



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

JS

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

Belaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 03.11.2021

[Handwritten signature]

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim





cobas® HIV-1

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в образцах плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HIV-1)

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

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия,
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 2nd November 2021

**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp

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

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2800

**Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3082 - Geschäftsführung: Claus Heberle; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker**



cobas[®] HIV-1

**Количественный тест для определения нуклеиновых
кислот в системах cobas[®] 6800/8800 System**

Для диагностики in vitro

cobas[®] HIV-1

P/N: 07000995190

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190

Содержание

Назначение	4
Описание теста	4
Реагенты и материалы	7
Реагенты и контроли cobas® HIV-1	7
Реагенты cobas omni для пробоподготовки	9
Реагент для обработки образца перед выделением cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	11
Хранение реагентов и правила работы с ними	12
Необходимые дополнительные материалы	13
Необходимое оборудование и программное обеспечение	14
Меры предосторожности и правила работы с реагентами	15
Меры предосторожности	15
Обращение с реагентами	16
Надлежащая лабораторная практика	16
Сбор, транспортировка и хранение образцов плазмы	17
Образцы плазмы с ЭДТА	17
Образцы в виде сухих капель плазмы на PSC	18
Инструкция по работе с набором	20
Рекомендации по процедуре	20
Пробоподготовка и преаналитическая подготовка образцов в виде сухой капли плазмы на PSC	20
Постановка теста cobas® HIV-1	26
Результаты	27
Контроль качества и валидности результатов	27
Интерпретация результатов	28
Ограничения процедуры	29

Результаты неклинических испытаний теста	30
Основные рабочие характеристики для образцов плазмы с ЭДТА.....	30
Предел обнаружения (LoD).....	30
Линейный диапазон	31
Внутрилабораторная воспроизводимость	33
Верификация субтипов	34
Специфичность	36
Аналитическая специфичность	37
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества	37
Сравнение с тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0...	38
Системные нарушения	39
Перекрестная контаминация	39
Основные рабочие характеристики для сухих капель плазмы на PSC.....	40
Предел обнаружения (LoD).....	40
Линейный диапазон с применением PSC	41
Внутрилабораторная воспроизводимость с применением PSC	42
Верификация субтипа при использовании PSC.....	43
Специфичность при использовании PSC	43
Системные нарушения при использовании PSC	43
Сравнение результатов между образцами сухой капли плазмы на PSC и образцами жидкой плазмы	44
Дополнительная информация	45
Основные характеристики теста для анализа образцов плазмы с ЭДТА.....	45
Основные характеристики теста для анализа образцов сухих капель плазмы на PSC	45
Условные обозначения	46
Производитель и распространители.....	47
Товарные знаки и патенты	47
Авторское право	47
Литература	48
Редакция документа	50

Назначение

Тест **cobas® HIV-1** является тестом *in vitro* для амплификации нуклеиновых кислот с целью количественного определения вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в полученных от инфицированных ВИЧ-1 лиц образцах плазмы с ЭДТА или сухих каплях плазмы на карточках для отделения плазмы **cobas® PSC**.

Тест предназначен для ведения пациентов с инфекцией ВИЧ-1 совместно с прочими клиническими и лабораторными маркерами инфекции. Тест может применяться для подтверждения инфекции ВИЧ-1 у лиц, реактивных по антителам к ВИЧ, а также для оценки прогноза с помощью определения исходных уровней вирусной нагрузки ВИЧ-1 и мониторинга эффективности антиретровирусной терапии на основании измерения изменений уровней РНК ВИЧ-1 в ходе курса терапии.

Описание теста

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). После сероконверсии инфекция обычно переходит в клинически стабильную, относительно бессимптомную фазу, которая может длиться годами. Для бессимптомного периода характерна персистирующая виремия в течение срока, определяемого генетическими особенностями хозяина, и постепенное уменьшение числа Т-лимфоцитов CD4+. Несмотря на относительно низкие уровни вируса в периферической крови во время бессимптомной фазы инфекции, репликация и разрушение вируса представляют собой динамические процессы: протекающим с большой скоростью процессам продуцирования вируса и инфицирования клеток CD4+ противостоят протекающие с большой скоростью разрушение вирусных частиц, гибель инфицированных клеток и возобновление популяции клеток CD4+, что приводит к относительно стабильным уровням виремии в плазме и числу клеток CD4+ на протяжении примерно 8 лет у лиц, инфицированных ВИЧ.

Количественное определение виремии ВИЧ в плазме показало, что высокие концентрации вируса могут коррелировать с более быстрым клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции^{1, 2}. Кроме того, два десятилетия клинических наблюдений показали, что снижение концентрации вируса в плазме при проведении антиретровирусной терапии (АРТ) значительно уменьшает риск клинического прогрессирования, включая смерть, развитие СПИД, оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированной морбидности³. Определение вирусной нагрузки ВИЧ также позволяет прогнозировать риск передачи ВИЧ; рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что ранее начало АРТ, приводящее к подавлению вирусной нагрузки, снижает риск передачи ВИЧ на 96 %⁴.

Обоснование необходимости тестирования ВИЧ-1

В настоящее время существует большое число антиретровирусных препаратов, направленных против вирусной протеазы, интегразы, оболочечных белков и обратной транскриптазы. Генетический анализ вирусов, относящихся к разным субтипам, показал существование естественно возникших и вызванных терапией нуклеотидных замен, полиморфизмов и вторичных мутаций в участках гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Определение лекарственной резистентности является важным диагностическим инструментом ведения пациентов с ВИЧ-1 и проводится после того, как вирусная нагрузка у пациента повышается до уровней, позволяющих проводить анализ методом секвенирования. Показано, что мониторинг вирусной нагрузки позволяет снизить риск развития лекарственной резистентности, а вирусная нагрузка клинически считается чувствительным индикатором активной вирусной репликации, приводящей к эволюции вируса у пациента^{5, 6}. Многочисленные национальные и международные руководства рекомендуют определение вирусной нагрузки ВИЧ-1^{3, 7–9}.

07175426001-06RU

Doc Rev. 7.0

4

На протяжении многих лет руководства указывали, что целью терапии является подавление вирусной нагрузки ВИЧ-1 до уровня ниже предела обнаружения теста (например, 50 копий/мл). В 2011 г. были опубликованы рекомендации США, в которых указано, что вирусная нагрузка менее 200 копий/мл у пациентов на АРТ не является свидетельством неэффективности терапии, поскольку у некоторых пациентов могут наблюдаться низкие уровни вiremии без вирусологического прорыва³. Европейские рекомендации по-прежнему указывают на необходимость подавления вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл⁷. Небольшие различия между результатами разных тестов для определения вирусной нагрузки могут приводить к значительным различиям в клинической интерпретации результатов определения вирусной нагрузки при мониторинге ответа на терапию^{10, 11}, поскольку целью терапии является подавление вируса ниже уровня, при котором возможно развитие лекарственной резистентности, т. е. уровня, который точно не определен в настоящее время¹². С июля 2013 г. рекомендации ВОЗ также предлагают определять вирусную нагрузку, в том числе в бедных странах, принимая концентрацию 1000 копий/мл за пороговое значение неэффективности противовирусной терапии, требующее изменения схемы лечения. На сегодняшний день ВОЗ также рекомендует использовать образцы в виде сухих капель, чтобы расширить применение методов оценки вирусной нагрузки в странах с ограниченными ресурсами и в условиях невозможности флеботомии на месте либо отсутствия надежных средств транспортировки образцов плазмы с ЭДТА⁸. Сухая капля плазмы на PSC также стабилизирует РНК ВИЧ и позволяет расширить сферу применения методов оценки вирусной нагрузки в упомянутых условиях, так как образцы можно перевозить на большие расстояния и в менее благоприятных условиях окружающей среды, чем образцы плазмы с ЭДТА.

