



SEELER & DR. FELLMETH

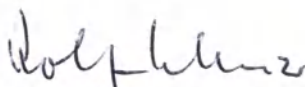
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem vorgelegten elektronischen Ausdruck wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 27. OKT. 2020



Rolf Glenz

Notarvertreter der Notarin

Claudia Seeler Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96)»

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

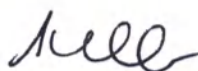
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: October 26, 2020



**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2020

cobas® HEV

Тест для выявления нуклеиновых кислот в системах cobas® 6800/8800 System

Для диагностики in vitro

cobas® HEV – 96	P/N: 07001045190
cobas® HEV Control Kit	P/N: 07001100190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Содержание

Назначение	4
Описание теста	4
Реагенты и материалы	7
Реагенты и контроли теста cobas® HEV	7
Реагенты cobas omni для пробоподготовки	10
Хранение реагентов и правила работы с ними	11
Необходимые дополнительные материалы	12
Необходимое оборудование и программное обеспечение	12
Меры предосторожности и правила работы с реагентами	13
Меры предосторожности	13
Обращение с реагентами	14
Надлежащая лабораторная практика	14
Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов	15
Образцы от живых доноров	15
Инструкция по работе с набором	18
Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (дополнительно) ...	18
Рекомендации по процедуре	18
Выполнение теста cobas® HEV	19
Результаты	20
Контроль качества и валидности результатов	20
Интерпретация результатов	21
Повторное тестирование индивидуальных образцов	21
Ограничения процедуры	21
Результаты неклинических испытаний теста	22
Основные характеристики набора - Образцы от живых доноров	22
Предел обнаружения (LoD)	22
Воспроизводимость	23
Верификация генотипов	24
Аналитическая специфичность	24
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества	26

07237294001-03RU

Doc Rev. 5.0

Корреляция	27
Системные нарушения	27
Дополнительная информация	28
Основные характеристики теста	28
Условные обозначения	29
Производитель и распространители	30
Товарные знаки и патенты	30
Авторское право	30
Литература	31
Редакция документа	34

Назначение

Тест **cobas® HEV** для систем **cobas® 6800 System** и **cobas® 8800 System** является качественным *in vitro* тестом, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для прямого обнаружения РНК вируса гепатита E (ВГЕ) (генотипы 1–4) в образцах человеческой плазмы.

Данный тест предназначен для скрининга РНК ВГЕ в образцах плазмы, полученных от индивидуальных доноров, включая доноров цельной крови, компонентов крови (эритроцитов, тромбоцитов, плазмы), а также других живых доноров. Скрининг образцов плазмы от всех доноров можно проводить на индивидуальных образцах. Для донаций цельной крови и компонентов крови образцы плазмы можно тестировать индивидуально или в пулах, составленных из аликвот индивидуальных образцов.

Данный тест не предназначен для тестирования образцов пуповинной крови.

Данный тест не предназначен для помощи при диагностике ВГЕ-инфекции.

Описание теста

Введение: скрининг крови на гемотрансмиссивные инфекции

Вirus гепатита E (ВГЕ) — это небольшой безоболочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду *Hepevirus* (семейство *Hepeviridae*) и являющийся широко распространенным патогеном человека. Вирусная частица имеет икосаэдрическую форму и содержит внутри одноцепочечную геномную РНК с отрицательной полярности длиной 7,2 кб². Четыре основных генотипа ВГЕ, относящихся к одному ротипу, были выявлены у людей, а также у таких животных, как домашние свиньи, дикие кабаны, олени и грызуны^{1, 3, 4}.

Средством молекулярной характеристики штаммов ВГЕ, циркулирующих среди людей и животных, были выделены четыре основных генотипа вируса¹. Генотип 1, распространенный преимущественно в Азии, и генотип 2, встречающийся в Африке и Мексике, инфицируют только человека и передаются через контаминированную воду в развивающихся странах^{1, 5}. Генотипы 3 и 4 инфицируют человека, свиней и другие виды млекопитающих и вызывают спорадические случаи автохтонной ВГЕ-инфекции как в развивающихся, так и в развитых странах⁶. Генотип 3 является единственным генотипом, вызывающим автохтонную инфекцию в США⁷, с ним же связано и большинство случаев инфицирования в Европе, Новой Зеландии и Северной Америке^{1, 8–12}. Генотипы 3 и 4 встречаются в Японии¹. В Китае распространены генотипы ВГЕ 1, 3 и 4¹. В Китае, Франции, Великобритании и Японии острый гепатит E регистрируется чаще, чем гепатит A¹.

Основным механизмом передачи ВГЕ является фекально-оральный через контаминированную питьевую воду¹, хотя зафиксирована передача вируса при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины, требухи, моллюсков, а также в результате контакта с инфицированными свиньями и другими дикими и домашними животными^{7, 13}. Полный спектр резервуаров ВГЕ в настоящее время не установлен¹.

Инфицирование ВГЕ обычно приводит к умеренному или клинически невыраженному самоограничивающемуся заболеванию длительностью от 4 до 6 недель^{1, 8–11, 17, 18}. Симптомы схожи с наблюдающимися при других вирусных гепатитах, особенно при гепатите A, и включают слабость, усталость, потерю аппетита, повышение температуры, тошноту, рвоту, анорексию и абдоминальные боли¹. У пациентов часто наблюдаются повышение уровня аланиновой трансаминазы (~1500 МЕ/л) и желтуха. В некоторых случаях ВГЕ-инфекция может протекать более тяжело и приводить к fulminantной печеночной недостаточности. Особенно это относится к беременным женщинам, среди которых летальность может составлять от 10 до 25 %, к новорожденным и детям до 2 лет, а также к пациентам с сопутствующими заболеваниями печени (например, циррозом) и к иммунокомпрометированным пациентам^{1, 19–23}. Ежегодно в мире регистрируется более 3 миллионов случаев острого гепатита E и около

70 000 с
до 4,0 %
зафикси
предше

ВГЕ 3 с
В этой г
из котор
сыворот
транспл
получае
генотип

ВГЕ-инс
Гийена
энцефа
ферати
описан
установ
реципи
иммуно

Обосно

Как и др
продукт
серопоз
Бессим
вируса
недавн
образц
инфекц
инфекц
Исслед
образц
IgM и O
показат

Принци

Тест с
cobas®
ВГЕ и с
донаци

7294001-03RU

Rev. 5.0

0723729

Doc Rev

70 000 случаев ассоциированной с ним гибели ²⁴. Средние показатели смертности варьируются от 0,2% до 4,0 % ^{1, 25}. Большинство смертей, ассоциированных с инфицированием ВГЕ генотипа 3 (ВГЕ 3), зафиксировано в результате острого или подострого поражения печени у пациентов с предшествующим заболеванием печени, например алкогольной природы ^{1, 22, 25, 27}.

ВГЕ 3 способен вызывать хроническую инфекцию, в том числе у иммунокомпрометированных лиц. В этой группе пациентов до 60 % случаев заражения приводят к хронизации инфекции, в 10 % случаев из которых развивается цирроз ¹. Хроническая инфекция определяется как персистенция РНК ВГЕ в сыворотке или стуле более 6 месяцев ¹. Чаще всего хроническая инфекция наблюдается у реципиентов трансплантации солидных органов, но описаны случаи у пациентов с гематологическими нарушениями получающих гемотрансфузии и проходящих химиотерапию, а также у лиц с ВИЧ-инфекцией ²⁸⁻³⁴. Для генотипов ВГЕ 1 и ВГЕ 2 хроническая инфекция не описана ¹.

