания и фибринолиза, а также кинин-калликреиновой системы. Этот основной регулятор контактной системы ингибирует субъединицы C1r и C1s активированного первого компонента комплемента, активированные факторы свертывания FXI и FXII, а также плазменный калликреин (фактор Флетчера) и плазмин. В условиях дефицита C1-ингибитор неконтролируемая активация контактной системы приводит к избыточной выработке брадикинина, весьма вазоактивного белка, предположительно являющегося главным медиатором наследственного ангионевротического отека (НАО, или отека Квинке), наследственного аутосомно-доминантного заболевания^{1,2}. Приобретенный дефицит C1-ингибитор сопровождается теми же симптомами ангионевротического отека.

Выработка брадикинина, индуцированная дефицитом C1-ингибитор, приводит к повышению проницаемости сосудов и высвобождению оксида азота и простагландина E, что вызывает дальнейшее расширение сосудов и выход жидкости из сосудов в подкожные ткани. Эти эффекты проявляются в виде характерного отека при НАО подкожных тканей, а также подслизистого слоя пищеварительного тракта, а также урогенитальных и верхних дыхательных путей. У пациентов с самым распространенным типом заболевания (85 % пациентов с НАО) наблюдаются низкие уровни функционирующего C1-ингибитор и антигена C1-ингибитор. У пациентов со второй формой заболевания (15 % пациентов с НАО) наблюдаются низкие уровни функционирующего C1-ингибитор, но нормальные или повышенные уровни антигена C1-ингибитор, не обладающего активностью.

Среди прочего, одним из возможных способов профилактики и лечения заболевания является введение концентрата C1-ингибитора^{1,3-6}.

Принципы выполнения процедуры

Berichrom **C1-INHIBITOR** в образце ингибирует принимающий объем C1-эстеразы. Остаточная активность C1-эстеразы определяется путем измерения увеличения поглощения света при 405 нм в кинетическом тесте на основе следующих реакций:

Berichrom **C1-INHIBITOR** образец + C1-эстераза_{избыток} → [C1-ингибитор-C1-эстераза] + C1-эстераза_{остаток}

MeOC-Lys(ε-Cbo)-Gly-Arg-pNA $\xrightarrow{\text{C1-эстераза}_{\text{остаток}}}$ MeOC-Lys(ε-Cbo)-Gly-Arg-OH + п-нитроанилин

Реагенты

Примечание: Berichrom **C1-INHIBITOR** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор «Берихром» C1-ингибитор Berichrom C1-INHIBITOR			
REAGENT E	Лиофилизированный реагент, содержащий: • C1-эстераза, человеческая • Стабилизаторы • Консерванты: • реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (восстановленный: 10 мг/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C: восстановленный, 8 ч.; 30 °C: восстановленный, 1 д.; 15–25 °C: восстановленный, 1 нед.; 2–8 °C: восстановленный, 2 нед.; ≤ –20 °C: восстановленный, 1 мес.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
SUBSTRATE	Лиофилизированный реагент, содержащий: • Субстрат C1-эстеразы (восстановленный: 5 ммоль/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C: восстановленный, 1 нед.; 30 °C: восстановленный, 2 нед.; 15–25 °C: восстановленный, 2 нед.; 2–8 °C: восстановленный, 6 нед.; ≤ –20 °C: восстановленный, 6 мес.
SUBSTRATE DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: • Полоскамер	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	н/д

Berichrom **C1-INHIBITOR** **REAGENT E** можно замораживать до 3 раз, Berichrom **C1-INHIBITOR** **SUBSTRATE** — до 10 раз при хранении их в оригинальных флаконах.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

Предупреждение! Berichrom **C1-INHIBITOR** **REAGENT E**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,0603 % [масс./масс.]), Ингибитор трипсина (0,466 % [масс./масс.]).

H315: Вызывает раздражение кожи. **H319:** Вызывает серьезное раздражение глаз. **H317:** Может вызывать аллергическую кожную реакцию. **H411:** Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P261: Избегать вдыхания пыли. **P264:** После работы тщательно вымыть руки. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P337 + P313:** если раздражение глаз не проходит: получите медицинскую помощь/внимание. **P391:** Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.