Помимо мониторинга ответа на терапию, руководства рекомендуют применять определение вирусной нагрузки для оценки необходимости начала АРТ у пациентов с уровнем CD4+ клеток > 500 клеток/мм³ (вирусная нагрузка > 100 000 копий/мл), а также для определения возможности проведения анализа лекарственной резистентности методом секвенирования (пациенты с вирусной нагрузкой > 1000 копий/мл или с неоптимальным ответом на АРТ). Определение вирусной нагрузки должно проводиться в перинатальных центрах для оценки необходимости проведения кесарева сечения в целях предотвращения передачи ВИЧ от матери новорожденному (для беременных с вирусной нагрузкой > 1000 копий/мл).

Принципы теста

Тест cobas® HIV-1 является количественным тестом, выполняемым в системе cobas® 6800 System или cobas® 8800 System. Тест cobas® HIV-1 обеспечивает выявление и количественный анализ РНК ВИЧ-1 в образцах плазмы с ЭДТА или сухих каплях плазмы на PSC от инфицированных пациентов. Два зонда применяются для детекции (обнаружения) и количественного определения, но не дифференциации, субтипов группы М ВИЧ-1, а также групп N и О ВИЧ-1. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта — фрагмента не относящейся к геному ВИЧ-1 защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS), вносимого в каждый образец во время пробоподготовки. RNA-QS также работает как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяется три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas® HIV-1** основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Системы **cobas® 6800/8800 System** состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе **cobas® 6800/8800**, которая выдает результаты всех тестов в следующем виде: «мишень не выявлена»; «< LLoQ (нижний предел количественного определения)»; «> ULoQ (верхний предел количественного определения)»; или «РНК HIV-1 выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты образцов, взятых у пациентов, внешних контролей и вносимых в образцы молекул защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS) выделяются одновременно. 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, удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклянных частиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновых кислот-мишеней из клинического образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВИЧ-1. В тесте **cobas® HIV-1** амплифицируются фрагменты гена *gag* ВИЧ-1 и участка LTR ВИЧ-1 (двойная мишень). Избирательная амплификация RNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВИЧ-1. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и ПЦР-амплификации. Последовательности-мишени и последовательности RNA-QS амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон) ^{13–15}. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase (урацил-N-гликозилаза), входящим в состав ПЦР-смеси, на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas® HIV-1** содержит два зонда для детекции последовательностей ВИЧ-1 и один зонд для детекции RNA-QS. Каждый зонд мечен мишень-специфичным флуоресцентным репортерным красителем, что позволяет проводить одновременную детекцию ВИЧ-1 и РНК КС по двум разным каналам ^{16, 17}. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время амплификации 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, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей вирусной мишени и RNA-QS.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® HIV-1

Все неоткрытые емкости с реагентами и контролями должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 5.

Табл. 1 cobas® HIV-1

cobas® HIV-1 Хранить при 2–8 °C Кассета на 96 тестов (P/N 07000995190)		
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 96 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза EUN210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: содержит субтилизин. может вызывать аллергическую реакцию.	13 мл
Количественный стандарт РНК (RNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящаяся к ВИЧ защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля, содержащая специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,1 % азид натрия	13 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	13 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	5,5 мл
HIV-1 мастермикс реагент 2 (HIV-1 MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВИЧ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем олигонуклеотидные зонды для ВИЧ и количественного стандарта ВИЧ, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,1 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,1 % азид натрия	6 мл

Табл. 2 Набор положительных контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

Набор положительных контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

Хранить при 2–8 °C

(P/N 06997767190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы М (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, 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 и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР. 0,1 % консервант ProClin® 300	5,2 мл (8 x 0,65 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.
Высокотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы М (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, 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 и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР. 0,1 % консервант ProClin® 300	5,2 мл (8 x 0,65 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.

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 07002220190)

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 HBe; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР. < 0,1 % консервант ProClin® 300**	16 мл (16 × 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. P333 + P313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. P362 + P364: снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. Смесь 55965-84-9: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1)

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

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
Дилуент 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)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат***, 5 % (м/о) полидоканол***, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	  ОПАСНО H302 + H332: вредно при проглатывании или вдыхании. H318: при попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H412: вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: при контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: избегать попадания в окружающую среду. P280: использовать средства для защиты глаз/лица. P304 + P340 + P312: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту при плохом самочувствии. P305 + P351 + P338 + P310: 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. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P501: утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 593-84-0 гуанидин тиоцианат 9002-92-0 полидоканол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор cobas® HIV-1. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 9).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Реагент для обработки образца перед выделением cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Примечание. Этот необязательный реагент используется только совместно с PSC для создания образцов в виде сухих капель плазмы. См. инструкцию к PSC ms_07963084190.

Табл. 5 Реагент для обработки образца перед выделением cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Реагент для обработки образца перед выделением cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Хранить при 2–8 °C
(P/N 08064695190)

Реагент	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Реагент для обработки образца перед выделением cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (м/м) гуанидин тиоцианат, 6 % (м/о) полидоканол, 1 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	600 мл (15 x 40 мл)	  ОПАСНО H302: вредно при проглатывании. H318: при попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H412: вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: при контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. 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 средства для защиты глаз/лица. P305 + P351 + P338 + P310: 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. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре.

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 6 и Табл. 7. При хранении и использовании реагента для обработки образца перед выделением **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent, применяющегося в процессе изготовления образцов сухих капель плазмы на PSC, следует соблюдать условия, приведенные в Табл. 8. Требования к условиям хранения и использования PSC приведены в инструкции к PSC ms_07963084190.

Когда реагенты не загружены в системы **cobas®** 6800/8800 System, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 6.

Табл. 6 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HIV-1	2–8 °C
Набор положительных контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 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. Системы **cobas®** 6800/8800 System допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas®** 6800/8800 System.

Табл. 7 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® HIV-1	Не истек	30 дней после первого использования	Максимум 10 постановок	Максимум 8 часов
Набор положительных контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 8 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.

07175426001-06RU

Doc Rev. 7.0

12

Реагент для обработки образца перед выделением **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** сохраняет стабильность в течение всего заявленного срока годности. После вскрытия реагент стабилен 30 дней при температуре 2–8 °C (в том числе суммарно до 13 часов при 30 °C) или до истечения срока годности, если он наступит раньше, как указано в Табл. 8.

Табл. 8 Реагент для обработки образца перед выделением **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent**: условия истечения срока годности

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность при хранении вне холодильника при 30 °C (кумулятивное время хранения)
Реагент для обработки образца перед выделением cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	Не истек	30 дней после первого использования	Неприменимо	Максимум 13 часов

Необходимые дополнительные материалы

Табл. 9 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

Табл. 10 Прочие расходные материалы, необходимые исключительно для работы с сухими каплями плазмы на PSC

Материалы

Карточка для отделения плазмы * cobas®

Стерильные или одноразовые щипцы или пинцет **

Капиллярная трубка объемом 140 мкл (например, пластиковая трубка Vitrex) с совместимым дозатором (например, держатель для пипеток Vitrex) *

Одноразовый скарификатор (например, Greiner Bio-one: MiniCollect® Safety Lancet с глубиной прокалывания 2,00 мм) *

Пакет для образца (прозрачный полиэтиленовый, закрываемый на молнии) и пакетики десиканта силикагеля (общим весом 4 г) (более подробную информацию о хранении и транспортировке PSC см. в инструкции к PSC ms_07963084190)

Сумка для транспортировки (например, Wicoseal 180 x 60 x 240 мм)

Пипетка (например, многоканальная)

Термомиксер Eppendorf Thermomixer® (например, модель R 5355, C или эквивалентная) с термоблоком для 24 криопробирок

Пробирки объемом 5 мл со внутренней резьбой, диаметр 12,5 мм, полипропиленовые (например, Greiner Bio-one Cryo.s™), с крышками

* Более подробная информация о сборе образцов на PSC приведена в инструкции к PSC ms_07963084190.

** Для предотвращения перекрестной контаминации следует использовать отдельные щипцы для каждого пациента. Рекомендуется использовать металлические щипцы, которые после каждого применения проходят обработку в автоклаве.