ВГЕ-инфекция может быть также ассоциирована с неврологическими проявлениями, включая синдром Гийена — Барре, паралич Белла, острый поперечный миелит, острый менингоэнцефалит, атаксию и энцефалит; неврологические симптомы обычно исчезают после элиминации вируса ¹. Мембранопротективный и мембранный гломерулонефрит, острый панкреатит и тяжелая тромбоцитопения также описаны при острой ВГЕ-инфекции, хотя патогенез и этиологическая связь с инфекцией не установлены ¹. Показано, что рибавирин эффективен для терапии тяжелой острой инфекции ВГЕ 3, и реципиентам трансплантации с хронической ВГЕ-инфекцией обычно назначают снижение иммуносупрессии (особенно препараты, подавляющие Т-клетки), интерферон-α и рибавирин ¹.

Обоснование тестирования нуклеиновых кислот (NAT)

Как и другие вызывающие гепатит вирусы, ВГЕ может передаваться при переливании крови или ее продуктов. Случаи посттрансфузионного гепатита Е описаны во многих странах ^{1, 34-39}. Частота серопозитивности по ВГЕ среди доноров крови в мире варьируется в пределах 0,4 % — 20,6 % ⁴⁰⁻⁴⁵. Бессимптомное течение ВГЕ-инфекции случается часто, и вследствие широкой распространенности вируса многие доноры крови могут быть инфицированы и передать вирус реципиентам. Например, недавно проведенное исследование среди британских доноров крови показало, что 11 % донорских образцов сыворотки крови были реактивными по анти-ВГЕ IgG, что указывает на перенесенную инфекцию, а 0,7 % образцов были реактивными по анти-ВГЕ IgM, что свидетельствует об острой инфекции ⁴⁶. Кроме того, 0,7 % минипулов плазмы английских доноров содержали РНК ВГЕ ⁴⁷. Исследование, проведенное среди китайских доноров крови, показало схожие результаты: 32,6 % образцов сыворотки крови доноров были реактивными по IgG, 0,94 % образцов были реактивными по IgM и 0,07 % донаций содержали ВГЕ ⁴⁸. Глобальный анализ пулов плазмы для фракционирования показал, что 10 % пулов оказались положительными по РНК ВГЕ ^{44, 49}.

Принципы теста

Тест cobas® HEV является качественным ПЦР-тестом для детекции РНК ВГЕ, выполняемым в системе cobas® 6800 System или cobas® 8800 System. Тест cobas® HEV позволяет одновременно выявлять РНК ВГЕ и осуществлять внутренний контроль в одной постановке в инфицированной индивидуальной донации или пуле образцов плазмы из индивидуальных донаций.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas® HEV** основан на методе ПЦР в реальном времени с полностью автоматизированной пробоподготовкой (выделением и очисткой нуклеиновых кислот) с последующей ПЦР-амплификацией и детекцией. Системы **cobas® 6800/8800 Systems** состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется программой **cobas® 6800/8800**, которая выдает результаты всех тестов как нереактивные, реактивные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, распечатать в виде отчета либо отправить в лабораторную информационную систему (ЛИС) или другую систему управления результатами.

Образцы можно тестировать индивидуально или в пулах, состоящих из нескольких образцов. Приборы **cobas p 680** или приложение **cobas® Synergy** с прибором **Hamilton MICROLAB® STAR IVD (cobas® Synergy Core)** могут применяться на преаналитическом этапе для пулирования образцов.

Нуклеиновые кислоты образца и вносимых в образец молекул защищенной РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (ВК) (используемого для контроля процесса пробоподготовки и амплификации/детекции) выделяются одновременно. Также в тесте используются два контроля: положительный и отрицательный. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклянных частиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР (такие как гемоглобин), удаляются на последующих этапах отмывки, а очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклянных частиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновых кислот-мишеней из донорского образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, специфичных к вирусу, подобранных к высококонсервативным участкам вирусной нуклеиновой кислоты. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и амплификации. В состав мастермикса вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP) входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP), который встраивается во вновь синтезируемую цепь ДНК (ампликон) ⁵⁰⁻⁵². Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом **AmpErase** [урацил-N-гликозилаза], входящим в состав мастермикса для ПЦР, при нагревании на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не разрушаются, поскольку фермент **AmpErase** инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas® HEV** содержит зонды для детекции, специфичные к последовательностям ВГЕ и ВК. Каждый зонд, специфичный для ВГЕ и ВК, мечен одним из двух флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет второй краситель, который является гасителем. Сигналы от двух репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней ВГЕ и ВК ^{53, 54}. Флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время этапа амплификации ПЦР зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'-3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, к прекращению флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Поскольку сигналы от двух специфичных репортерных красителей измеряются при разных длинах волн, происходит одновременная детекция и дифференциация амплифицированных мишеней ВГЕ и ВК.

Pe

Pea

Все
до Т

Табл.

Тест
Хран
Кассе
КомпРаст
(PAS)Внут
(IC)Буфе
(EB)Маст
(MMX)HEV
реаре
(HEV)

37294001-03RU

: Rev. 5.0

072372

Doc Re

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HEV

Все неоткрытые емкости с реагентами и контролями должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 Тест cobas® HEV

Тест cobas® HEV

Хранить при 2–8 °C

Кассета на 96 тестов (P/N 07001045190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 96 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеиназа EUN210: паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: содержит субтилизин, может вызывать аллергическую реакцию.	13 мл
Внутренний контроль (IC)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % защищенная РНК (Amplified RNA) внутреннего контроля (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,002 % поли гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	13 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	13 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	5,5 мл
HEV мастермикс реагент 2 (HEV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, Tween 20, ЭДТА, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВГЕ и внутреннего контроля, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВГЕ, < 0,01 % меченый флуоресцентным красителем зонд для внутреннего контроля, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,01 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	6 мл

Табл. 2 Набор контролей cobas® HEV Control Kit

Набор контролей cobas® HEV Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 07001100190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Положительный контроль HEV (HEV (+) C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГЕ в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР. 0,1 % консервант ProClin® 300	16 мл (16 x 1 мл)	  Внимание H317: при контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: использовать защитные перчатки. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

17237294001-03RU

Doc Rev. 5.0

Табл. 3 Набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit

~~Набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit~~Хранить при 2–8 °C
(P/N 0700222019)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300	16 мл (16 x 1 мл)	  Внимание H317: при контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: использовать защитные перчатки. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas omni для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклянные частицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат, 5 % (м/о) полидоканол, 2 % (м/о) дитиотрейтол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	  Опасно H302: вредно при проглатывании. H318: при попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H412: вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUN032: при контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P301 + P312: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к специалисту/терапевту при плохом самочувствии. P264: после работы тщательно вымыть руки. P270: не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта. P273: не допускать попадания в окружающую среду. P280: использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица. P305 + P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. P310: немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту. P330: прополоскать рот.
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (SH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат	4,2 л	Неприменимо

Дополнительные реагенты не входят в набор **cobas® HEV**. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).
Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

7294001-03RU

Rev. 5.0

Хра

Усл

Код
тем

Табл

Реаг

coba

Набо

Набо

Лизи

Реаг

Дилс

Пром

Код
тем
реаг
авто
свед
6800

Табл.

Реаг

coba

Набо
Contr

Набо
контр
Negat

Лизир
coba

Peare
Reage

Дилуэ
coba

Пром
coba

* Врем

07237

Doc R

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5 и Табл. 6.

Когда реагенты не загружены в системы **cobas® 6800/8800 System**, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HEV – 96	2–8 °C
Набор контролей cobas® HEV Control Kit	2–8 °C
Набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
Реагент cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Когда реагенты загружены в системы **cobas® 6800/8800 System**, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas® 6800/8800 System**.