Предупреждение! Berichrom **C1-INHIBITOR** **SUBSTRATE**

Опасный ингредиент: Субстрат C1-эстеразы (29,1 % [масс./масс.]).

H302: Вредно при проглатывании.

P264: После работы тщательно вымыть руки.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Berichrom **C1-INHIBITOR** **REAGENT E**

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

Berichrom **C1-INHIBITOR** **REAGENT E**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

Berichrom **C1-INHIBITOR** **REAGENT E**: растворите содержимое флакона в указанном на этикетке количестве дистиллированной воды.

Berichrom **C1-INHIBITOR** **SUBSTRATE**: растворите содержимое флакона в указанном на этикетке количестве Berichrom **C1-INHIBITOR** **SUBSTRATE DILUENT**.

Перед использованием вновь осторожно перемешайте реагенты.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Сразу же обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Дополнительную информацию см. в руководстве CLSI H21-A5⁷.

Хранение образца

В некоторых случаях анализ может быть выполнен с использованием сыворотки, однако значения плазмы и сыворотки не всегда коррелируют.

Стабильность образцов:

≤ -20 °C 2 нед.

2 до 8 °C 2 дн.

15 до 25 °C 4 ч.

Плазма, которая хранится при температуре ≤ -20 °C, должна быть разморожена в течение 10 мин. при температуре 37 °C, после чего анализ должен быть выполнен в течение 2 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OUIA15	Набор «Берихром» C1-ингибитор Berichrom C1-INHIBITOR
	C1-эстераза 3 × → 5 мл Berichrom C1-INHIBITOR REAGENT E
	субстратный реагент 3 × → 1 мл Berichrom C1-INHIBITOR SUBSTRATE
	субстратный раствор 1 × 3 мл Berichrom C1-INHIBITOR SUBSTRATE DILUENT

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
–	Уксусная кислота 20 % (только для двухточечного метода)
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Изотонический физиологический раствор
Анализаторы гемостаза ^a , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Полумикроанализ:

Кювета: длина пути 1 см

Длина волны: 405 нм

Температура теста: опционально 25 °C, 30 °C или 37 °C

Схема пипетирования для кинетического метода

Berichrom **C1-INHIBITOR** **REAGENT** **E**, Berichrom **C1-INHIBITOR** **SUBSTRATE** и пластиковые кюветы/пробирки необходимо предварительно нагреть до выбранной температуры теста.

	Значение фермента C1-эстеразы (CEV)	Образец
Изотонический физиологический раствор	20 мкл	–
Образец плазмы	–	20 мкл
Berichrom C1-INHIBITOR REAGENT E	1 000 мкл	1 000 мкл

Значение фермента C1-эстеразы (CEV)		Образец
Перемешайте и инкубируйте при выбранной температуре теста в течение ровно 5 мин.		
Berichrom C1-INHIBITOR SUBSTRATE	100 мкл	100 мкл
Перемешайте и определите $\Delta A_{405 \text{ нм/мин}}$. Фотометр/секундомер: определите поглощение света в течение 30 сек. и одновременно запустите секундомер. Ровно через 60–120 сек. снова определите поглощение света, путем вычитания рассчитайте соответствующие значения $\Delta A/\text{мин.}$ и затем вычислите среднее значение двух результатов.		

Оценка, кинетический метод

Для каждой серии анализов требуется как минимум 1 значение фермента C1-эстеразы ($\Delta A/\text{мин.}_{\text{cev}}$) и 1 значение анализа стандарта, которое определяется с помощью образца стандартной плазмы с целевым значением для C1-ингибитора (например, STANDARD PLASMA). Эти значения используются для расчета внутреннего коэффициента лаборатории F_L :

$$F_L = \frac{\text{Целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{\Delta A/\text{мин.}_{\text{cev}} - \Delta A/\text{мин.}_{\text{стандартная плазма}}}$$

Затем, используя следующую формулу, можно рассчитать содержание C1-ингибитора в образце, выраженное как % от нормы:

$$\text{C1-ингибитор}_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times (\Delta A/\text{мин.}_{\text{cev}} - \Delta A/\text{мин.}_{\text{образец}})$$

Схема пипетирования для двухточечного метода

Berichrom C1-INHIBITOR REAGENT E, Berichrom C1-INHIBITOR SUBSTRATE и пластиковые кюветы/пробирки необходимо предварительно нагреть до 37 °C.