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программа cobas® 6800/8800 и аналитический пакет cobas® HIV-1 должны быть инсталлированы на прибор(ы). Для исследования сухой капли плазмы на PSC необходимо, чтобы на прибор(ы) был установлен аналитический пакет cobas® PSC для HIV-1. Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 11 Приборы

Оборудование	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

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в руководствах пользователя систем cobas® 6800/8800 System.

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

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*.
- Тест **cobas® HIV-1** не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ВИЧ-1 в крови и ее продуктах.
- 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^{18, 19}. Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas® HIV-1** и системами **cobas® 6800/8800 System**, может выполнять данную процедуру.
- 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.
 - При разливе образцов сухих капель плазмы на PSC, растворенных в реагенте для обработки образца перед выделением **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** (содержит гуанидина тиоцианат), не допускайте обработки области разлива дезинфицирующими средствами, содержащими гипохлорит натрия (такими как отбеливатель). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Набор контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 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 ВИЧ-1 (групп М и О), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Дополнительные предупреждения и сведения о мерах предосторожности приведены в инструкции к **PSC ms_07963084190**.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы, находящиеся в первичных пробирках.**
- Реагент для обработки образца перед выделением **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** чувствителен к воздействию света и поставляется в светонепроницаемых бутылочках.
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и 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®** HIV-1, 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 или реагента для обработки образца перед выделением **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent, содержащих гуанидина тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (отбеливателя). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- 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 контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas®** HIV-1 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 разливе реагентов или образцов в приборе **cobas®** 6800/8800 проводите очистку и дезинфекцию поверхности прибора в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем **cobas®** 6800/8800 System.

Сбор, транспортировка и хранение образцов плазмы

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

Храните все образцы при рекомендованных температурах.

Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

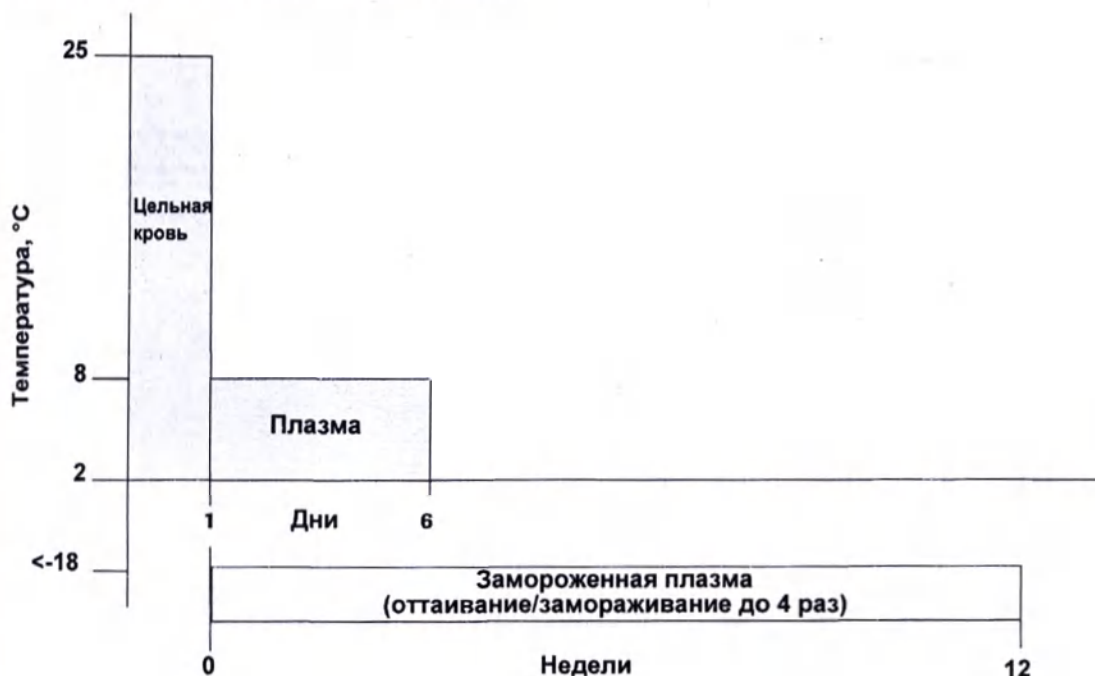
При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем быстро перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 с) и осадите в центрифуге весь объем образца на дно пробирки.

Примечание. Если есть подозрение, что клетки в плазме ресуспендировались после центрифугирования, повторите центрифугирование перед обработкой на приборе.

Образцы плазмы с ЭДТА

- Кровь должна быть собрана в пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с K2-, K3-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок. См. Рис. 1.
 - Образцы цельной крови, собранные в пробирки с K2-, K3-ЭДТА в качестве антикоагулянта, могут храниться и транспортироваться до 24 часов при температуре от 2 до 25 °C до отделения плазмы. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.
 - После отделения плазмы с K2-, K3-ЭДТА образцы могут храниться во вторичных пробирках до 6 дней при температуре от 2 до 8 °C или до 12 недель при температуре ≤ –18 °C. Для более длительного хранения рекомендуется температура ≤ –60 °C.
- Образцы плазмы стабильны до четырех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –18 °C.

Рис. 1 Условия хранения образцов плазмы с ЭДТА

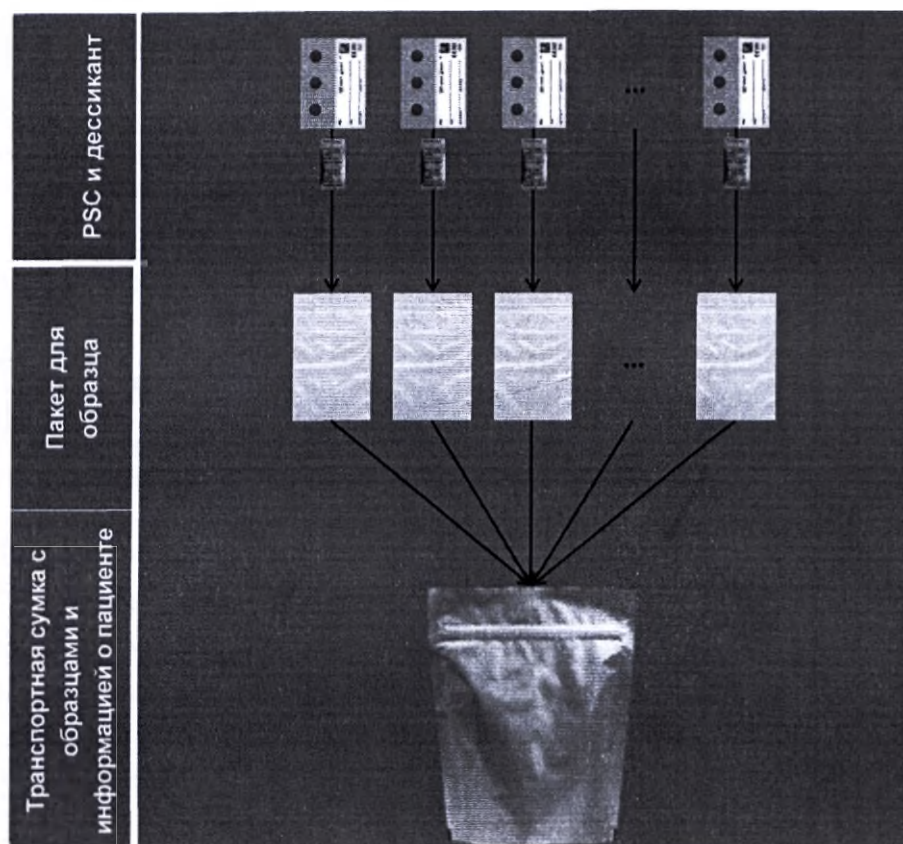


Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в данной стране, и (или) международными правилами.