Табл. 6 Требования систем **cobas® 6800/8800 System** к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HEV – 96	Не истек	30 дней после первого использования	Максимум 10 постановок	Максимум 8 часов
Набор контролей cobas® HEV Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 10 часов
Набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 10 часов
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
Реагент cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas® 6800/8800 System**.

07237294001-03RU

Doc Rev. 5.0

1

Необходимые дополнительные материалы

Табл. 7 Реагенты и расходные материалы для работы с системами cobas® 6800/8800 System

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов cobas omni	05534917001
Планшет для амплификации cobas omni	05534941001
Наконечники cobas omni	05534925001
Контейнер для жидких отходов cobas omni	07094388001
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent	06997538190
Реагент cobas omni MGP Reagent	06997546190
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent	06997511190
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов	07435967001
Контейнер для твердых отходов	07094361001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программа cobas® 6800/8800 и аналитический пакет cobas® HEV должны быть установлены на прибор(ы). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой. По необходимости должно быть установлено приложение cobas® Synergy.

Табл. 8 Приборы

Системы cobas® 6800/8800 System	P/N
Система cobas® 6800 System (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система cobas® 6800 System (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система cobas® 8800 System	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001
Блок автоматизированного распыливания и пулирования	P/N
Выбор cobas p 680	06570577001
Паратный ключ приложения cobas® Synergy (необязательно)	07788339001
Выбор Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в руководствах пользователя систем cobas® 6800/8800 System и прибора cobas p 680 или в поддержке пользователя приложения cobas® Synergy.

Замечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и подставок для штативов, подходящих приборам.

37294001-03RU

Rev. 5.0

Mei

Mer

Как и
являе
чувст
кацио

072372

Doc Re

Меры предосторожности и правила работы с реагентами

Меры предосторожности

Как и при выполнении любой процедуры, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4 ^{38, 39}. Данную процедуру может выполнять только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом cobas® HEV, системами cobas® 6800/8800 System и (дополнительно) прибором cobas p 680 или прибором Hamilton MICROLAB® STAR IVD с приложением cobas® Synergy Core.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей организации.
- Набор контролей cobas® HEV Control Kit и набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, HBsAg и антителам к HBc. Тестирование нормальной человеческой плазмы методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВГЕ, РНК ВИЧ-1 (групп М и О), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Не замораживайте цельную кровь.
- Рекомендуется использовать стерильные одноразовые дозаторы и свободные от нуклеаз наконечники. Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены из-за перекрестной контаминации и отсутствия адекватного контроля образцов на этапах пробоподготовки.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения неполного элюирования образцов контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилуэнт, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протечки не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni Lysis Reagent** содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Реагенты наборов **cobas® HEV**, реагент **cobas omni MGP Reagent** и дилуэнт для образцов **cobas omni Specimen Diluent** содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов залейте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni Lysis Reagent**, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте с любыми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминации меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas® HEV** и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии реагентов или образцов в приборе **cobas® 6800/8800** проведите очистку и дезинфекцию поверхности приборов в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**.

Сбо

Обра

•
СР
при
цеи
•

Пом
отд
доп

Рис. 1

Температура, °C

и

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.

Храните все донорские образцы при указанной температуре.

Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

Образцы от живых доноров

- Для работы с тестом **cobas® HEV** можно использовать плазму, собранную с К2- и К3- ЭДТА, CPD, CPDA1, CP2D или 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок/мешков для сбора образцов по работе с образцами и их центрифугированию.
- Кровь, собранная в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, может храниться до 12 дней при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °С образцы могут храниться до 72 часов при температуре до 25 °С и при температуре до 30 °С в течение 24 часов (в пределах этих 72 часов).

Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °С. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ -18 °С с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 1.

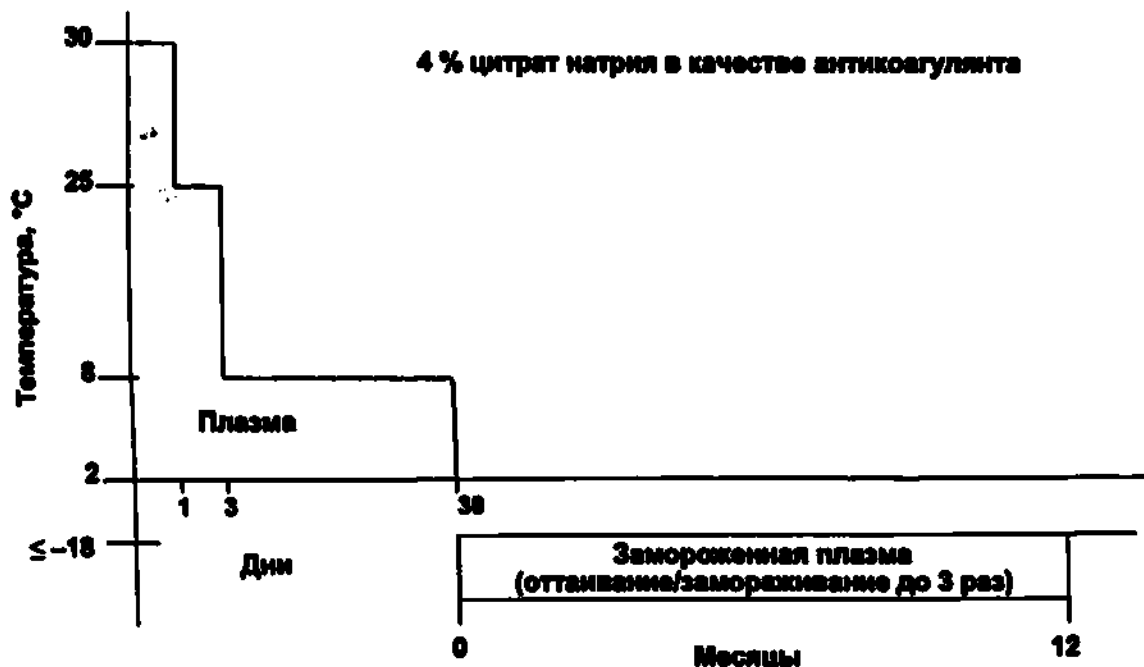
Рис. 1 Условия хранения образцов с антикоагулянтом ЭДТА



- Плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 30 дней при температуре 2–8 °C.
 - при хранении при температуре выше 8 °C образцы могут храниться до 72 часов при температуре до 25 °C и при температуре до 30 °C в течение 24 часов (в пределах эти 72 часов).

Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ -18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 3.

Рис. 3 Условия хранения образцов с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта



- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в данной стране, и (или) международными правилами.

Инструкция по работе с набором

Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (дополнительно)

Прибор **cobas p 680** или приложение **cobas® Synergy Core** можно использовать как дополнительные компоненты систем **cobas® 6800/8800 System** для автоматизированного раскапывания и пулирования аликвот нескольких первичных образцов в один пулированный образец.

Более подробные сведения приведены в руководстве пользователя прибора **cobas p 680** и в поддержке пользователя приложения **cobas® Synergy**.

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas® HEV**, набор контролей **cobas® HEV Control Kit**, набор отрицательных контролей **cobas® NHP Negative Control Kit** и реагенты **cobas omni** после истечения их сроков годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**.

Вы

Под
6800
полн
соот

Рис.

