SIEMENS

INNOVANCE® D-Dimer / Реагенты in-vitro для исследования гемостаза «ИННОВАНС» в наборах и отдельных упаковках: Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

INNOVANCE® D-Dimer — это иммунотурбидиметрический анализ с латексным усилением для количественного определения продуктов распада поперечно-сшитого фибрина (D-димеров) в человеческой плазме, предназначенный для использования в анализаторах гемостаза. Анализ INNOVANCE® D-Dimer предназначен для использования в сочетании с моделью оценки клинической дотестовой вероятности (PTP — pretest probability) в целях исключения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ или ТЭЛА. Анализ INNOVANCE® D-Dimer пригоден для мониторинга относительных изменений концентрации D-димеров.

Резюме и разъяснение

В результате активации коагуляции фибриноген расщепляется до мономера фибрина. Мономеры фибрина спонтанно агрегируют до фибрина и поперечно сшиваются фактором XIII, в результате чего образуется сгусток фибрина. В ответ на коагуляцию происходит активация фибринолитической системы, приводящая к превращению плазминогена в плазмин, который расщепляет фибрин (и фибриноген) на фрагменты D и E. В связи с наличием в сгустке фибрина поперечных связей между D-доменами активность плазмина приводит к высвобождению продуктов распада фибрина, содержащих связанные D-домены. Наименьшей единицей является D-димер. Наличие D-димеров — продуктов распада поперечно-сшитого фибрина, образованных при реактивном фибринолизе, — является индикатором коагуляционной активности. Продукты распада фибрина — это не только «D-димеры», но смесь фрагментов и комплексов различной молекулярной массы (например, DD 195 кД, DD/E 228 кД, DXXD 693 кД, YXD/DXY 850 кД), содержащих домены D и E[1]. Какая-либо связь между определенной смесью/молекулярной массой и клиническим состоянием не доказана. Период полувыведения D-димеров in-vivo составляет приблизительно 8 ч[2].

Повышенные уровни D-димеров наблюдаются при всех заболеваниях и состояниях, связанных с повышенной коагуляционной активностью, например тромбоэмболических заболеваниях, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии (ДВК), острой диссекции аорты, инфаркте миокарда, злокачественных заболеваниях, акушерских осложнениях, третьем триместре беременности, хирургическом вмешательстве или политравме[3-8].

Основное диагностическое применение D-димера — это исключение тромбоэмболических состояний, например тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Если результат анализа на D-димеры ниже порогового значения, то

тромбоэмболические состояния можно исключить на основании специфичного для анализа отрицательного прогностического значения (ОПЗ). Анализ на D-димеры в сочетании с заслуживающим доверия результатом оценки клинической дотестовой вероятности — это эффективный и безопасный скрининговый инструмент для исключения тромбоэмболических состояний[3,4]. Тем не менее, если симптомы присутствуют в течение определенного периода времени, например дольше недели, показатели уровня D-димеров могут быть в норме[9].

Для диагностики ДВК была предложена система оценки, согласно которой повышенные уровни D-димеров представляют собой основной индикатор ДВК[5].

Более того, повышенные уровни D-димеров продемонстрировали связь с риском рецидива тромбоэмболических состояний после прекращения пероральной антикоагулянтной терапии[6,10,11] и с плохими прогнозами при сердечно-сосудистых заболеваниях, например при ишемической болезни сердца, хронической фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности[7]. Было продемонстрировано, что показатель ЭТП (эндогенный тромбиновый потенциал) и результат определения концентрации D-димеров по анализу INNOVANCE® D-Dimer независимо друг от друга указывают на риск рецидива ВТЭ (венозной тромбоэмболии): пациентам с высокими показателями ВТЭ и/или высокими результатами по анализу INNOVANCE® D-Dimer продление терапии антикоагулянтами может принести пользу[10].

Аналит D-Dimer не следует использовать в качестве вспомогательного средства для исключения тромбоза глубоких вен или легочной эмболии у следующих пациентов[9]:

- принимающих терапевтические дозы антикоагулянтов в рамках терапии в течение > 24 ч.
- находящихся на фибринолитической терапии в течение предшествующих 7 дн.
- с травмой или хирургическим вмешательством в течение предшествующих 4 нед.
- с диссеминированными злокачественными новообразованиями
- с аневризмой аорты
- с сепсисом, тяжелыми инфекциями, пневмонией, тяжелыми кожными инфекциями
- с циррозом печени
- беременных (либо только с определенными референтными диапазонами)

Для анализа INNOVANCE® D-Dimer[12] во время беременности были выявлены определенные референтные диапазоны по триместрам.