Образцы в виде сухих капель плазмы на PSC

- Собирайте образцы сухих капель плазмы на PSC с соблюдением соответствующих клинических процедур (см. **инструкцию к PSC ms_07963084190**).
- Проверьте срок годности PSC. Продолжайте только в том случае, если он не истек.
- Убедитесь в том, что пакет с PSC плотно запечатан и не поврежден.
- Нанесите на PSC имя пациента, дату его рождения, дату и время сбора образца.
- С помощью подходящей капиллярной трубки и дозатора нанесите по 140 мкл цельной крови на каждый из кружков мембраны PSC, обозначенных на впитывающем слое. Рекомендуется заполнять все три пятна на PSC, что позволит при необходимости повторить анализ.
- Не наносите на одну PSC образцы нескольких пациентов.
- Во время этой процедуры не касайтесь мембран перчатками, инструментами или любыми другими потенциально загрязненными поверхностями.
- Убедитесь в том, что через 5 минут после нанесения образца PSC пропитана с ОБЕИХ сторон (лицевая сторона: мембрана с кровью, обратная сторона: пятно плазмы). Проверьте состояние обратной стороны, осмотрев ее через прозрачный слой на обратной стороне.
- Оставьте PSC для высыхания при комнатной температуре не менее чем на 4 часа (не дольше чем на одну ночь), защитив ее от прямых солнечных лучей.
- Не удаляйте впитывающий слой: это будет сделано в лаборатории перед выделением образца.
- После высушивания поместите PSC в индивидуальный пакет для образца вместе с 4 г дессиканта и запечатайте пакет. Готовые пакеты с образцами необходимо упаковать в транспортную сумку вместе с соответствующим информационным листком пациента. Рекомендовано помещать в одну транспортную сумку не более 25 PSC (схему процесса см. на Рис. 2).

Рис. 2 Схема процесса упаковки PSC перед транспортировкой



- 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. До проведения анализа PSC можно транспортировать в течение 28 дней при температуре 18–45 °C и влажности до 85 %.
- PSC в индивидуальных пакетах для образцов с 4 г дессиканта после транспортировки в транспортной сумке можно хранить при комнатной температуре (18–30 °C), при 2–8 °C или при ≤ -10 °C в течение 56 дней (с удалением или без удаления впитывающего слоя).

Инструкция по работе с набором

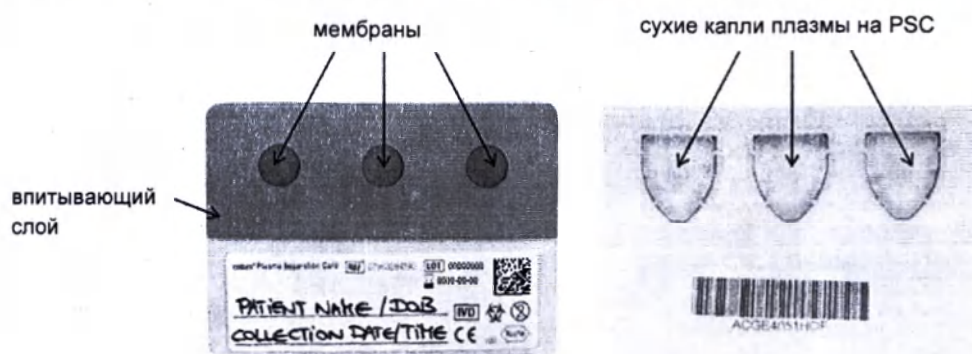
Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas® HIV-1**, набор контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, набор отрицательных контролей **cobas® NHP Negative Control Kit** и реагенты **cobas omni** после истечения их срока 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**.

Пробоподготовка и преаналитическая подготовка образцов в виде сухой капли плазмы на PSC

- Перед открытием транспортной сумки убедитесь в ее целостности. Открывайте сумку только в том случае, если она полностью закрыта и не повреждена.
- Откройте транспортную сумку и продолжайте работу с каждым пакетом для образца только при соблюдении указанных ниже условий.
 - Лабораторный бланк заявки полностью заполнен.
 - Штрихкоды на лабораторной заявке и PSC совпадают.
 - Пакет с образцом надежно запечатан и содержит PSC с 4 г dessиканта.
 - Дата сбора образцов указана, со времени взятия образца прошло не более 28 дней, а срок годности PSC на момент сбора образца не истек (см. Рис. 3).
 - Срок годности PSC не истек.
 - Сухая капля плазмы на PSC выглядит однородной с лицевой стороны и полностью покрытой плазмой с оборотной стороны (см. Рис. 3).

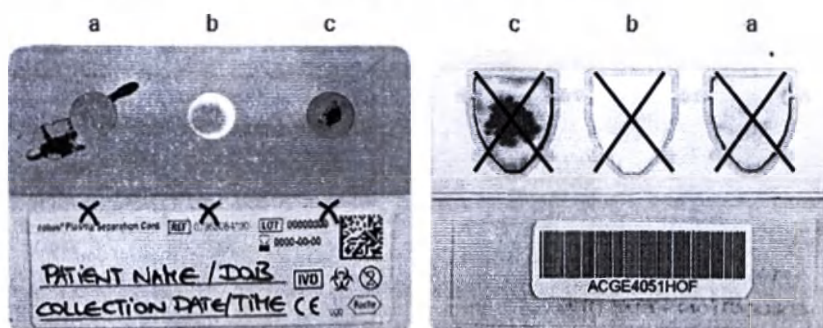
Рис. 3 Сухие капли плазмы на PSC перед обработкой (слева — лицевая сторона; справа — оборотная сторона)



- Сухие капли плазмы на PSC следует отметить как непригодные и не использовать для анализа в следующих случаях:
 - если видны проливы крови (Рис. 4а) или мембрана не полностью покрыта кровью (Рис. 4b) и, таким образом, капля на PSC содержит неравномерно заполненный участок на лицевой стороне и/или обратная поверхность не полностью покрыта плазмой (это видно сквозь носитель);
 - если мембрана повреждена (Рис. 4с) и по этой причине капля на PSC содержит неравномерно заполненный участок на лицевой поверхности, а обратная сторона окрашена в темный красно-коричневый цвет (это видно сквозь носитель).

Примечание. Три капли предназначены для возможного повторного проведения анализа. PSC с некачественной каплей может, тем не менее, содержать также и качественный образец, пригодный для анализа. Поставьте возле некачественных капель пометки для их быстрого узнавания. Не наносите пометки на впитывающий слой. Всегда сравнивайте три капли между собой, чтобы оценить их качество.

Рис. 4 Критерии отбраковки капель PSC (слева: лицевая сторона; справа: обратная сторона) Капли с проливами (а), не полностью покрытой мембраной (b) или с видимыми повреждениями мембраны (с) не подлежат обработке. Непригодные для анализа капли необходимо отчетливо промаркировать.



- Возьмите по одной пробирке (объем 5 мл, внутренняя резьба, диаметр 12,5 мм, полипропилен, — например, Greiner Bio-one Cryo.s™) для каждой PSC, пометьте пробирки соответствующими штрихкодами с лабораторных заявок (Рис. 5) и поместите пробирки в штатив. Перенесите штатив с пробирками и пакеты с образцами на PSC в ламинарный шкаф. Инструкции по маркировке штрихкодами приведены в руководстве пользователя систем cobas® 6800/8800 Systems.

Рис. 5 Маркировка пробирки штрихкодом, соответствующим штрихкоду PSC



- Снимите с пробирок крышки внутри ламинарного шкафа.
- Откройте пакет для образца с выбранной PSC и удалите впитывающий слой (Рис. 6).

Рис. 6 Удаление впитывающего слоя



- Слегка согните PSC и с помощью стерильных щипцов или пинцета снимите с карточки одну сухую каплю плазмы, потянув ее вверх. Согните сухую каплю плазмы, снятую с PSC, чтобы облегчить ее внесение в пробирку (Рис. 7). Для образцов каждого пациента используйте отдельные щипцы или пинцет.