1

2

3

4

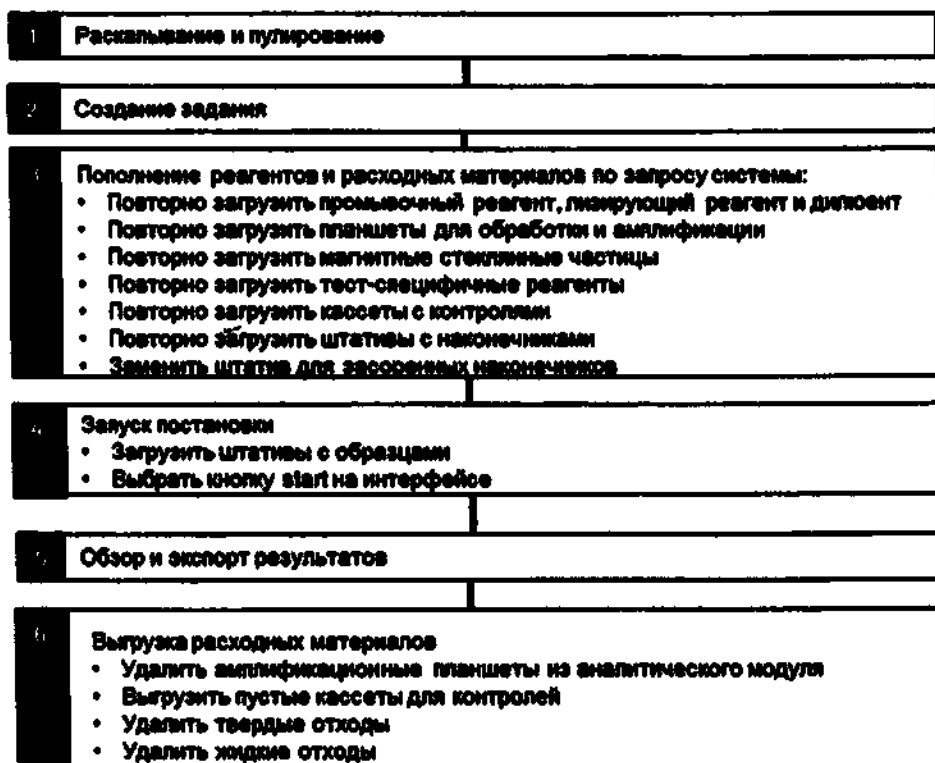
5

6

Выполнение теста cobas® HEV

Подробное описание процедуры теста приведено в руководстве пользователя систем cobas® 6800/6800 System. Подробное описание дополнительных процедур пулирования см. в руководстве пользователя прибора cobas p 680 или в поддержке пользователя приложения cobas® Synergy соответственно. На Рис. 4 ниже приведена схема постановки теста.

Рис. 4 Процедура теста cobas® HEV



Результаты

Системы **cobas® 6800/8800 System** автоматически выявляют РНК ВГЕ в образцах и контролях.

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный контроль [(-) C] и один положительный контроль [HEV (+) C] присутствуют в каждой постановке.
- В программе **cobas® 6800/8800** или отчете проверьте наличие сигнальных сообщений и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка валидна, если ни для одного из контролей нет сигнальных сообщений.

Результаты автоматически инвалидируются программой **cobas® 6800/8800**, если отрицательный или положительный контроли невалидны.

Сигнальные сообщения для контролей

табл. 9 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
(-) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (-) C.
Положительный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
HEV (+) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для HEV (+) C.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

Инте

Для ва
cobas®

Для ка
результ
програ
интерп

Табл. 1

Результ

HEV No

HEV Re

Invalid

Пов

Для п

Орг

Интерпретация результатов

Для валидной постановки проверьте наличие сигнальных сообщений для каждого образца в программе cobas® 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для индивидуальных донорских образцов в зависимости от сигнальных сообщений, соответствующих образцам;
- результаты образцов валидны только в том случае, если соответствующие положительные и отрицательный контроли данной постановки валидны.

Для каждого образца одновременно измеряются два параметра: ВГЕ и внутренний контроль. Конечные результаты теста cobas® HEV для каждого образца выдаются программой. Помимо общего результата, программа cobas® 6800/8800 выдает отдельные результаты мишеней, которые необходимо интерпретировать указанным ниже образом.

Табл. 10 Интерпретация отдельных результатов мишеней

Результат мишени	Интерпретация
HEV Non-Reactive	Сигнал мишени ВГЕ отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HEV Reactive	Сигнал мишени ВГЕ обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
Invalid	Сигнал мишени и внутреннего контроля не обнаружен.

Повторное тестирование индивидуальных образцов

Для пробирок с образцами, в которых получен результат Invalid, требуется повторное тестирование.

Ограничения процедуры

- Тест cobas® HEV валидирован только для работы с набором контролей cobas® HEV Control Kit, набором отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit, реагентом cobas omni MGP Reagent, лизирующим реагентом cobas omni Lysis Reagent, дилуэнтном для образцов cobas omni Specimen Diluent и промывочным реагентом cobas omni Wash Reagent в системах cobas® 6800/8800 System.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Не используйте для данного теста гепаринизированную плазму, так как гепарин может ингибировать ПЦР.
- Детекция РНК ВГЕ зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, методов сбора, хранения и анализа образцов, факторов пациента (например, возраст, наличие симптомов) и (или) стадии инфекции, а также объема пула.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста cobas® HEV, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и приводить к получению ложноотрицательного результата.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их организации.

Результаты неклинических испытаний теста

Основные характеристики набора - Образцы от живых доноров

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения (LoD) теста **cobas® HEV** при детекции РНК ВГЕ определяли с помощью Международного стандарта ВОЗ для ВГЕ (код PEI 6329/10).

Для международного стандарта ВОЗ готовили 3 независимых серии разведений вирусного стандарта нормальной вирус-негативной (по ВГЕ) человеческой плазме с ЭДТА. Каждую серию разведений тестировали с 3 разными лотами реагентов **cobas® HEV** примерно в 63 повторях для лота, всего около 89 повторов для каждой концентрации. LoD для вируса ВГЕ определяли методом 95 % (Табл. 11) и 50 % (Табл. 12) PROBIT-анализа данных, объединенных для серий разведений и лотов реагентов, а также определяли нижний и верхний пределы 95%-го доверительного интервала. Показатели частоты реактивности при определении LoD для ВГЕ приведены в Табл. 13.

Табл. 11 Результаты 95 % PROBIT-анализа LoD для данных, полученных с вирусным стандартом в плазме с ЭДТА

Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГЕ	МЕ/мл	18,6	15,9	22,6

Табл. 12 Результаты 50 % PROBIT-анализа LoD для данных, полученных с вирусным стандартом в плазме с ЭДТА

Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГЕ	МЕ/мл	3,9	3,4	4,3

Табл. 13 Частота выявления ВГЕ в плазме с ЭДТА

Концентрация РНК ВГЕ (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
40	187	187	100,0 %	98,4 %
20	179	188	95,2 %	91,8 %
10	165	189	87,3 %	82,6 %
6	113	187	60,4 %	54,2 %
2	52	189	27,5 %	22,2 %

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas® HEV** в системах **cobas® 6800/8800 System** определяли с помощью Международного стандарта ВОЗ для ВГЕ (код PEI 6329/10). В данном исследовании тестировали 3 панели ВГЕ в концентрациях, равных примерно 0,5 x, 1 x и 2 x LoD теста **cobas® HEV**. Тестирование выполняли при следующих переменных факторах:

- вариабельность между днями на протяжении 3 дней;
- вариабельность между лотами для 3 разных лотов набора реагентов теста **cobas® HEV**;
- вариабельность между приборами для 3 разных систем **cobas® 8800 System**.

Примерно 21 повтор был протестирован для каждой из 3 панелей, всего 63 повтора для каждого лота набора реагентов. Воспроизводимость для всех валидных данных оценивали методом расчета процента реактивных результатов теста для каждой концентрации для всех переменных факторов.

Пределы двустороннего 95%-го доверительного интервала рассчитывали для каждой частоты обнаружения каждой из трех концентраций ВГЕ, тестируемых на протяжении 3 дней с 3 лотами набора реагентов на 3 системах **cobas® 8800 System**. Было продемонстрировано, что результаты теста **cobas® HEV** воспроизводимы в течение нескольких дней с несколькими лотами набора реагентов на нескольких приборах. Результаты вариабельности между лотами набора реагентов приведены в Табл. 14.