	Значение фермента C1-эстеразы (CEV)	Образец	Холостой образец
Изотонический физиологический раствор	20 мкл	–	1 100 мкл
Образец плазмы	–	20 мкл	20 мкл
Berichrom C1-INHIBITOR REAGENT E	1 000 мкл	1 000 мкл	–
Перемешайте и инкубируйте в течение ровно 5 мин. при температуре 37 °C.			
Berichrom C1-INHIBITOR SUBSTRATE	100 мкл	100 мкл	–
Сразу же перемешайте и одновременно запустите секундомер. Ровно через 2 мин. добавьте:			
Уксусная кислота 20 %	500 мкл	500 мкл	500 мкл
Сразу же перемешайте и определите поглощение света в сравнении с холостым образцом в течение 60 мин.			

Оценка, двухточечный метод

Для каждой серии анализов требуется как минимум 1 значение фермента C1-эстеразы (A_{CEV}) и 1 значение анализа стандарта, которое определяется с помощью образца стандартной плазмы с целевым значением для C1-ингибитора (например, STANDARD PLASMA). Эти значения используются для расчета внутреннего коэффициента лаборатории F_L :

$$F_L = \frac{\text{Целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{A_{\text{CEV}} - A_{\text{стандартная плазма}}}$$

Затем, используя следующую формулу, можно рассчитать содержание C1-ингибитора в образце, выраженное как % от нормы:

$$\text{C1-ингибитор}_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times (A_{\text{CEV}} - A_{\text{образец}})$$

Примечания

1. Удвоение объемов, используемых в испытуемых смесях, или их сокращение в два раза не влияет на расчет или внутренний коэффициент пересчета лаборатории.
2. F_L — это коэффициент пересчета, установленный в лаборатории, который требуется определить только один раз в ходе выполнения серии анализов. Этот метод оценки не

зависит от выбранной температуры теста и в основном эквивалентен оценке методом стандартной кривой.

3. Если содержание C1-ингибитора в образце выше 150 % от нормы, анализ необходимо повторить с использованием образца, предварительно разведенного с изотоническим физиологическим раствором в пропорции 1 + 1. В этом случае результат следует затем умножить на 2. Если содержание C1-ингибитора в образце ниже 20 % от нормы, в тесте рекомендуется использовать образец объемом 40 мкл. Результат следует разделить на 2.
4. Расчет внутреннего коэффициента лаборатории F_L и/или кривой калибровки следует повторять при каждой замене оборудования или использовании нового лота набора Berichrom **C1-INHIBITOR**.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL | N

Патологический диапазон:

CONTROL | P

Для каждой калибровки необходимо обрабатывать два контроля (один с нормальным и один с патологическим диапазоном) как минимум каждые 8 ч. каждого рабочего дня. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе контрольного диапазона, установленного в лаборатории. Если измеренное значение контролей выходит за границы предварительно установленного диапазона, необходимо проверить реагенты, внутренний коэффициент лаборатории F_L и/или кривую калибровки и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Ограничения

Мутность и наличие в образцах механических примесей могут помешать анализу. Поэтому образцы, содержащие механические примеси, перед анализом необходимо центрифугировать. Липемические или мутные образцы, которые не удается очистить на центрифуге (10 мин. при $\sim 15\,000 \times g$), необходимо исключить из анализа.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения к другим анализаторам могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

70 до 130 % от нормы⁷

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Точность для набора Berichrom **C1-INHIBITOR** на ВСТ оценивали с использованием **CONTROL N** и **CONTROL P**, выполнив всего 8 отдельных анализов в течение 5 рабочих дней.

Внутрианалитический коэффициент вариации (КВ) находился в диапазоне от 1,8 до 7,9 %, тогда как межаналитический КВ — от 3,2 до 6,6 %.