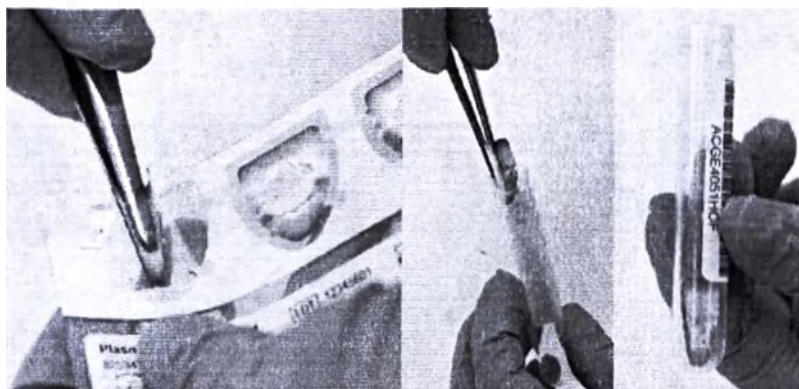
Примечание. После хранения сухие капли плазмы могут приобрести хрупкость. См. требования к условиям хранения PSC. При помещении их в пробирку соблюдайте осторожность.

Рис. 7 Снятие сухой капли плазмы с PSC и сгибание образца



- Поместите согнутую сухую каплю плазмы в соответствующую пробирку так, чтобы нижний край сухой капли плазмы касался доньшка пробирки, а сама капля прислонилась к стенке пробирки, во избежание ошибок пипетирования (Рис. 8). При необходимости поправьте сухую каплю плазмы в пробирке с помощью стерильного наконечника для пипетки. Убедитесь в том, что штрихкоды на пробирке и PSC, с которой перенесена сухая капля плазмы, идентичны.

Рис. 8 Перенос сухой капли плазмы с PSC в пробирку



- Верните PSC с оставшимися сухими каплями плазмы в исходный пакет для образца с 4 г свежего дессиканта для проведения повторных анализов в случае необходимости (Рис. 9). PSC можно хранить в течение 56 дней после транспортировки с удалением и без удаления впитывающего слоя (при 18–30 °C, 2–8 °C или ≤ -10 °C).

Рис. 9 Хранение PSC в пакете для образцов на случай необходимости повторного анализа



- Перед использованием реагента для обработки образца перед выделением **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** дайте ему нагреться до комнатной температуры. Внесите с помощью пипетки 1300 мкл раствора для обработки образца перед выделением в каждую пробирку, содержащую сухую каплю плазмы (Рис. 10), и закройте крышки пробирок. Убедитесь в том, что пробирки надежно закрыты, чтобы не допустить испарения.

Рис. 10 Внесение 1300 мкл раствора для обработки образца перед выделением



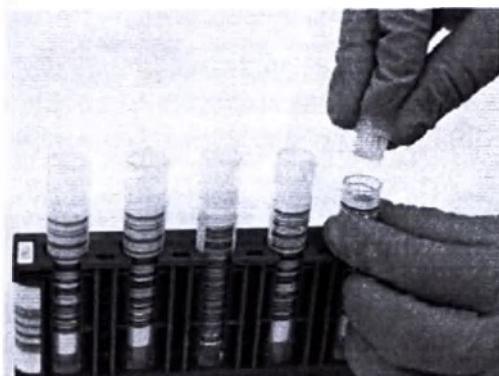
- Установите пробирки в каждое из гнезд с 1 по 24 предварительно разогретого термомиксера Eppendorf Thermomixer® (например, модели R 5355, С либо эквивалентной) с термоблоком, рассчитанным на 24 криопробирки, и инкубируйте в течение 10 минут при 56 °С и 1000 об/мин, чтобы выделить вирус из сухой плазмы (Рис. 11). Начинайте инкубацию сразу же после добавления раствора для обработки образца перед выделением.

Рис. 11 Инкубация



- Перенесите пробирки в штатив для образцов и снимите крышки одну за другой, чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации (Рис. 12). После снятия крышек смените перчатки.

Рис. 12 Снятие крышек



- Убедитесь в том, что сухая капля плазмы, снятая с PSC, расположена вдоль стенки пробирки (Рис. 13). Это позволит избежать образования сгустков. При необходимости поправьте сухую каплю плазмы в пробирке с помощью стерильного наконечника для пипетки.
- Удалите любые возможные пленки выше уровня жидкости в пробирке с помощью стерильного наконечника для пипетки во избежание преждевременного срабатывания датчика уровня.
- Загрузите пробирки в систему **cobas® 6800/8800 Systems**.

Рис. 13 Подготовка сухих капель плазмы с PSC до начала аналитической процедуры

Расположение сухой капли плазмы на PSC



Правильно

Потенциальный
риск образования
сгустка

Пленка жидкости

Пленка
жидкостиПотенциальный риск
преждевременного
срабатывания датчика

Примечание. Обязательно устранили любые пленки жидкости, которые могли возникнуть в ходе подготовки.

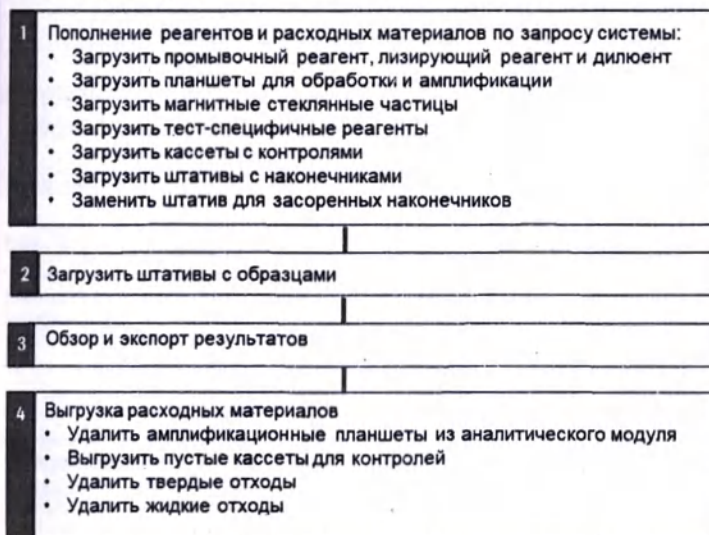
Постановка теста cobas® HIV-1

Тест **cobas® HIV-1** можно проводить для двух минимально необходимых объемов образца — 350 мкл (обрабатываемый объем — 200 мкл) и 650 мкл (обрабатываемый объем — 500 мкл). Процедура теста подробно описана в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**. На Рис. 14 ниже приведена схема постановки теста.

Тест **cobas® HIV-1** можно выполнить с использованием 1300 мкл раствора реагента для обработки образца перед выделением **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** (обрабатываемый объем для образцов PSC — 850 мкл). Процедура теста подробно описана в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**. На Рис. 14 обобщенная процедура для образцов в виде сухих капель плазмы на PSC также описана.

До начала аналитической процедуры убедитесь в том, что используются правильный тип образца (PSC) и тест-специфический аналитический пакет (**cobas® HIV-PSC ASAP**).

Рис. 14 Процедура теста **cobas® HIV-1**



Результаты

Системы **cobas® 6800/8800 System** автоматически определяют концентрацию РНК ВИЧ-1 в образцах и контролях. Концентрация РНК ВИЧ-1 выражается в копиях в миллилитре (копии/мл) или в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл). Фактор пересчета для набора **cobas® HIV-1** составляет 0,6 копий/МЕ.

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный контроль (–) С и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль HIV-1 L(+)С и высокотитражный положительный контроль HIV-1 H(+)С, присутствуют в каждой постановке.
- В программе **cobas® 6800/8800** или отчете проверьте валидность постановки.
- Постановка признается валидной, если нет сигнальных сообщений системы ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HIV-1 L(+)С, HIV-1 H(+)С. Результат отрицательного контроля отображается как (–) С, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)С и HxV H(+)С.

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

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 12 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
(–) С	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
HxV L(+)С	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
HxV H(+)С	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

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

HxV L(+)С соответствует низкотитражному положительному контролю **cobas® HBV/HCV/HIV-1**, а HxV H(+)С соответствует высокотитражному положительному контролю **cobas® HBV/HCV/HIV-1** в программе **cobas® 6800/8800**.