Тромбоз вкупе с разорванной или нестабильной атеросклеротической бляшкой является основной причиной большей части ишемических сердечно-сосудистых явлений. Повышенные уровни по анализу INNOVANCE® D-Dimer зарекомендовали себя как важный прогностический маркер у пациентов с ишемической болезнью сердца, подтвержденной посредством ангиографии[13].

У пациентов с острым коронарным синдромом уровни D-димеров в основном нормальные. У пациентов же с диссекцией аорты или аневризмой аорты уровни D-димеров в основном повышены. Поэтому определение уровней D-димеров у пациентов с острой болью в груди может помочь в дифференцировании двух этих клинических состояний[9].

Принципы выполнения процедуры

Частицы полистирола, которые ковалентно покрыты моноклональными антителами (8D3)[14], агрегируют при смешивании с образцами, содержащими D-димеры. Сшитый D-димерами участок имеет стереосимметричную структуру, т. е. содержит два эпитопа моноклонального антитела. Следовательно, достаточно одного антитела, чтобы запустить реакцию агрегации, которая затем выявляется по повышению мутности методом турбидиметрии.

Реагенты

Примечание.

Анализ Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) можно использовать во многих автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthcare Diagnostics предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором/анализом, 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 руководством по эксплуатации, предоставленным производителем анализатора.

Состав

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)	Форма	Ингредиент	Концентрация	Источник
REAGENT	Лиофилизированный	Частицы полистирола, покрытые моноклональными антителами к D-димеру[a)]	0,1 г/л	Мышь
		Человеческий сывороточный альбумин	0,5 г/л	Человек
		Консерванты:		
		амфотерицин B,		
		гентамицин		
BUFFER	Жидкость	Солевой буферный раствор		
		Декстран	13 г/л	
		Имидазол		
		Консервант:		
		натрия азид	< 1 г/л	
SUPPLEMENT	Жидкость	Солевой буферный раствор		
		Гетерофильный блокирующий реагент	0,63 г/л	Мышь
		Консервант:		
		натрия азид	< 1 г/л	
DILUENT	Жидкость	Солевой буферный раствор		
		Имидазол	6,8 г/л	
		Консервант:		
		натрия азид	< 1 г/л	

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)	Форма	Ингредиент	Концентрация	Источник
CALIBRATOR	Лиофилизированный	Человеческая плазма, препарат D-димера[b)] Консерванты: 5-хлор-2-метил-4-изотиазол-3-он и 2-метил-4-изотиазол-3-он натрия азид	5,0 мг/л (ФЭЕ) < 1,0 мг/л < 1 г/л	Человек

a) Концентрация антител может отличаться в зависимости от серии.
b) Номинальное значение для флакона.

Предупреждения и меры предосторожности

Для диагностики *in vitro*.

Опасность! INNOVANCE D-Dimer REAGENT
H360D: Может нанести ущерб плоду.
P201: Перед использованием получить специальные инструкции. **P202**: Не приступать к работе до тех пор, пока не прочитана и не понята информация о мерах предосторожности. **P280**: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P308 + P313**: в случае воздействия или беспокойства: Обратиться к врачу.

Опасность! INNOVANCE D-Dimer DILUENT
H360D: Может нанести ущерб плоду.
P201: Перед использованием получить специальные инструкции. **P202**: Не приступать к работе до тех пор, пока не прочитана и не понята информация о мерах предосторожности. **P280**: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P308 + P313**: в случае воздействия или беспокойства: Обратиться к врачу.

INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR
H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.
P273: Не допускать попадания в окружающую среду. **P391**: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P501**: Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу www.siemens.com/diagnostics.

Содержит азид натрия (<1 г/л) в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медными или свинцовыми трубками дренажных систем, образуя взрывоопасные химические соединения. Утилизируйте изделие надлежащим образом согласно местным нормативным актам.

ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ
INNOVANCE D-Dimer REAGENT **и INNOVANCE D-Dimer** CALIBRATOR содержат материал человеческого происхождения. Каждый донор или проба от донора проверялись и оказались отрицательными при проверке на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусов гепатита B (HBV) и гепатита C (HCV) с помощью методик, соответствующих директивам по диагностике In Vitro Евросоюза или утвержденных FDA. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Подготовка реагентов

Все компоненты набора привязаны к серии, кроме INNOVANCE D-Dimer DILUENT. Использование серий, отличных от тех, что указаны в конкретной серии набора, может привести к неверным результатам.