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Berichrom **C1-INHIBITOR** на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 10 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

[siemens-healthineers.com](https://www.siemens-healthineers.com)

Текущая версия краткой инструкции

Berichrom **C1-INHIBITOR** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

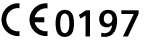
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через [siemens-healthineers.com/elFU](https://www.siemens-healthineers.com/elFU).

Источники

1. Levi M, Cohn DM, Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;3(1):38-43.
2. Csuka D, Veszeli N, Varga L, et al. The role of the complement system in hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2017;89:59-68.
3. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):207-218.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-50.
5. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96.
6. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376:1131-40.
7. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers. SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor XI Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor XI Deficient Plasma

FACTOR XI DEFICIENT

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR XI DEFICIENT — это реагент для диагностики in vitro для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности фактора свертывания XI (FXI) в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита FXI у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FXI, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания XI (FXI) задействуется в ранней фазе контактной активации системы свертывания. У некоторых пациентов с дефицитом FXI возникают легкие кровотечения. С другой стороны, было продемонстрировано, что уровни FXI играют значительную дозозависимую роль в развитии тромбоза; у пациентов с дефицитом FXI реже возникали тромботические и ишемические явления¹⁻³.

Обнаружить активацию контактной фазы свертывания крови можно достичь путем измерения активности FXI и FXII. FXI является частью внутреннего пути свертывания, поэтому в случае дефицита FXI значение активированного частичного тромбопластинового времени АЧТВ увеличивается. Для определения активности FXI применяется одноэтапный анализ свертывания на основе АЧТВ с использованием **FACTOR XI DEFICIENT**².

Определение FXI в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения АЧТВ,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для определения диспротеинемии и нарушения синтеза протеинов (в сочетании с иммунохимическими методами).

Принципы выполнения процедуры

Дефицит плазмы в любом из факторов, включающем внутренний путь активации, приведет к продлению частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Плазму, дефицитную на фактор свертываемости, можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания крови в плазме крови пациента. Смесь соответствующей плазмы, дефицитной на фактор свертываемости, и плазмы пациентов тестируют при помощи анализа АЧТВ и результаты интерпретируют с помощью стандартной кривой, полученной с разведениями эталона плазмы **STANDARD PLASMA** или нормальной пулированной плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента,

дефицитная на определенный фактор, не сможет компенсировать отсутствие фактора в соответствующей плазме, дефицитной на фактор свертываемости, и поэтому приводит к продлению АЧТВ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR XI DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Фактор XI – дефицитная плазма FACTOR XI DEFICIENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: - человеческая плазма^a, активность FXI ≤ 1 % - Стабилизатор: - D-Маннит (восстановленный: 20 г/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b ; –20 °C: восстановленный, 4 нед. ^b

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR XI DEFICIENT производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве ≥ 1 г/л, и оставшийся фактор свертывания присутствует с уровнем активности > 40 % от нормы.

FACTOR XI DEFICIENT можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

FACTOR XI DEFICIENT: Разведите содержимое флакона, добавив 1 мл дистиллированной воды. Перед использованием выдержите не менее 15 мин. при температуре 15 до 25 °C, затем тщательно вращайте, чтобы перемешать (без образования пены). Перед использованием вновь тщательно перемешайте.

Реагент АРТТ: Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

CaCl₂ **SOLUTION** 0,025 моль/л: нагрейте до температуры 37 °C (не требуется для автоматизированных систем коагуляции с подогреваемыми зондами с реагентами).

Взятие образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте одну часть раствора цитрата натрия с концентрацией 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) с девятью частями свежесобранной крови пациента, не допуская образования пены. Центрифугируйте образец крови при 1 500 × g в течение минимум 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C⁴.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C 3 ч.