Табл. 14 Воспроизводимость между лотами набора реагентов **cobas® HEV**

Аналит	Концентрация	Номер лота реагента	% реактивных (реактивные/ валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГЕ	2 x LoD	1	100,0 % (61/61)	94,1 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	88,9 % (56/63)	78,4 %	95,4 %
		2	96,8 % (60/62)	88,8 %	99,6 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 x LoD	1	82,5 % (52/63)	70,9 %	90,9 %
		2	95,2 % (60/63)	86,7 %	99,0 %
		3	84,1 % (53/63)	72,7 %	92,1 %

Верификация генотипов

Способность теста **cobas® HEV** выявлять 4 генотипа ВГЕ определяли методом тестирования 16 индивидуальных клинических образцов и 7 культуральных изолятов ВГЕ с известным генотипом. образцы были количественно охарактеризованы относительно стандарта ВОЗ ВГЕ. Все 16 клинических образцов тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГЕ) человеческой плазмы с ЭДТА до концентрации 5 x LoD в тесте **cobas® HEV**, из них 10 образцов также тестировали неразведенными. Все 7 культуральных изолятов тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГЕ) человеческой плазмы с ЭДТА до концентрации 5 x LoD в тесте **cobas® HEV**. Все клинические образцы и культуральные изоляты дали положительный результат при тестировании неразведенных образцов и (или) в разведении до 5 x LoD (Табл. 15).

Табл. 15 Клинические образцы и культуральные изоляты ВГЕ

Генотип	Клинические образцы		Культуральные изоляты
	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) неразведенные	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 5 x LoD	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 5 x LoD
1	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (3/3)
2	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
3	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)	Не исследовался *
4	Не исследовался *	100,0 % (6/6)	100,0 % (3/3)

* Недостаточный объем для тестирования в неразведенном/разведенном виде

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas® HEV** определяли методом оценки перекрестной реактивности при тестировании 28 микроорганизмов в концентрации 10^6 частиц, копий или БОЕ/мл, включая 21 вирусный изолят, 6 бактериальных штаммов и 1 изолят дрожжей (Табл. 16). Микроорганизмы вводили в нормальную вирус-негативную человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в отсутствие и в присутствии ВГЕ, внесенного в концентрации примерно 3 x LoD теста **cobas® HEV**. Тестируемые микроорганизмы не вызвали перекрестную реактивность и не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas® HEV**.

Табл. 16 Микроорганизмы, тестируемые для определения аналитической специфичности

Вирусы	Флавивирус	Бактерии	Грибы
Аденовирус типа 5	Вирус Западного Нила	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Цитомегаловирус	Вирус Денге типа 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус Усугу	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Вирус простого герпеса, тип 1		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Вирус простого герпеса, тип 2		<i>Streptococcus viridans</i>	
Вирус гепатита А		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Вирус гепатита В			
Вирус гепатита С			
Вирус гепатита G			
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1 группы М)			
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-2)			
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I			
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II			
Вирус герпеса человека 6			
Вирус гриппа А			
Парвовирус В19			
Вирус чикунгунья			
Вирус варицелла зостер			

Образцы плазмы, полученные от пациентов с клинически подтвержденными заболеваниями (Табл. 17), тестировали в отсутствие или в присутствии ВГЕ, внесенного в концентрации примерно 3 x LoD теста **cobas® HEV**. Данные заболевания не вызывали перекрестную реактивность и не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas® HEV**.

Табл. 17 Образцы от пациентов с клинически подтвержденным заболеванием, тестируемые для определения аналитической специфичности

Заболевание		
Аденовирус типа 5	Вирус гепатита В	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I
Цитомегаловирус	Вирус гепатита С	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II
Вирус Денге	Вирус простого герпеса, тип 1	Парвовирус В19
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус простого герпеса, тип 2	Вирус Западного Нила
Вирус гепатита А	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1)	

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Эндогенные интерферирующие вещества

Образцы плазмы с аномально повышенными уровнями триглицеридов (до 33,2 г/л), гемоглобина (до 4,7 г/л), непрямого билирубина (до 0,28 г/л), альбумина (до 60 г/л) и человеческой ДНК (до 0,004 г/л) тестировали в отсутствие и в присутствии ВГЕ, внесенного в концентрации примерно 3 x LoD теста **cobas® HEV**. Образцы, содержащие данные эндогенные вещества, не оказывали интерферирующего влияния при определении чувствительности или специфичности теста **cobas® HEV**.

Экзогенные интерферирующие вещества

Образцы нормальной вирус-негативной (по ВГЕ) человеческой плазмы с ЭДТА, содержащие лекарственные препараты в повышенных концентрациях (Табл. 18), тестировали в отсутствие и в присутствии ВГЕ, внесенного в концентрации 3 x LoD теста **cobas® HEV**. Данные экзогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния при определении чувствительности или специфичности теста **cobas® HEV**.

Табл. 18 Клинические образцы, тестируемые с лекарственными препаратами

Название исследуемого лекарственного препарата	Концентрация
Ацетаминофен	1324 мкмоль/л
Ацетилсалициловая кислота	3620 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	342 мкмоль/л
Аторвастатин	600 мкг-экв./л
Флуоксетин	11,2 мкмоль/л
Ибупрофен	2425 мкмоль/л
Лоратадин	0,78 мкмоль/л
Надолол	3,88 мкмоль/л
Напроксен	2170 мкмоль/л
Пароксетин	3,04 мкмоль/л
Фенилэфрин HCL	491 мкмоль/л
Сертралин	1,96 мкмоль/л

Корреляция

Сравнительные испытания теста cobas® HEV и теста Realstar HEV RT-PCR Kit 1.0

Сравнительные испытания тестов cobas® HEV и Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics) проводили методом тестирования 100 индивидуальных образцов плазмы, положительных по ВГЕ при NAT-тестировании. 100 положительных образцов тестировали неразведенными, 67 положительных образцов тестировали в разведении 1:6. Также в обоих тестах анализировали 100 негативных по ВГЕ образцов плазмы.

При тестировании серонегативных образцов специфичность составила 100 %, в обоих тестах были получены 100 нереактивных результата для 100 образцов.

При тестировании положительных образцов оба метода продемонстрировали согласованность результатов, подтвержденную тестом Мак-Немара. Таким образом, тесты cobas® HEV и Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 являются эквивалентными (Табл. 19).

Табл. 19 Корреляция при тестировании положительных образцов (неразведенных)

Методы		Результат выявления ВГЕ	
Тест Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0	cobas® HEV	Неразведенные	В разведении 1:6
Не реактивный	Не реактивный	0	3
Реактивный	Не реактивный	0	3
Не реактивный	Реактивный	1	9
Реактивный	Реактивный	99	52
Всего		100	67
Тест Мак-Немара, значение p (двусторонний, $\alpha = 0,05$)		1,00	0,09

Системные нарушения

Частоту системной ошибки для теста cobas® HEV определяли при тестировании в 100 повторях образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВГЕ. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно $3 \times \text{LoD}$ в пулах по одному образцу (неразведенными). Тестирование проводили в системе cobas® 8800 System с прибором cobas p 680 (раскапывание и пулирование).

Полученные результаты показали, что все повторы дали положительный результат по ВГЕ, при этом частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 3,62 % [0 %: 3,62 %].

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма
Необходимый объем образца	1000 мкл
Обрабатываемый объем образца	850 мкл
Продолжительность тестирования	Результаты доступны менее чем через 3,5 часа после загрузки образца в систему.