Перед использованием следуйте инструкциям по приготовлению, приведенным в таблице ниже. Инструкции по хранению подробно изложены в разделе «Хранение и стабильность».

Инструкции по приготовлению компонентов набора

Инструкции	**INNOVANCE® D-Dimer** REAGENT	**INNOVANCE® D-Dimer** BUFFER / SUPPLEMENT / DILUENT	**INNOVANCE® D-Dimer** CALIBRATOR
Растворение	1. Растворите в 4,0 мл дистиллированной воды 2. Переверните 3 раза 3. Выдержите флакон не менее чем 15 мин. при 15–25 °C	Готово к использованию	1. Растворите в 1,0 мл дистиллированной воды 2. Тщательно перемешайте, не допуская образования пены 3. Выдержите флакон не менее чем 15 мин. при 15–25 °C
Перед помещением в анализатор	1. Хорошо перемешайте (еще раз), перевернув 3 раза 2. Не допускайте образования пены 3. Удалите пузырьки	1. Не допускайте образования пены 2. Только BUFFER: перемешайте возможный осадок, осторожно взболтав. Оставшийся после перемешивания осадок на результаты теста не влияет 3. Удалите пузырьки	1. Осторожно перемешайте (еще раз) 2. Не используйте в случае присутствия во флаконе видимого сгустка
Аликвотирование	1. Хорошо перемешайте (еще раз), перевернув 3 раза 2. Аликвотируйте в пустой флакон, входящий в тот же набор 3. Утилизируйте пустые флаконы, которые остались после использования набора	1. Аликвотируйте в пустой флакон, входящий в набор 2. Утилизируйте пустые флаконы, которые остались после использования набора	Н/П
Заморозка и разморозка	1. Используйте оригинальный контейнер или пустой флакон, входящий в набор 2. Следуйте инструкциям по хранению в разделе «Хранение и стабильность» 3. Разморозьте при 37 °C в течение 10 мин. и тщательно перемешайте. После этого флакон запрещается хранить при 2–8 °C 4. Не замораживайте снова после разморозки		n.a.

Инструкции	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER / SUPPLEMENT / DILUENT	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
Помещение в анализатор	Помещайте в позицию, указанную в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях)		
Примечание	Дату растворения, вскрытия или заморозки можно указать на этикетке флакона на свободном участке в рамочке		

Хранение и стабильность

Если набор хранится нераспечатанным при 2 до 8 °C, он может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.

Стабильность после растворения/первого вскрытия (закрытый флакон)

Температура	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER	INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT	INNOVANCE® D-Dimer DILUENT	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
2–8 °C	4 нед.	4 нед.	4 нед.	4 нед.	-
≤ –18 °C•	4 нед.	4 нед.	4 нед.	4 нед.	-
15–25 °C	-	-	-	-	4 ч.

• Запрещается замораживать повторно после разморозки. Следуйте инструкциям по заморозке и разморозке в разделе «Подготовка реагентов».

Информация по стабильности после загрузки в инструмент указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому анализатору.

Сбор образцов и обращение с ними

- Для анализа используйте цитратную обедненную тромбоцитами плазму.
- Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л или 3,2 %) с 9 частями венозной крови. Не допускайте образования пены.
- Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц.
- После забора крови центрифугируйте пробирку в течение 15 мин. при 1 500 x g–2 500 x g. Для получения дальнейшей информации см. руководство CLSI H21-A5[15]. Кроме того, необходимо соблюдать указания производителя оборудования, используемого для забора пробы.
- Очистите мутную плазму еще раз путем центрифугирования приблизительно при 15 000 x g в течение 10 мин.

Стабильность образцов плазмы

15 до 25 °C	4 ч.
2 до 8 °C	24 ч.
≤ –18 °C	4 нед.••

•• При заморозке в течение 4 ч. с момента сбора крови.

Подготовка замороженных образцов

- Подготовка аликвот замороженной плазмы должна осуществляться в соответствии с руководством CLSI H21-A5[15]; удостоверьтесь, что обедненная тромбоцитами плазма утилизирована (количество тромбоцитов < 10 000/мкл).
- Не позднее чем через 4 ч. после сбора крови заморозьте плазму при ≤ –18 °C.

- Оставьте замороженную плазму на 10 мин. при температуре 37 °C, после чего осторожно перемешайте, чтобы обеспечить ее однородность, не допуская при этом образования пены
- Очистите образцы с мутной плазмой путем центрифугирования приблизительно при 15 000 x g в течение 10 мин.
- Выполните определение содержания D-димеров в течение 2 ч. Не допускайте повторного замораживания образца.