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 образцов.

Табл. 13 Интерпретация отдельных результатов мишеней

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	РНК ВИЧ не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВИЧ не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВИЧ выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 20 копий/мл и 33 МЕ/мл (500 мкл плазмы) Минимальная концентрация = 50 копий/мл и 83 МЕ/мл (200 мкл плазмы) Минимальная концентрация = 790 копий/мл и 1317 МЕ/мл (PSC)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВИЧ-1 выявлена».
> Titer Max ^a	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВИЧ выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E + 07 копий/мл и 1,67E + 07 МЕ/мл (500 мкл, 200 мкл и PSC)

^a Результат образца «> Titer Max» указывает на выявление образца, положительного по ВИЧ-1, в концентрации, превышающей верхний предел количественного определения теста (ULoQ). Если нужно получить количественный результат, исходный образец следует развести негативной по ВИЧ-1 плазмой с ЭДТА и повторить тестирование. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Ограничения процедуры

- Аналитический процесс **cobas® HIV-1** для образцов плазмы валидирован только для работы с набором контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, набором отрицательных контролей **cobas® NHP Negative Control Kit**, реагентом **cobas omni MGP Reagent**, лизирующим реагентом **cobas omni Lysis Reagent**, дилуентом для образцов **cobas omni Specimen Diluent** и промывочным реагентом **cobas omni Wash Reagent** в системах **cobas® 6800/8800 Systems**.
- Аналитический процесс **cobas® HIV-1** для образцов на **PSC** проходил оценку в смешанной постановке только с процедурой качественного определения **cobas® HIV-1/HIV-2** в сухих каплях крови.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Количественное определение РНК ВИЧ-1 зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста **cobas® HIV-1**, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к определению заниженного количества вируса или неспособности обнаружить наличие вируса.
- 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.
- Тест **cobas® HIV-1** не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВИЧ-1 в крови или ее продуктах.

Результаты неклинических испытаний теста

Основные рабочие характеристики для образцов плазмы с ЭДТА

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения теста cobas® HIV-1 определяли методом анализа серии разведений Международного стандарта ВОЗ для РНК ВИЧ-1 для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (2-й Международный стандарт ВОЗ) субтипа В группы М, полученного от NIBSC, в ВИЧ-негативной человеческой плазме с ЭДТА по протоколам постановки для 500 мкл и 200 мкл. Панели из пяти концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов cobas® HIV-1 в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА для обоих объемов образцов приведены в Табл. 14 и Табл. 15. Полученные результаты продемонстрировали, что тест cobas® HIV-1 выявляет РНК ВИЧ-1 в концентрации 13,2 копий/мл (22,0 МЕ/мл) по результатам Пробит-анализа с частотой выявления 95 % при постановке с образцами объемом 500 мкл и в концентрации 35,5 копий/мл (59,2 МЕ/мл) и выше по данным Пробит-анализа с частотой 95 % при постановке с образцами объемом 200 мкл.

Табл. 14 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, копии/мл)	Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
40,0	66,7	189	189	100,0 %
20,0	33,3	189	186	98,4 %
10,0	16,7	189	171	90,5 %
5,0	8,3	189	125	66,1 %
2,5	4,2	189	67	35,4 %
0,0	0,0	189	0	0,0 %
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %		13,2 копий/мл; доверительный интервал 95 %: 11,4–15,9 копий/мл 22,0 МЕ/мл; доверительный интервал 95 %: 19,0–26,5 МЕ/мл		

Табл. 15 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, копии/мл)	Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
200,0	333,3	189	189	100,0 %
100,0	166,7	188	188	100,0 %
50,0	83,3	189	186	98,4 %
25,0	41,7	189	164	86,8 %
12,5	20,8	189	112	59,3 %
0,0	0,0	188	0	0,0 %
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %		35,5 копий/мл; доверительный интервал 95 %: 30,8–43,2 копий/мл 59,2 МЕ/мл; доверительный интервал 95 %: 51,3–72,0 МЕ/мл		

Линейный диапазон

Линейность теста **cobas**® HIV-1 определяли методом тестирования серий разведений, которые включали 12 (для образцов объемом 500 мкл) и 11 (для образцов объемом 200 мкл) образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего субтипа В группы М ВИЧ-1. Образцы панели были приготовлены на основе высокотитражного супернатанта клеточной культуры РНК ВИЧ-1. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP06-A²⁰. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов в трех системах **cobas**® 6800/8800 System с участием трех операторов, всего 16 повторов для каждой концентрации и каждого лота набора на протяжении четырех дней (четыре повтора на каждый лот и день).

Для образцов объемом 500 мкл линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1 составляет от 20 копий/мл до $1,00E + 07$ копий/мл (от 33,3 МЕ/мл до $1,67E + 07$ МЕ/мл), при этом абсолютное отклонение от идеальной нелинейной регрессии составляет менее чем $\pm 0,2 \log_{10}$ для образцов плазмы с ЭДТА (см. Рис. 15). В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,2 \log_{10}$.

Для образцов объемом 200 мкл линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1 составляет от 50 копий/мл до $1,00E + 07$ копий/мл (от 83,3 МЕ/мл до $1,67E + 07$ МЕ/мл), при этом абсолютное отклонение от идеальной нелинейной регрессии составляет менее чем $\pm 0,2 \log_{10}$ для образцов плазмы с ЭДТА (см. Рис. 16). В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,2 \log_{10}$.

Рис. 15 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (500 мкл)

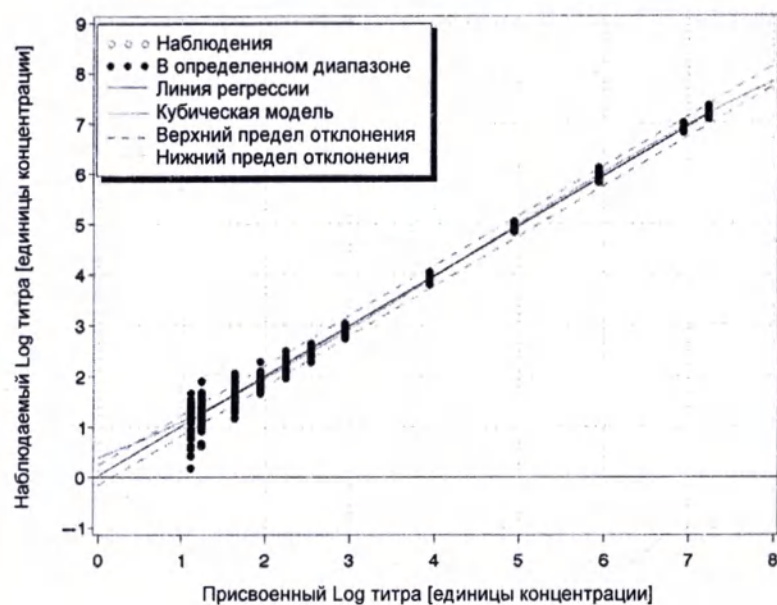
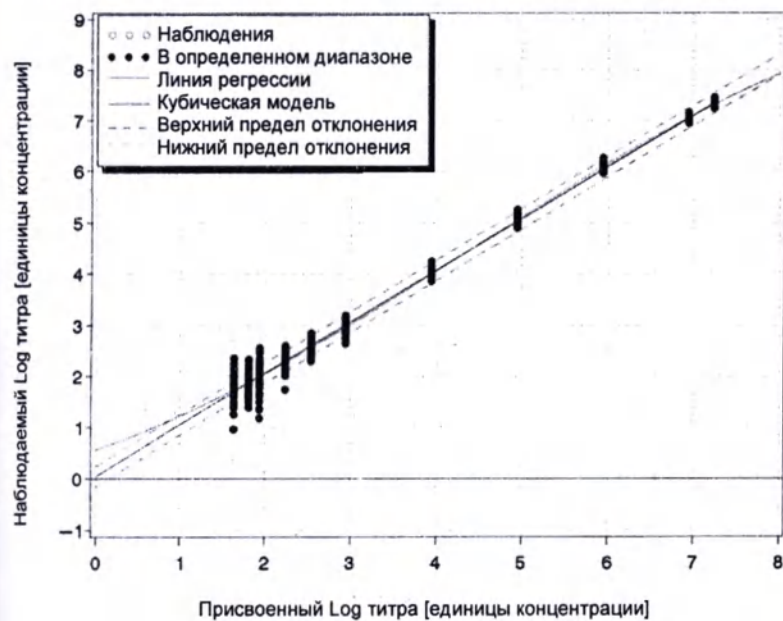