Усл
Прив
комп
Табл.

'237294001-03RU

с Rev. 5.0

28

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 20 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche



Вспомогательное программное обеспечение



Средство медицинского назначения для диагностики *in vitro*



Авторизованный представитель в Европейском сообществе



Нижний предел заданного диапазона



Список штрихкодов



Производитель



Номер лота



Хранить в темноте



Биологическая опасность



Рассчитано на <n> тестов



Номер по каталогу



Температурный диапазон



Обратитесь к инструкции



Файл с описанием теста



Состав набора



Верхний предел заданного диапазона



Распространитель



Использовать до



Только для испытаний IVD



Глобальный номер товара



Данный продукт соответствует требованиям Европейской Директивы 98/79 ЕС для средств медицинского назначения для диагностики *in vitro*.

Телефон службы технической поддержки в США: 1-800-526-1247

Производитель и распространители

Табл. 21 Производитель и распространители

Произведено в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com



Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguare, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Литер

1. Kan
2. Ahn
3. Mer
viru
4. Yug
Res
5. Bal
trar
6. Dal
Infe
7. Me
Re
hty
8. Me
ne
9. Da
his
the
10. W
Ge
11. Da
20
12. Ts
ac
13. Ti
In
14. C
h
15. N
u
16. T
b
17. C
c
18. M
i
19. I
i
20. I

Сварные знаки и патенты

1. <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Зторское право

Roche Molecular Systems, Inc., 2018.



94001-03RU

v. 5.0

0723
Doc

Литература

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-2488.
2. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res*. 2011;161:47-58.
3. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:9860-9865.
4. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne, and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4507-4533.
5. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23-31.
6. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:698-709.
7. Meng XJ. Hepatitis E as a zoonotic disease in the United States. Oral presentation by X.J. Meng at the NII Research Workshop: Hepatitis E in the United States, Bethesda, Maryland. March 2012;7-8. <http://www3.niddk.nih.gov/fund/other/HepE2012/HepatitisE2012ProgramBook.pdf>
8. Mansuy JM, Péron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*. 2004;74:419-424.
9. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:784-790.
10. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732-1741.
11. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, et al. Hepatitis E in New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1236-1240.
12. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, Venczel LV, Ginsberg MM, Vugia DJ. Acute hepatitis E infection acquired in California. *Clin Infect Dis*. 2000;30:618-619.
13. Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:24-32.
14. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202:825-834.
15. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishoro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003;188:944.
16. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishoro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-373.
17. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol*. 2007;79:734-742.
18. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S, et al. Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol* 2005;76:526-533.
19. Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:1133-1148.
20. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int*. 2008;28:1190-1199.

07237294001-03RU

Doc Rev. 5.0

21. Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:676-682.
22. Péron JM, Beureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat*. 2007;14:298-303.
23. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:134-138.
24. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55:988-997.
25. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis E. http://www.who.int/scr/disease/hepatitis/Hepatitis_E_who_cds_crdc2001_12.pdf (reviewed 13 Feb 2014).
26. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1200-1205.
27. Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007;369:1260.
28. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358:811-817.
29. Gérolami R, Moal V, Colson P, et al. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant patient. *N Engl J Med*. 2008;358:859-860.
30. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2008;14:547-553.
31. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140:1481-1489.
32. Colson P, Kaba M, Moreau J, et al. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol*. 2009;45:269-271.
33. Péron JM, Mansuy JM, Récher C, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1223-1224.
34. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res*. 2007;37:113-120.
35. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion*. 2004;44:934-940.
36. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol*. 2004;74:563-572.
37. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a "nonhyperendemic" country. *Transfus Med*. 2006;16:79-83.
38. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:648-649.
39. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:778-784.
40. Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, Timmerman RJ, Chau K, van der Pal HJ. Hepatitis E in The Netherlands: imported and endemic. *Lancet*. 1993;341:826.

I7294001-03RU

Rev. 5.0

32

41. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1026-1031.
42. Boutrouille A, Bakali-Kassimi L, Cruci re C, et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2009-2010.
43. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, André C, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One*. 2011;6:e21150.
44. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, et al. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2708-2713.
45. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang*. 2010;99:307-313.
46. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang*. 2011;100:340-342.
47. Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KJ, Kitchen A, Tedder RS. Detection of hepatitis E virus RNA in plasma minipools from blood donors in England. *Vox Sang*. 2012;102:272.
48. Guo QS, Yan Q, Xiong JH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol*. 2010;48:317-318.
49. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nubling CM; HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1234-1239.
50. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-128.
51. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-493.
52. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-878.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
54. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real-time quantitative PCR. *Genome Res* 1996;986-994.
55. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 5.0 01/2018	Обновлены каталожные номера продуктов (P/N) прибора cobas p 680 и приложения cobas® Synergy в Табл. 8. В раздел Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов добавлен Рис. 3. Раздел Результаты неклинических испытаний теста обновлен дополнительными данными об определении LoD. Добавлен адрес веб-сайта компании Roche www.roche.com. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Р
4)1
1

Дополнение к инструкции по применению на медицинское изделие

Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96)

1. Наименование медицинского изделия для диагностики in vitro на территории Российской Федерации

Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96)

2. Назначение

Специфичность назначения для Российской Федерации:

Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96) предназначены для качественного in vitro обнаружения РНК вируса гепатита Е (генотипы 1-4) в образцах человеческой плазмы методом амплификации нуклеиновых кислот при использовании системы cobas® 6800 System и cobas® 8800 System. (тест cobas® HEV). Тест cobas® HEV предназначен для скрининга РНК ВГЕ в образцах плазмы, полученных от индивидуальных живых доноров, или в пулированной плазме. Данный тест не предназначен для тестирования образцов пуповинной крови, трупной крови, и не может быть использован для вспомогательной диагностики ВГЕ-инфекции.

3. Маркировка медицинского изделия

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Распространитель		Средство медицинского назначения для диагностики in vitro
	Глобальный номер товара		Данный продукт соответствует требованиям Европейской Директивы 98/79 ЕС для средств медицинского назначения для диагностики in vitro
	Состав набора		Производитель
	Номер серии		Использовать до
	Файл с описанием теста		Рассчитано на <n> тестов/постановок

	Номер по каталогу		Температурный диапазон
	Обратитесь к инструкции		Дата производства

4. Условия хранения

Хранить невскрытый реагент при 2-8 °С.

Срок годности – реагент стабилен до указанного на этикетке срока - максимально 25 месяцев, дату производства см. в сертификате анализа (по запросу).

Когда реагенты загружены в систему cobas® 6800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности.

Хранить cobas® HEV- 96 необходимо

Стабильность cobas® HEV- 96	
в неоткрытом виде при 2-8 °С	до истечения указанного срока годности (максимально 25 месяцев)
после вскрытия	30 суток (после первого использования)
Число постановок, для которых может использоваться набор	Максимум 10 постановок
после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)	8 часов (максимально)

5. Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°С.

6. Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты МИ «Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96)» с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Утилизировать как отходы класса «Б» в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

7. Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ")) гарантирует, что МИ «Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96)» соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

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

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

8. Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 27 октября 2020 г.]