Процедура

Предоставленные материалы

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer), REF *OPBP 03, включающий следующее*

3 x → 4,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT, реагент
3 x 5,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER, буферный раствор
3 x 2,6 мл	INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT, дополнительный реагент
3 x 5,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer DILUENT, разбавитель образца
2 x → 1,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR, калибратор
12 x	EMPTY VIAL, пустые флаконы, по 3 для INNOVANCE® D-Dimer REAGENT, INNOVANCE® D-Dimer BUFFER, INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT и INNOVANCE® D-Dimer DILUENT

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer), REF *OPBP 07, включающий следующее*

6 x → 4,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT, реагент
6 x 5,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER, буферный раствор
6 x 2,6 мл	INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT, дополнительный реагент
6 x 5,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer DILUENT, разбавитель образца
2 x → 1,0 мл	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR, калибратор

Дополнительные необходимые, но не предоставленные материалы

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) Контроль, REF OPDY

Разбавитель образца INNOVANCE® D-Dimer, REF OPBR

Дистиллированная вода

Пипетки

Анализатор гемостаза

Для получения дополнительной информации о работе с различными анализаторами см. соответствующие справочные руководства (краткие инструкции).

Выполнение калибровки

Калибровочный материал	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
Схема калибровки	6 уровней, n = 2 на уровень
Единицы измерения	мг/л ФЭЕ (фибриноген-эквивалентная единица)
Типичные уровни калибровки	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR разводится анализатором автоматически с помощью INNOVANCE® D-Dimer DILUENT. Соответствующие уровни определяются фактической концентрацией INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR, как описано в таблице аналитических значений, и указанными для конкретного анализатора настройками разведения при калибровке.

Частота калибровки	Требуется новая калибровка • Для каждой новой серии реагента Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer). Используйте только INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR, входящий в Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer). • После технического обслуживания значительного объема или сервисного обслуживания, если рекомендуется в результате проведения контроля качества. • Как указано в процедурах контроля качества лаборатории. • На основании требований нормативных актов.

Внутренний контроль качества

- Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) Контроль необходимо анализировать не реже чем каждые 8 часов каждый день выполнения тестов и для каждого флакона с реагентом для соответствующего диапазона измерений, чтобы убедиться в правильности функционирования системы. Контроль низкого диапазона измерений проводят с помощью INNOVANCE® D-Dimer CONTROL 1, а высокого диапазона измерений — с помощью INNOVANCE® D-Dimer CONTROL 2.
- Полученные значения должны находиться в диапазоне, указанном в соответствующей таблице заданных значений.
- Если полученные значения выходят за пределы диапазонов, измерение необходимо повторить. Если отклонение подтвердилось, то необходимо выполнить новую калибровку.
- Не создавайте отчет с результатами пациента, пока причина отклонения контрольных результатов не выяснена и не устранена!

Результаты

- Результаты INNOVANCE® D-Dimer приводятся в мг/л ФЭЕ.
- Результаты, представленные в мг/л ФЭЕ, можно перевести в мкг/мл ФЭЕ, мкг/л ФЭЕ или нг/мл ФЭЕ, как показано в примере ниже.

Пример перевода единиц измерения

Результат INNOVANCE® D-Dimer, сообщенный системой (пример):	1,25 мг/л ФЭЕ
Полученный результат (пример) равен:	1,25 мкг/мл ФЭЕ
Результат мг/л переводится в мкг/л или нг/мл (коэффициент 1 000):	1 250 мкг/л ФЭЕ или 1 250 нг/мл ФЭЕ

Диапазон измерения

От 0,17 до 4,40 мг/л ФЭЕ в системах BCS®/BCS® XP. Диапазоны измерений зависят от анализатора и приводятся в справочных руководствах (кратких инструкциях).

Образцы, изначально не соответствующие диапазону измерений, можно развести с помощью INNOVANCE® D-Dimer DILUENT. Системы BCS®/BCS® XP автоматически выполняют разведение образца, что обеспечивает диапазон измерений до 35,2 мг/л ФЭЕ.

Ограничения

- Помутнение и механические примеси в образцах могут помешать определению. Поэтому перед тестированием пробы, содержащие частицы, следует повторно центрифугировать в течение 10 мин. приблизительно при 15 000 x g.
- Те липемические образцы и образцы, содержащие частицы, которые не удается очистить на центрифуге, следует исключить из анализа.