Рис. 16 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста cobas® HIV-1 определяли методом анализа серии разведений высокотитражного позитивного по ВИЧ-1 образца (культуральный штамм, субтип В группы М) в ВИЧ-негативной плазме с ЭДТА. Всего тестировали 8 (для образцов объемом 500 мкл) и 7 (для образцов объемом 200 мкл) разведений в 48 повторах для каждого разведения и объема образца с тремя лотами набора реагентов cobas® HIV-1 на трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста cobas® HIV-1 в полностью автоматизированных системах cobas® 6800/8800 System. Полученные результаты оценки воспроизводимости отражают все этапы постановки теста. Полученные результаты приведены в Табл. 16 и Табл. 17.

Тест cobas® HIV-1 продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов набора реагентов, тестируемых в диапазоне концентраций от $1,00\text{E} + 02$ копий/мл до $1,00\text{E} + 07$ копий/мл для образцов объемом 500 мкл и от $2,00\text{E} + 02$ копий/мл до $1,00\text{E} + 07$ копий/мл для образцов объемом 200 мкл.

Табл. 16 Внутрилабораторная воспроизводимость теста cobas® HIV-1 (образцы плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (копий/мл)	Определенная концентрация (копий/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
$1,00\text{E} + 07$	$8,67\text{E} + 06$	Культура клеток	0,04	0,06	0,03	0,05
$1,00\text{E} + 06$	$8,67\text{E} + 05$	Культура клеток	0,06	0,05	0,04	0,05
$1,00\text{E} + 05$	$8,67\text{E} + 04$	Культура клеток	0,05	0,07	0,04	0,05
$1,00\text{E} + 04$	$8,67\text{E} + 03$	Культура клеток	0,06	0,06	0,04	0,05
$1,00\text{E} + 03$	$8,67\text{E} + 02$	Культура клеток	0,07	0,06	0,07	0,07
$4,00\text{E} + 02$	$3,47\text{E} + 02$	Культура клеток	0,09	0,10	0,09	0,09
$2,00\text{E} + 02$	$1,73\text{E} + 02$	Культура клеток	0,11	0,08	0,14	0,11
$1,00\text{E} + 02$	$8,67\text{E} + 01$	Культура клеток	0,15	0,11	0,10	0,12

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 17 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HIV-1 (образцы плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (копий/мл)	Определенная концентрация (копий/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E + 07	8,67E + 06	Культивированный вирус	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E + 06	8,67E + 05	Культивированный вирус	0,07	0,05	0,05	0,06
1,00E + 05	8,67E + 04	Культивированный вирус	0,07	0,07	0,06	0,07
1,00E + 04	8,67E + 03	Культивированный вирус	0,08	0,08	0,06	0,08
1,00E + 03	8,67E + 02	Культивированный вирус	0,12	0,12	0,08	0,11
4,00E + 02	3,47E + 02	Культивированный вирус	0,11	0,13	0,09	0,11
2,00E + 02	1,73E + 02	Культивированный вирус	0,20	0,12	0,15	0,16

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (СО) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Верификация субтипов

Способность теста cobas® HIV-1 выявлять субтипы ВИЧ-1 группы М, а также ВИЧ-1 группы N и группы О определяли указанным ниже образом.

- Верификация предела обнаружения для субтипов группы М, а также группы N и группы О.
- Верификация линейности для субтипов группы М, а также группы N и группы О.
- Определение концентрации с помощью теста cobas® HIV-1.

Верификация предела обнаружения для субтипов группы М, а также группы N и группы О

Образцы культурального ВИЧ-1 вариантов ВИЧ-1М (А, С, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1О, ВИЧ-1N разводили до трех различных концентраций в плазме с ЭДТА. Частоту выявления определяли при тестировании каждой концентрации в 63 повторях для каждой концентрации. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов **cobas® HIV-1**. Результаты, полученные для образцов плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл, приведены в Табл. 18. Полученные результаты подтверждают, что тест **cobas® HIV-1** позволяет выявлять ВИЧ для вариантов ВИЧ-1М (А, С, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1О и ВИЧ-1N в заявленной концентрации, равной 20 копий/мл или ниже при верхнем одностороннем доверительном интервале 95 % с частотой выявления, равной или превышающей 95 %.

Табл. 18 Верификация предела обнаружения для субтипов ВИЧ-1 группы М, а также ВИЧ-1 группы N и группы О в образцах плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл

Группа	Субтип	10 копий/мл			20 копий/мл			40 копий/мл		
		Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
М	А	63	59	93,7 % (97,8 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	С	63	51	81,0 % (88,6 %)	63	61	96,8 % (99,4 %)	63	63	100 % (100 %)
	D	63	48	76,2 % (84,7 %)	62	60	96,8 % (99,4 %)	63	63	100 % (100 %)
	F	63	59	93,7 % (97,8 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	G	63	54	85,7 % (92,3 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	H	63	52	82,5 % (89,9 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF01_AE	63	52	82,5 % (89,9 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF02_AG	63	56	88,9 % (94,7 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	О	63	49	77,8 % (86,0 %)	63	57	90,5 % (95,8 %)	63	63	100 % (100 %)
N		63	57	90,5 % (95,8 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Сходным образом была проведена верификация предела обнаружения для 10 субтипов, тестируемых в образцах объемом 200 мкл. Полученные данные представлены в Табл. 19. Полученные результаты подтверждают, что тест **cobas® HIV-1** позволяет выявлять РНК ВИЧ для вариантов ВИЧ-1М (А, С, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG) и ВИЧ-1N в заявленной концентрации, равной 50 копий/мл или ниже при верхнем одностороннем доверительном интервале 95 % с частотой выявления, равной или превышающей 95 %. Для ВИЧ-1О предел обнаружения составил 100 копий/мл.

Табл. 19 Верификация предела обнаружения для субтипов ВИЧ-1 группы М, а также ВИЧ-1 группы N и группы О в образцах плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл

Группа	Субтип	25 копий/мл			50 копий/мл			100 копий/мл		
		Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
М	А	63	54	85,7 % (92,3 %)	63	60	95,2 % (98,7 %)	63	63	100 % (100 %)
	С	63	50	79,4 % (87,3 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	Д	63	51	81,0 % (88,6 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	F	63	56	88,9 % (94,7 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	G	63	52	82,5 % (89,9 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	Н	63	61	96,8 % (99,4 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF01_AE	63	53	84,1 % (91,1 %)	63	57	90,5 % (95,8 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF02_AG	63	49	77,8 % (86,0 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
О		63	44	69,8 % (79,3 %)	63	56	88,9 % (94,7 %)	63	63	100 % (100 %)
Н		63	55	87,3 % (93,5 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Верификация линейного диапазона для субтипов группы М, а также группы О и группы N

Для верификации линейности теста **cobas® HIV-1** для разных субтипов вируса использовали серии разведений, состоящие из семи (для образцов объемом 500 мкл) и шести (для образцов объемом 200 мкл) образцов, перекрывающих линейный диапазон теста. Образцы панелей готовили из высокотитражных супернатантов клеточных культур соответствующих субтипов РНК ВИЧ-1.

Тестирование проводили с двумя лотами реагентов **cobas® HIV-1**; каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 14 повторах.

Линейный диапазон теста **cobas® HIV-1** был подтвержден для субтипов группы М, группы О и группы N. Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало 0,2 log₁₀.