[Подпись]

Рольф Гленц

(Rolf Glenz)

Временно исполняющий обязанности нотариуса

Клаудии Зеелер (Claudia Seeler) г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для качественного определения РНК вируса гепатита Е (генотип 1-4) в образцах человеческой плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HEV-96)»

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 26 октября 2020 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2020

1/1

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм, Германия (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Thomas Schinecker)

Литература

1. Камар Н., Бендэлл Р., Легран-Абраванель Ф. (Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F) и др. "Гепатит Е". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2012;379:2477-2488.
2. Ахмад И., Холла Р.П., Джамил С. (Ahmad I, Holla RP, Jameel S). "Молекулярная вирусология вируса гепатита Е". Журнал "Вирусные исследования" 2011;161:47-58.
3. Менг К.Д., Пурселл Р.Х., Халбур П.Д. (Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG) и др. "Новый вирус свиней тесно связан с вирусом гепатита Е человека". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1997;94:9860-9865.
4. Юго Д.М., Менг К.Д. (Yugo DM, Meng XJ). "Вирус гепатита Е: передача через пищу, воду и зоонозная передача". "Международный журнал экологических исследований и общественного здравоохранения" 2013;10:4507-4533.
5. Балаян М.С., Анджапаридзе А.Д., Савинская С.С. (Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS). "Доказательства наличия вируса гепатита не-А и не-В, передаваемого фекально-оральным путем". Журнал "Интервирусология" 1983;20:23-31.
6. Далтон Х.Р., Бендэлл Р., Иджаз С., Бэнкс М. (Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M). "Гепатит Е: новая инфекция в развитых странах". Журнал "Ланцет" (Lancet). Инфекционные заболевания" 2008;8:698-709.
7. Менг К.Д. (Meng XJ). "Гепатит Е как зоонозное заболевание в США". Устное выступление К.Д. Менг на Научно-исследовательском семинаре НИН: "Гепатит Е в США, Бетесда, Мэриленд". Март 2012;7-8.
<http://www3.niddk.nih.gov/fund/other/HepE2012/HepatitisE2012ProgramBook.pdf>
8. Мансуй Д.М., Перон Д.М., Абраванель Ф. (Mansuy JM, Péron JM, Abravanel F) и др. "Гепатит Е на юго-западе Франции у лиц, никогда не посещавших эндемичные районы". "Журнал медицинской вирусологии" 2004;74:419-424.
9. Далтон Х.Р., Стейблфорт В., Турайраджа П. (Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P) и др. "Аутохтонный гепатит Е в Юго-Западной Англии: естественный анамнез, осложнения и сезонные колебания, а также распространенность IgG к вирусу гепатита Е у доноров крови, пожилых людей и пациентов с хроническими заболеваниями печени". "Европейский журнал гастроэнтерологии и гепатологии" 2008;20:784-790.
10. Викмэнн О., Шимански С., Кох Д. (Wichmann O, Schimanski S, Koch J) и др. "Филогенетическое исследование и исследование случай-контроль вируса гепатита Е в Германии". "Журнал инфекционные заболевания" 2008;198:1732-1741.
11. Далтон Х.Р., Феллоус Х.Д., Гейн Е.Д. (Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ) и др. "Гепатит Е в Новой Зеландии". "Журнал гастроэнтерологии и гепатологии" 2007;22:1236-1240.
12. Тсанг Т.Х., Денисон Е.К., Уильямс Х.В., Венкзел Л.В., Гинсберг М.М., Вугиа Д.Д. (Tsang TH, Denison EK, Williams HV, Venczel LV, Ginsberg MM, Vugia DJ). "Острая инфекция гепатита Е в Калифорнии". Журнал "Клинические инфекционные заболевания" 2000;30:618-619.
13. Тео К.Д. (Тео CG). "Много мяса, много болезней: изменение представлений об эпидемиологии гепатита Е". Журнал "Клиническая микробиология и инфекции" 2010;16:24-32.
14. Колсон П., Борентейн П., Квериокс Б. (Colson P, Borentain P, Queyriaux B) и др. "Колбаса из свиной печени как источник передачи вируса гепатита Е человеку". "Журнал инфекционные заболевания" 2010;202:825-834.
15. Матсуда Х., Окада К., Такахиши К., Мишоро С. (Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishoro S). "Тяжелая форма инфицирования вирусом гепатита Е после употребления в пищу сырой печени дикого кабана". "Журнал инфекционные заболевания" 2003;188:944.
16. Тей С., Китаджима Н., Такахаши К., Мишоро С. (Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishoro S). "Зоонозная передача вируса гепатита Е от оленей человеку". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2003;362:371-373.
17. Готанда И., Ивата А., Охнума Х. (Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H) и др. "Продолжающаяся субклиническая инфекция вирусом гепатита Е среди доноров крови с

повышенным уровнем аланинаминотрансферазы в Японии". "Журнал медицинской вирусологии" 2007;79:734-742.

18. Митсуи Т., Тсукамото И., Судзуки С. (Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S) и др.

"Серологические и молекулярные исследования субклинической инфекции вирусом гепатита Е с использованием периодических образцов сыворотки крови здоровых людей".

"Журнал медицинской вирусологии"

2005;76:526-533.

19. Нельсон К.Е., Кмуш Б., Лабрик А.Б. (Nelson KE, Kmush B, Labrique AB).

"Эпидемиология вирусных инфекций гепатита Е в развитых странах и среди пациентов с ослабленным иммунитетом". Журнал "Экспертный обзор противoinфекционной терапии" 2011;9:1133-1148.

20. Наванитэн У., Аль Мохаджер М., Шата М.Т. (Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT).

"Гепатит Е и беременность: понимание патогенеза". Международный журнал "Печень"

2008;28:1190-1199.

21. Джилани Н., Дас Б.К., Хусейн С.А. (Jilani N, Das BC, Husain SA) и др. "Инфекция

вирусом гепатита Е и фульминантная печеночная недостаточность во время беременности". "Журнал гастроэнтерологии и гепатологии" 2007;22:676-682.

22. Перон Д.М., Бероу К, Пойрсон Х. (Péron JM, Beureau C, Poirson H) и др.

"Фульминантная печеночная недостаточность из-за острого аутохтонного гепатита Е во Франции: описание семи пациентов с острым гепатитом Е и энцефалопатией". "Журнал Вирусного гепатита" 2007;14:298-303.

23. Рамачандран Д., Ипен К.Е., Кэнг Д. (Ramachandran J, Eapen CE, Kang G) и др.

"Суперинфекция гепатита Е вызывает тяжелую декомпенсацию у пациентов с хроническим заболеванием печени". "Журнал гастроэнтерологии и гепатологии"

2004;19:134-138.

24. Рейн Д.Б., Стивенс Д.А., Тикер Д. (Rein DB, Stevens GA, Theaker J) и др. "Глобальное

бремя генотипов 1 и 2 вируса гепатита Е в 2005. Журнал "Гепатология" 2012;55:988-997.

25. Всемирная организация здравоохранения, Департамент эпиднадзора за инфекционными заболеваниями и ответных мер. "Гепатит Е".

http://www.who.int/scr/disease/hepatitis/Hepatitis_E_who.cdscredc2001_12.pdf (пересмотрен 13.Фев.2014).

26. Далтон Х.Р., Бендэлл Р.П., Рашид М. (Dalton HR, Bendall RP, Rashid M) и др. "Факторы риска хозяина и аутохтонная инфекция гепатита Е". "Европейский журнал гастроэнтерологии и гепатологии" 2011;23:1200-1205.

27. Далтон Х.Р., Хейзелдин С., Бэнкс М., Иджаз С., Бендэлл Р. (Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R). "Местный гепатит Е при хронической болезни печени". Журнал "Лансет" (Lancet) 2007;369:1260.

28. Камар Н., Селвес Д., Мэнсуй Д.М. (Kamar N, Selves J, Mansuy JM) и др. "Вирус гепатита Е и хронический гепатит у реципиентов трансплантата". "Журнал Новой Англии о медицине" 2008;358:811-817.

29. Геролами Р., Моэл В., Колсон П. (Gérolami R, Moal V, Colson P) и др. "Хронический гепатит Е с циррозом печени у пациента с трансплантацией почки". "Журнал Новой Англии о медицине" 2008;358:859-860.