- Вследствие эффекта матрицы результаты, полученные для образцов, предназначенных для оценки межлабораторной вариабельности (внешняя оценка качества (EQA — External Quality Assessment)), и контрольных образцов, могут отличаться от результатов, полученных другими методами. Поэтому эти результаты, возможно, требуется оценивать применительно к значениям, заданным для данного метода анализа.
- Образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела (например, антимышиные антитела человека (HAMA — human anti-mouse antibody) и ревматоидные факторы), которые могут повлиять на иммунный анализ и дать ошибочно завышенный или заниженный результат. Настоящий анализ разработан таким образом, чтобы свести к минимуму мешающее влияние гетерофильных антител. Однако гарантировать полное исключение этого мешающего влияния во всех образцах пациентов нельзя.
- Компания Siemens провела валидацию этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации рабочих характеристик и соответствия спецификациям продукта. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens, 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 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. Не следует ставить клинический диагноз ТГВ (тромбоз глубоких вен) только на основании результата INNOVANCE® D-Dimer.
- У очень низкого процента пациентов с ТГВ результаты определения уровня D-димеров могут быть ниже порогового значения 0,50 мг/л ФЭЕ. Это чаще наблюдается у пациентов с дистальным ТГВ[7].
- У пациентов с субсегментарной/периферической ТЭЛА или дистальным ТГВ могут быть нормальные результаты INNOVANCE® D-Dimer[16,17].
- Утверждение об исключении ЛЭ у пациентов с высокими показателями ПТВ не было подтверждено.

Данные по клинической эффективности собирались с привлечением популяции амбулаторных пациентов. Поэтому результаты определения клинической эффективности не следует экстраполировать на популяцию пациентов стационара.

Ожидаемые значения

На образцах плазмы, полученной от предположительно здоровых доноров (n = 150), был проведен анализ INNOVANCE® D-Dimer в системе BCS®/BCS® XP и получены следующие результаты:

90-й процентиль 0,55 мг/л ФЭЕ

Каждой лаборатории рекомендуется установить собственный референтный диапазон, который может быть уникальным для той категории пациентов, которую она обслуживает, и учитывающим географические факторы, особенности пациентов и факторы окружающей среды.

Повышение концентрации D-димеров, наблюдаемое при тромбоэмболических состояниях, может варьироваться в зависимости от локализации, размера и давности образования тромба. Поэтому тромбоэмболическое состояние нельзя с уверенностью исключить только на основании выявления повышенной концентрации D-димеров у предположительно здоровых лиц в референтном диапазоне[18].

Рабочие характеристики

Точность

На системах BCS®/BCS® XP проводились исследования точности в соответствии с рекомендациями CLSI EP5-A2[19], в которых использовались INNOVANCE® D-Dimer CONTROL 1 (контрольная плазма нормального диапазона) и INNOVANCE® D-Dimer CONTROL 2 (контрольная плазма патологического диапазона), а также 3 уровня концентрации в человеческой плазме, т. е. нормальный, низкий патологический и высокий патологический.

Точность (n = 80)			
Образец	**Средняя величина (мг/л ФЭЕ)**	**Воспроизводимость КВ (%)**	**Внутри уст-ва/лаб., КВ (%)**
INNOVANCE® D-Dimer CONTROL 1	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE® D-Dimer CONTROL 2	2,6	1,4	2,2
Пул плазмы с нормальными значениями	0,2	7,8	7,9
Пул плазмы с низкими значениями	0,8	3,4	4,5
Пул плазмы с высокими значениями	3,6	1,5	2,6

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

Специфичность и перекрестная реактивность

По результатам репрезентативного исследования, в ходе которого продукты распада фибриногена (X, Y, D и E) тестировались согласно рекомендациям CLSI EP7-A2[20], были получены следующие значения перекрестной реактивности:

Вещество с перекрестной реактивностью	Концентрация	% перекрестной реактивности
Продукты распада фибриногена	2,0–20,0 мг/л	≤ 2,5

% перекрестной реактивности = эффективная концентрация D-димеров минус фактическая концентрация, разделенная на концентрацию вещества с перекрестной реактивностью и умноженная на 100[16]. Наблюдаемая перекрестная реактивность вела к росту эффективной концентрации D-димеров.