–20 °C 4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре –20 °C, необходимо размораживать на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести тестирование. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста (H21-A5)⁴.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание	
OSDF13	Фактор XI – дефицитная плазма FACTOR XI DEFICIENT	3 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OQGS29, OQGS35	Патромтин SL или
REF B4218-1, B4218-2	ACTIN , Актин или
REF B4218-20, B4218-100	ACTIN FS , Актин FS или
REF B4219-1, B4219-2	ACTIN FSL , Актин FSL
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
Анализаторы гемостаза ^c , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - BFT II Analyzer - Система SYSMEX CA-1500 - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100 - Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

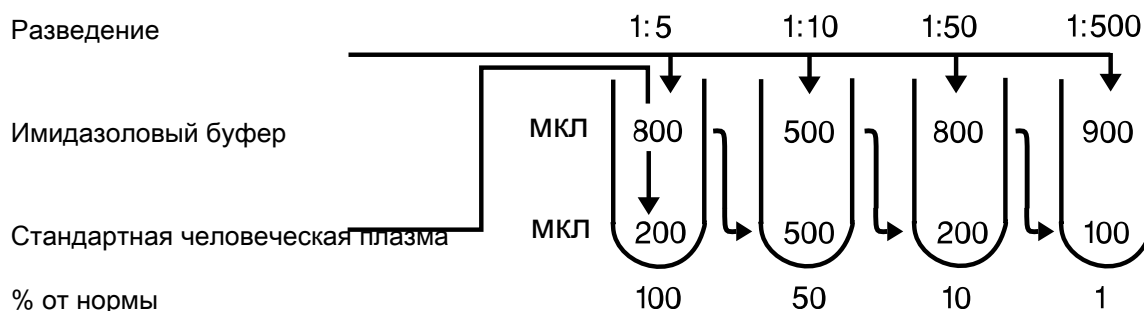
Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C	
Непосредственно перед измерением:	
Разбавить образец плазмы 1:5 в IMIDAZOLE BUFFER (уравновесить при 15–25 °C).	
Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR XI DEFICIENT	100 мкл
Плазма (разбавленная)	100 мкл
Реагент АРТТ	100 мкл
Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 2 мин.	
CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый.)	100 мкл
При добавлении CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.	

Построение стандартной кривой

Используйте эталон плазмы **STANDARD PLASMA** или свежечитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме и определите время свертывания крови, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия выполнения анализа.



При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания крови (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора (ось абсцисс). Время коагуляции зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL | N**

Патологический диапазон: **CONTROL | P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. С контролями следует обращаться так же, как и с образцами. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если значение контрольного материала выходит за границы заданного диапазона, нужно проверить реагент, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертываемости со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение эталона плазмы **STANDARD PLASMA** не составляет 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае, если время свертывания крови, которые соответствуют содержимому фактора свертываемости, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие измерения используя большие разведения образца (например, 1:10). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:10, поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{5,6}.

Специфические ингибиторы факторов свертывания крови могут изменять реальное значение активности фактора⁷. Частичная активация факторов коагуляции вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к ложно повышенным результатам одного фактора. В определении одного фактора волчаночный антикоагулянт может повлиять на активность данного фактора. Непараллельность действий может привести к тому, что сразу после разведения в тестовом образце⁸ будет присутствовать волчаночный антикоагулянт.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены

изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения⁹

Фактор XI 70 до 120 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующем справочном руководстве к прибору.

Точность

Результаты всех исследований точности с использованием анализа на фактор XI показали, что точность (воспроизводимость и внутрилабораторная сходимость/сходимость при использовании одного прибора) находится в диапазоне от 2 до 14 % на всем диапазоне измерений.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для дефицитной по фактору XI плазме на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 10 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом АЧТВ, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FXI на системе Atellica® COAG 360 сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-2000i.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор XI	104	1,02	+ 4,08	0,990

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR XI DEFICIENT может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие

инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через [siemens-healthineers.com/elFU](https://www.siemens-healthineers.com/elFU).