30. Хагсма Е.Б., ван ден Берг А.П., Порт Р.Д. (Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ) и др. "Хроническая инфекция вируса гепатита Е у реципиентов трансплантата печени". Журнал "Трансплантация печени" 2008;14:547-553.

31. Камар Н., Карроуст К., Хагсма Е.Б. (Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB) и др.

"Факторы, связанные с хроническим гепатитом у пациентов с вирусной инфекцией гепатита Е, перенесших трансплантацию твердых органов". Журнал "Гастроэнтерология" 2011;140:1481-1489.

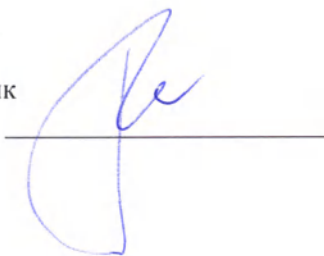
32. Колсон П., Каба М., Морео Д. (Colson P, Kaba M, Moreau J) и др. "Гепатит Е у ВИЧ-инфицированного пациента". "Журнал клинической вирусологии" 2009;45:269-271.

33. Перон Д.М., Мэнсей Д.М., Реше К. (Péron JM, Mansuy JM, Récher C) и др. "Затяжной гепатит Е у пациента с ослабленным иммунитетом". "Журнал гастроэнтерологии и гепатологии" 2006;21:1223-1224.
34. Тамура А., Шимизу И.К., Танака Т. (Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T) и др. "Стойкая инфекция вируса гепатита Е, передаваемая при переливании крови у пациента с Т-клеточной лимфомой". Журнал "Исследование гепатологии" 2007;37:113-120.
35. Матсубаяши К., Нагаока И., Саката Х. (Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H) и др. "Гепатит Е, передаваемый при переливании крови, вызванный, по-видимому, местным штаммом вируса гепатита Е в Хоккайдо, Япония". Журнал "Переливание" 2004;44:934-940.
36. Митсуи Т., Тсукамото И., Ямазаки К. (Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C) и др. "Распространенность инфекции вируса гепатита Е среди пациентов на гемодиализе в Японии: данные о заражении ВГЕ генотип 3 при переливании крови". "Журнал медицинской вирусологии" 2004;74:563-572.
37. Боксалл Е., Херборн А., Кочету Д. (Boxall E, Herborn A, Kochethu G) и др. "Гепатит Е, передаваемый при переливании крови, в "негиперендемической" стране". Журнал "Трансфузионная медицина" 2006;16:79-83.
38. Колсон П., Коз К., Галлиан П. (Colson P, Coze C, Gallian P) и др. "Гепатит Е, связанный с переливанием крови, Франция". Журнал "Возникающие инфекционные болезни" 2007;13:648-649.
39. Хуру М.С., Камили С., Ятту Д.Н. (Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN). "Инфекция вируса гепатита Е может передаваться при переливании крови в эндемичных районах". "Журнал гастроэнтерологии и гепатологии" 2004;19:778-784.
40. Заайер Х.Л., Кок М., Лели П.Н., Тиммерман Р.Д. Чо К., ван дер Пал Х.Д. (Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, Timmerman RJ, Chau K, van der Pal HJ). "Гепатит Е в Нидерландах: завозный и эндемический". Журнал "Ланцет" (Lancet) 1993;341:826.
41. Кристенсен П.Б., Енгл Р.Е., Хджорт К. (Christensen PB, Engle RE, Hjort C) и др. "Временная тенденция распространенности антител к гепатиту Е среди фермеров и доноров крови: потенциальный зооноз в Дании". Журнал "Клинические инфекционные заболевания" 2008;47:1026-1031.
42. Бутруиль А., Баккали-Кассими Л., Крусьер К. (Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucièrè C) и др. "Распространенность антител к вирусу гепатита Е у французских доноров крови". "Журнал клинической микробиологии" 2007;45:2009-2010.
43. Кауфманн А., Кенфэк-Фогуена А., Андре К. (Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, André C) и др. "Распространенность вируса гепатита Е среди доноров крови на юго-западе Швейцарии". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLoS One) 2011;6:e21150.
44. Волмер Т., Дикманн Д., Джон Р. (Vollmer T, Diekmann J, John R) и др. "Новый подход к выявлению инфекции вируса гепатита Е у немецких доноров крови". "Журнал клинической микробиологии" 2012;50:2708-2713.
45. Такеда Х., Матсубаяши К., Саката Х. (Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H) и др. "Общенациональное исследование распространенности антител к вирусу гепатита Е у квалифицированных доноров крови в Японии". Журнал "Голос крови" (Vox Sang) 2010;99:307-313.
46. Бел М.А., Теттмар К., Сципульска Р., Теддер Р.С., Иджаз С. (Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S). "Есть ли доказательства недавней инфекции вируса гепатита Е у доноров крови из Англии и Северном Уэльсе?" Журнал "Голос крови" (Vox Sang) 2011;100:340-342.
47. Иджаз С., Ципульска Р., Теттмар К.И., Китчен А., Теддлер Р.С. (Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Teddler RS). "Обнаружение РНК вируса гепатита Е в мини-пулах плазмы крови доноров из Англии". Журнал "Голос крови" (Vox Sang) 2012;102:272.
48. Гуо К.С., Ян К., Сюн Д.Х. (Guo QS, Yan Q, Xiong JH) и др. "Распространенность вируса гепатита Е у китайских доноров крови". "Журнал клинической микробиологии" 2010;48:317-318.

49. Бейлис С.А., Ханшманн К.М., Блюмел Д., Нублинг К.М. (Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nubling CM); Группа совместных исследований ВГЕ. "Стандартизация анализов на основе метода амплификации нуклеиновых кислот (НАТ) вируса гепатита Е (ВГЕ): первоначальное исследование для оценки группы штаммов ВГЕ и исследования лабораторной эффективности". "Журнал клинической микробиологии" 2011;49:1234-1239.
50. Лонго М.К., Бернингер М.С., Хартлей Д.Л. (Longo MC, Berninger MS, Hartley JL). "Использование урацил-ДНК-гликозилазы для борьбы с загрязнением, переносимым в полимеразной цепной реакции". Журнал "Ген" 1990;93:125-128.
51. Сава Р., МакАулей-Хечт К., Браун Т., Перл Л. (Sawa R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L). "Структурная основа специфичной эксцизионной репарации оснований урацил-ДНК-гликозилазой". Журнал "Природа" 1995;373:487-493.
52. Мол К.Д., Арвей А.С., Слуппхауг Д. (Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G) и др. "Кристаллическая структура и мутационный анализ урацил-ДНК-гликозилазы человека: структурная основа специфичности и катализа". Журнал "Клетка" 1995;80:869-878.
53. Хигучи Р., Доллингер Д., Уолш П.С., Гриффит Р. (Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R). "Одновременная амплификация и обнаружение специфичных последовательностей ДНК". Журнал "Биотехнология" (Нью-Йорк) 1992;10:413-417.
54. Хейд К.А., Стивенс Д., Ливак Д.К., Уильямс П.М. (Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM). "Количественная ПЦР в реальном времени". Журнал "Исследование генома" 1996;986-994.
55. Центр по контролю и профилактике заболеваний. "Биологической безопасности в микробиологических и биомедицинских лабораториях", 5-е изд. Министерство здравоохранения и социальных служб США, Служба общественного здравоохранения, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальные институты здравоохранения Публикация NHS № (CDC) 21-1112, пересмотрено декабрь.2009.
56. Институт клинических лабораторных стандартов (CLSI). "Защита лабораторных работников от профессионально приобретенных инфекций". Утвержденное руководство - Четвертое издание. Документ CLSI M29-A4: Уэйн, Пенсильвания; CLSI, 2014

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация
Город Москва
Восемнадцатого ноября две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 36-424

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 30 (тридцать) листов.

Л.В.Дейнеко