Сравнение методов

Было проведено исследование, заключавшееся в сравнении результатов анализа INNOVANCE® D-Dimer с результатами для комплекта тестов Stratus® CS DDMR и результатами другого доступного в продаже анализа для измерения уровня D-димеров. Результаты регрессионного анализа Пассинга — Бэблока приведены в следующей таблице:

	Stratus® CS DDMR (n = 1067)	**Доступный в продаже анализ (n = 1417)**
Диапазон концентрации исследуемых образцов плазмы	от 0,17 мг/л ФЭЕ до 35,2 мг/л ФЭЕ	от 0,17 мг/л ФЭЕ до 35,2 мг/л ФЭЕ
Уравнение регрессии	y = 1,036 x + 0,023 мг/л ФЭЕ	y = 1,312 x + 0,172 мг/л ФЭЕ
Коэффициент корреляции	r = 0,978	r = 0,961

Диагностическая чувствительность и специфичность

Диагностическая значимость анализа INNOVANCE® D-Dimer для исключения диагноза венозной тромбоэмболии (ВТЭ) оценивалась в рамках проспективного исследования.

- Образцы собирали заранее у амбулаторных пациентов с ТГВ/ТЭЛА в четырех различных центрах. Из исследования были исключены пациенты, получающие антикоагулянты в лечебных или профилактических целях, и беременные женщины. Диагноз ТГВ и/или ТЭЛА был подтвержден посредством выполнения стандартных диагностических процедур, включая оценку дотестовой вероятности и/или визуализацию. Обследование пациентов в рамках последующего наблюдения было проведено через 3 мес. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировался от 18 до выше 90 лет, причем большая часть пациентов была старше 61 лет.
- Распространенность ВТЭ в исследуемой популяции составила 21 %.
- Образцы хранились замороженными до следующего анализа.
- Результаты INNOVANCE® D-Dimer анализировали, задав клиническое пороговое значение 0,50 мг/л ФЭЕ, в соответствии с чем результат ≥ 0,50 мг/л ФЭЕ считался положительным, а результат < 0,50 мг/л ФЭЕ — отрицательным.

Результаты исследования обобщены в следующей таблице. Для двух образцов, полученных у пациентов с диагнозом дистального ТГВ, анализ INNOVANCE® D-Dimer дал последовательно ложноотрицательные результаты на всех системах. Ложноотрицательные результаты для этих образцов были получены также и с помощью двух методов сравнения.

Система	Пороговое значение (мг/л ФЭЕ)	Диагностическая чувствительность/ НГДИ (%)	Диагностическая специфичность/ НГДИ (%)	Отрицательное прогностическое значение (ОПЗ)/НГДИ (%)	Кол-во образ-цов (n)
Система BCS®/ BCS® XP	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1425
Система Atellica® COAG 360	0,50	98,9 / 94,8	36,6/33,0	99,5 / 97,6	586†
Система SYSMEX CA-1500	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1425
Система SYSMEX CA-7000	0,50	99,4 / 98,0	38,3 / 35,9	99,5 / 98,7	1425
Система SYSMEX CA-560/ CA-660	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1425

НГДИ = нижняя граница 95 % доверительного интервала. Дизайн исследования описан в соответствующих публикациях[21,22].

Значения для конкретных систем SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, CS-2500 и CS-5100 см. в справочном руководстве (кратких инструкциях) для конкретной системы.

† Для систем SYSMEX CS и Atellica® COAG 360 были привлечены разные исследуемые популяции.

Мешающее влияние

- Метод определения уровня D-димеров был проанализирован на мешающее влияние согласно CLSI EP7-A2[20].
- Стандартная ошибка — это разница в результатах между контрольным образцом (без мешающего вещества) и анализируемым образцом (содержит мешающее вещество), выраженная в процентах. Стандартная ошибка, превышающая 10 %, рассматривается как подтверждение наличия мешающего влияния.
- Возможное мешающее влияние билирубина, гемоглобина и липидов описано в справочных руководствах (кратких инструкциях) к конкретным анализаторам.
- В отдельных случаях неспецифические реакции могут происходить вне зависимости от концентрации D-димеров. Поэтому в определенных случаях разведение образца может привести к отклоняющимся результатам[23].

Анализируемое вещество (система BCS®/BCS® XP)	Концентрация вещества	Единицы системы СИ	Концентрация D-димеров	Стандартная ошибка* (%)	Концентрация D-димеров	Стандартная ошибка* (%)
Гемоглобин (гемолизат)	200 мг/дл	124 мкмоль/л	0,29 мг/л	3,4	2,43 мг/л	1,2
Билирубин (непрямой)	60 мг/дл	1 026 мкмоль/л	0,29 мг/л	-3,3	2,56 мг/л	0,8
Триглицериды (доступная в продаже эмульсия)	600 мг/дл	6 840 мкмоль/л	0,28 мг/л	-3,6	2,32 мг/л	0,4

* Результаты исследования анализируемого вещества не следует корректировать на основании этой стандартной ошибки.