Источники

1. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiency in 2016. *Hematology*. 2016;2016:663-9.
2. James P, Salomon O, Mikovic D, et al. Rare bleeding disorders - bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. *Haemophilia* 2014; 20 Suppl 4:71-5.
3. Puy C, Rigg RA, McCarty OJ. The hemostatic role of factor XI. *Thromb Res*. 2016; 141 Suppl 2:S8-S11.
4. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
5. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. *Ann Hematol*. 1999;78 Suppl:73.
6. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters [Abstract]. *Blood* 2002;100:4006.
7. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
8. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, et al. Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:109-14
9. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS, Dade и Pathromtin являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor XII Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor XII Deficient Plasma

FACTOR XII DEFICIENT

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR XII DEFICIENT — это реагент для диагностики *in vitro* для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания XII (FXII) в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита FXII у пациентов с нарушениями свертываемости крови с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Анализы Siemens Healthineers FXII калиброваны относительно пула свежей нормальной плазмы.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания XII (FXII) активируется посредством связывания с отрицательно заряженными поверхностями. Активированный FXII крайне важен для образования фибрина *in vitro*, но дефицит FXII не связан с усилением кровотечений *in vivo*. Запускаемая FXII контактная система в свою очередь запускает процесс свертывания и механизмы воспалительных реакций через внутренний путь свертывания и продуцирующую брадикинин калликреин-кининовую систему соответственно¹⁻⁴.

Обнаружить активацию контактной фазы свертывания крови можно достичь путем измерения активности FXI и FXII. FXII является частью внутреннего пути свертывания, поэтому в случае дефицита FXII значение активированного частичного тромбопластинового времени АРТТ увеличивается. Для определения активности FXII применяется одноэтапный анализ свертывания на основе АРТТ с использованием дефицитной по FXII плазмы.

Определение FXII в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения АРТТ,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов.

Принципы выполнения процедуры

Дефицит плазмы в любом из факторов, включающем внутренний путь активации, приведет к продлению частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Плазму, дефицитную на фактор свертываемости, можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания крови в плазме крови пациента. Смесь соответствующей плазмы, дефицитной на фактор свертываемости, и плазмы пациентов тестируют при помощи анализа АЧТВ и результаты интерпретируют с помощью стандартной кривой, полученной с разведениями эталона плазмы **STANDARD PLASMA** или нормальной пулированной плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента, дефицитная на определенный фактор, не сможет компенсировать отсутствие фактора в

соответствующей плазме, дефицитной на фактор свертываемости, и поэтому приводит к продлению АЧТВ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR XII** **DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Фактор XII – дефицитная плазма FACTOR XII DEFICIENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: - человеческая плазма^a, активность FXII ≤ 1 % - Стабилизатор: - D-Маннит (восстановленный: 20 г/л)	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч.^b; –20 °C: восстановленный, 4 нед.^b

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR XII **DEFICIENT** производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве ≥ 1 г/л, и оставшийся фактор свертывания присутствует с уровнем активности >40 % от нормы.

FACTOR XII **DEFICIENT** можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаясь с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

FACTOR XII DEFICIENT: Разведите содержимое флакона, добавив 1 мл дистиллированной воды. Перед использованием выдержите не менее 15 мин. при температуре 15 до 25 °C, затем тщательно вращайте, чтобы перемешать (без образования пены). Перед использованием вновь тщательно перемешайте.

Реагент АРТТ: Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

CaCl₂ **SOLUTION** 0,025 моль/л: нагрейте до температуры 37 °C (не требуется для автоматизированных систем коагуляции с подогреваемыми зондами с реагентами).

Взятие образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте одну часть раствора цитрата натрия с концентрацией 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) с девятью частями свежесобранной крови пациента, не допуская образования пены. Центрифугируйте образец крови при 1 500 × g в течение минимум 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C⁵.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C 3 ч.