Невзаимодействующие вещества

Следующие вещества не мешают проведению анализа по методу INNOVANCE® D-Dimer в случае их присутствия в плазме в указанных концентрациях. Вызванные этими веществами неточности (стандартные ошибки) составляют менее 10 % при концентрациях D-димеров от 0,45 мг/л до 0,55 мг/л.

Вещество	Анализируемая концентрация	Единицы системы СИ
Ацетаминофен	20 мг/дл	1 324 мкмоль/л
Ацетилсалициловая кислота	60 мг/дл	3,33 ммоль/л
Амикацин	15 мг/дл	256 мкмоль/л
Ампициллин	5,3 мг/дл	152 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	5,0 мг/дл	284 мкмоль/л
Кофеин	6,0 мг/дл	308 мкмоль/л
Каптоприл	20 мг/дл	922 мкмоль/л
Карбамазепин	3,0 мг/дл	127 мкмоль/л
Хлорамфеникол	5,0 мг/дл	155 мкмоль/л
Хлордиазэпоксид	1,0 мг/дл	33,3 мкмоль/л
Хлорпромазин	0,2 мг/дл	6,3 мкмоль/л
Циметидин	2,0 мг/дл	79,2 мкмоль/л

Вещество	Анализируемая концентрация	Единицы системы СИ
Циклоспорин А	35 мг/дл	291 мкмоль/л
Далтепарин натрий (антифактор Ха)[24]	5 МЕ/мл	Н/П
Декстран 40	1 800 мг/дл	Н/П
Диазепам	0,5 мг/дл	18 мкмоль/л
Дигоксин	5 нг/мл	6,4 нмоль/л
Эритромицин	6,0 мг/дл	81,6 мкмоль/л
Этанол	400 мг/дл	86,8 ммоль/л
Этосуксимид	25 мг/дл	1 770 мкмоль/л
Фуросемид	6,0 мг/дл	181 мкмоль/л
Гентамицин	12 мг/дл	251 мкмоль/л
Гепарин, аммоний-[25]	3 Е/мл	Н/П
Гепарин, литий-[25]	3 Е/мл	Н/П
Гепарин, натрий-[25]	3 Е/мл	Н/П
Ибупрофен	50 мг/дл	2 425 мкмоль/л
Лидокаин	1,2 мг/дл	51,2 мкмоль/л
Лития хлорид	2,3 мг/дл	3,2 ммоль/л
Никотин	0,1 мг/дл	6,2 мкмоль/л
Пенициллин G[26]	25 Е/мл	Н/П
Пентобарбитал	8,0 мг/дл	354 мкмоль/л
Фенобарбитал	10 мг/дл	431 мкмоль/л
Фенитоин	5,0 мг/дл	198 мкмоль/л
Примидон	4,0 мг/дл	183 мкмоль/л
Пропоксифен	0,2 мг/дл	6,1 мкмоль/л
Пропранолол	0,5 мг/дл	19 мкмоль/л
Теофиллин	4,0 мг/дл	222 мкмоль/л
Вальпроевая кислота	50 мг/дл	3 472 мкмоль/л
Варфарин	11 мг/дл	357 мкмоль/л

Эндогенное мешающее влияние

Следующие вещества не мешают проведению анализа по методу INNOVANCE® D-Dimer в случае их присутствия в плазме в указанных концентрациях. Были проведены исследования, заключающиеся в добавлении мешающего вещества или в смешивании образцов с мешающими веществами в низких и высоких концентрациях. Выход составил 100 ± 10 %.

Вещество	Анализируемая концентрация	Единицы системы СИ
Креатинин	30 мг/дл	2 655 мкмоль/л
Альбумин	6 г/дл	60 г/л
Холестерол	315 мг/дл	8,1 ммоль/л

Вещество	Анализируемая концентрация	Единицы системы СИ
Ревматоидные факторы[27]	1 330 МЕ/мл	Н/П
Фибриноген	10 г/л	29,4 мкмоль/л
Мочевина	500 мг/дл	83,3 ммоль/л
Мочевая кислота	20 мг/дл	1,2 ммоль/л
Иммуноглобулин G (IgG)	5 г/дл	50 г/л

Выход

Выход смеси образцов с низким и высоким содержанием варьировался в диапазоне от 94 % до 105 %, средняя величина выхода составила 98 %.