–20 °C 4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре –20 °C, необходимо размораживать на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести тестирование. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста (H21-A5)⁵.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание
OSDG13	Фактор XII – дефицитная плазма FACTOR XII DEFICIENT 3 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OQGS29, OQGS35	Патромтин SL или
REF B4218-1, B4218-2	ACTIN , Актин или
REF B4218-20, B4218-100	ACTIN FS , Актин FS или
REF B4219-1, B4219-2	ACTIN FSL , Актин FSL
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
Анализаторы гемостаза ^c , например:	- Система Atellica® COAG 360 - Система BCS® XP - BFT II Analyzer - Система SYSMEX CA-1500 - Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i - Система SYSMEX CS-2500 - Система SYSMEX CS-5100 - Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

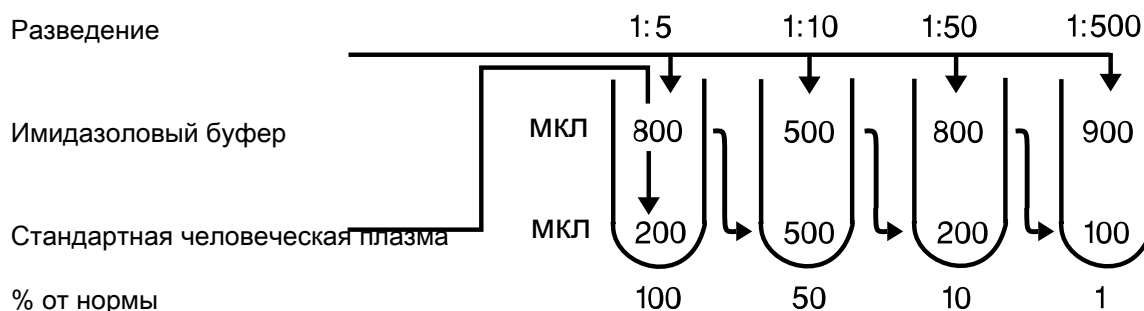
Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C	
Непосредственно перед измерением:	
Разбавить образец плазмы 1:5 в IMIDAZOLE BUFFER (уравновесить при 15–25 °C).	
Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR XII DEFICIENT	100 мкл
Плазма (разбавленная)	100 мкл
Реагент АРТТ	100 мкл
	Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 2 мин.
CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый.)	100 мкл
	При добавлении CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.

Построение стандартной кривой

Используйте эталон плазмы **STANDARD PLASMA** или свежечитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме и определите время свертывания крови, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия выполнения анализа.



При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания крови (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора (ось абсцисс). Время коагуляции зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный CONTROL | N

диапазон:

Патологический CONTROL | P

диапазон:

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. С контролями следует обращаться так же, как и с образцами. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если значение контрольного материала выходит за границы заданного диапазона, нужно проверить реагент, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертываемости со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение эталона плазмы STANDARD PLASMA не составляет 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае, если время свертывания крови, которые соответствуют содержимому фактора свертываемости, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие измерения используя большие разведения образца (например, 1:10). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:10, поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{6,7}.

Специфические ингибиторы факторов свертывания крови могут изменять реальное значение активности фактора⁸. Частичная активация факторов коагуляции вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к ложно повышенным результатам одного фактора. В определении одного фактора волчаночный антикоагулянт может повлиять на активность данного фактора. Непараллельность действий может привести к тому, что сразу после разведения в тестовом образце⁹ будет присутствовать волчаночный антикоагулянт.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены

изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹⁰

Фактор XII 70 до 150 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующем справочном руководстве к прибору.

Точность

Результаты всех исследований точности с использованием анализа на фактор XII показали, что точность (воспроизводимость и внутрилабораторная сходимость/сходимость при использовании одного прибора) при анализе контролей составляет 9 % или менее.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания XII на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 9 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом АРТТ, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FXII на системе Atellica® COAG 360 сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-2000i.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор XII	115	1,04	–0,02	0,990

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR XII DEFICIENT может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

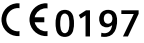
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Didiasova M, Wujak L, Schaefer L, et al. Factor XII in coagulation, inflammation and beyond. *Cell Signal*. 2018;51:257-265.
2. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 2018;131:1903-9.
3. de Maat S, Maas C. Factor XII: form determines function. *J Thromb Haemost*. 2016;14:498-506.
4. Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012;120:4296-303.
5. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
6. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. *Ann Hematol*. 1999;78 Suppl:73.
7. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters [Abstract]. *Blood* 2002;100:4006.
8. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
9. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, et al. Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:109-14
10. Fickenschner K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS, Dade и Pathromtin являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com