Избыток антигена

Метод INNOVANCE® D-Dimer не подвержен эффекту сползания при высокой дозе до 500 мг/л D-димеров.

Предел обнаружения

Предел обнаружения (LoD — limit of detection) — это наиболее низкая концентрация, которую можно определить достоверным образом; для D-димеров он составляет 0,05 мг/л ФЭЕ. Он был определен в соответствии с рекомендациями, предоставленными в документе EP17-A[28] Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), а также с долями ложноположительных (α) менее 5 % и ложноотрицательных (β) менее 5 % результатов на основании 16 определений с 4 холостыми образцами и 4 образцами с низким уровнем. Предел контроля (LoB — limit of blank) — это самая высокая концентрация, которую возможно зафиксировать для контрольного образца; он составляет 0,02 мг/л ФЭЕ.

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

Примечание

Значения, приведенные как определенные рабочие характеристики, представляют собой типичные результаты. Их не следует считать спецификациями для INNOVANCE® D-Dimer.

Источники

1. Francis CW, Marder VJ. A molecular model of plasmic degradation of cross-linked fibrin. Sem Thromb Hemost 1982;8: 25-35.
2. Kraus M. Fibrin(ogen) degradation products, D-dimer. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 633-6.
3. Wells PS. The role of qualitative D-Dimer assays, clinical probability, and non invasive imaging tests for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Semin Vasc Med 2005; 5: 340-50.
4. Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thrombo-embolism. J Thromb Haemost 2003;1: 1888-96.
5. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001; 86:1327-30.
6. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. Curr Opin Hematol 2004;11:192-7.
7. Lowe GDO. Fibrin D-Dimer and cardiovascular risk. Semin Vasc Med 2005;5: 387-98.
8. Eichinger S. D-Dimer in pregnancy. Semin Vasc Med 2005;5: 375-8.
9. Dempfle CE. Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine. Dtsch Arztebl 2005;102: A 428-32.

10. Eichinger S, Hron G, Kollars M, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-Dimer. Clin Chem 2008; 54:2042-8.
11. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. Haematologica 2008June;93:900-7.
12. Khalafallah A, Morse M, Dennis A. Comparative study between D-Dimer levels using INNOVANCE® and D-Dimer Plus® in different stages of pregnancy with establishment of a reference range for Australian women. Poster presented at the XIXth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, Vienna, Austria, 2008.
13. Girelli D, Martinelli N, Castagna A, et al. Elevated D-dimer levels are associated with coronary artery disease and cardiovascular death in an angiographically-studied population. Poster presented at the XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, Boston, USA, 2009.
14. Holvoet P, Stassen JM, Hashimoto Y, et al. Binding properties of monoclonal antibodies against human fragment D-Dimer of cross-linked fibrin to human plasma clots in an in vivo model in rabbits. Thromb Haemost 1989;61: 307-3.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (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. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2008.
16. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16: 517-23.
17. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJR, et al. Rapid ELISA assay for plasma D-Dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism, A comparison with pulmonary angiography. Thromb Haemost 2000;84:156-9.
18. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-Dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 1993;70: 408-13.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP5-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2004.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP7-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2005.
21. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. Thromb Haemost 2000;83: 416-20.
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2003;349: 1227-35.
23. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC, et al. A comparative evaluation of ELISAs for D-Dimer and related fibrin(ogen) degradation products. Blood Coagul Fibrinolysis 1993;4: 537-49.
24. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay - European Pharmacopeia Biological Reference Preparation. Pharmeuropa Bio. 2004:59-76.
25. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2321 USP Heparin Sodium reference standard.
26. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2933 USP Penicillin G Potassium reference standard.

27. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, Krag P. International reference preparation of rheumatoid arthritis Serum. Bull Wld Hlth Org 1970; 42:311-8.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2004.

Определение символов

	Не использовать повторно	YYYY-MM-DD	Срок годности
LOT	Номер партии	REF	Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европе	Σ	Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность	IVD	Медицинское устройство для диагностики *In Vitro*
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
NON STERILE	Нестерильно	CE	Символ CE
CONTENTS	Содержание	→	Объем восстановленного раствора
LEVEL	Уровень		Беречь от солнечных лучей

Atellica, BCS, INNOVANCE и Stratus являются товарными знаками компании Siemens Healthcare Diagnostics.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

D-Dimer Plus является товарным знаком компании bioMérieux, Inc..

© 2009 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.

Все права защищены.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany

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