Специфичность

Специфичность теста **cobas® HIV-1** определяли методом тестирования ВИЧ-негативных образцов плазмы с ЭДТА от индивидуальных доноров. Всего тестировали 600 образцов плазмы с ЭДТА с двумя лотами реагентов теста **cobas® HIV-1**. Все образцы оказались отрицательными по РНК ВИЧ-1. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas® HIV-1** составила 100 % (доверительный интервал 95 %: ≥ 99,5 %).

07175426001-06RU

Doc Rev. 7.0

36

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas® HIV-1** определяли методом тестирования панели разведений микроорганизмов в позитивной по РНК ВИЧ и негативной по РНК ВИЧ плазме с ЭДТА. Микроорганизмы вносили в нормальную, не содержащую вирус человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ. Ни один из тестируемых микроорганизмов, не относящихся к ВИЧ, не оказывал интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте **cobas® HIV-1** получали для всех микроорганизмов в образцах без ВИЧ-1, положительный результат был получен для всех микроорганизмов, тестируемых в присутствии ВИЧ-1. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВИЧ-1-позитивного образца, содержащего потенциально кросс-реактивный микроорганизм, находился в пределах $\pm 0,3 \log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного внесенного контрольного образца.

Табл. 20 Микроорганизмы, тестируемые для определения перекрестной реактивности

Вирусы		Бактерии	Грибы
Аденовирус типа 5	Вирус варицелла зостер	Propionibacterium acnes	Candida albicans
Цитомегаловирус	Вирус Западного Нила	Staphylococcus aureus	
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус энцефалита Ст. Луис		
Вирус гепатита А	Вирус энцефалита долины Муррей		
Вирус гепатита В	Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4		
Вирус гепатита С	Вирус FSME (штамм NYPR)		
Вирус гепатита D	Вирус гриппа А		
Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 типа	Вирус Зика		
Вирус герпеса человека, тип 6	Папилломавирус человека		
Вирус простого герпеса, типы 1 и 2	Вирус желтой лихорадки		

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (34,5 г/л), прямого билирубина (0,25 г/л), непрямого билирубина (0,25 г/л), альбумина (58,7 г/л), гемоглобина (2,9 г/л) и человеческой ДНК (2 мг/л), а также наличие аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и антиядерные антитела (АЯА), изучались в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ.

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 21, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза C_{max} в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на рабочие характеристики теста. Отрицательные результаты были получены в тесте **cobas® HIV-1** для всех образцов, не содержащих ВИЧ, и положительные результаты — для всех образцов, содержащих ВИЧ-1. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВИЧ-1-позитивного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах $\pm 0,3 \log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного образца.

Табл. 21 Лекарственные препараты, тестируемые для определения интерферирующего влияния на количественное определение РНК ВИЧ в тесте cobas® HIV-1

Класс лекарственного препарата	Международное непатентованное название препарата	
Иммуномодуляторы	Пегинтерферон альфа-2а	Пегинтерферон альфа-2b
	Рибавирин	
Ингибитор проникновения ВИЧ	Маравирик	
Ингибиторы интегразы ВИЧ	Элвитегравир/Кобицистат	Ралтегравир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавирен	Невирапин
	Этравирин	Рилпивирин
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Атазанавир	Лопинавир
	Типранавир	Нелфинавир
	Дарунавир	Ритонавир
	Фозампренавир	Саквинавир
Ингибиторы протеазы ВГС	Боцепревир	Телапревир
	Симепревир	
Ингибиторы обратной транскриптазы или ДНК-полимеразы	Абакавир	Тенофовир
	Эмтрицитабин	Адефовир дипивоксил
	Энтекавир	Телбивудин
	Фоскарнет	Зидовудин
	Цидофовир	Ацикловир
	Ламивудин	Валганцикловир
	Ганцикловир	Софосбувир
Препараты для лечения оппортунистических инфекций	Азитромицин	Пиразинамид
	Кларитромицин	Рифабутин
	Этамбутол	Рифампицин
	Флуконазол	Сульфаметоксазол
	Изониазид	Триметоприм

Сравнение с тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0

Сравнительные испытания тестов cobas® HIV-1 и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test v2.0 (TaqMan® HIV-1 Test, v2.0) проводили методом анализа 251 образца плазмы с ЭДТА, полученных от инфицированных ВИЧ-1 пациентов, а также анализа 16 разведенных супернатантов клеточных культур. Тестируемые образы относились к вариантам ВИЧ-1 М (A–D, F–H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1 О и ВИЧ-1N и тестировались в двух повторах в независимом центре. Титры ниже диапазона количественного определения (< 20 копий/мл) были получены в одном из двух повторов для пяти образцов в обоих тестах, COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System и cobas® 6800/8800 System, и для пяти образцов только в тесте COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System. Один образец в тесте COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® дал валидный результат только для одной аликвоты. Концентрации ниже диапазона количественного определения были исключены из анализа. Для полученных результатов, выраженных в логарифмах, был проведен анализ методом регрессии Деминга. Для образцов, давших в обоих повторах результат в диапазоне количественного определения, для анализа использовали среднее значение $\log_{10}$ концентрации.

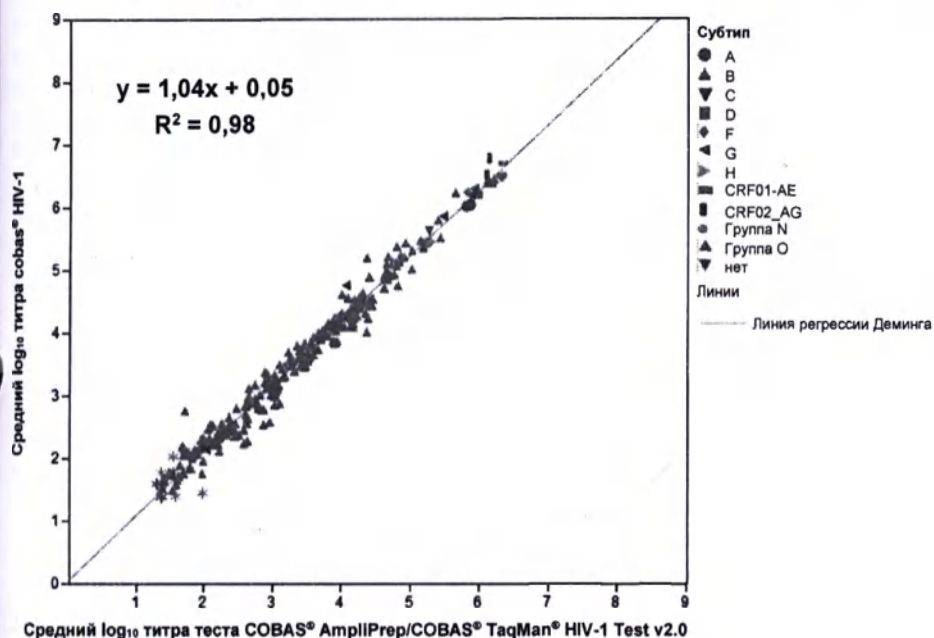
07175426001-06RU

Doc Rev. 7.0

38

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 17. Значок * на Рис. 17 обозначает однократное измерение.

Рис. 17 Регрессионный анализ результатов тестов cobas® HIV-1 и TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА



Системные нарушения

Частоту системных ошибок для теста **cobas® HIV-1** определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВИЧ-1 субтипа В группы М. Данные образцы тестировали в целевой концентрации примерно $3 \times$ предел обнаружения.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, положительный по ВИЧ-1, при этом частота системных ошибок составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 3,6 % [0 %: 3,6 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas® HIV-1** определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной ВИЧ-негативной человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ВИЧ-1 с высоким титром, равным $4,00E + 06$ копий/мл. Исследование проводили в системе **cobas® 6800 System**. Всего было проведено 5 постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 240 повторов отрицательных образцов дали валидный и отрицательный результат, таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,5 % [0 %: 1,5 %].

Основные рабочие характеристики для сухих капель плазмы на PSC

Предел обнаружения (LoD)

Предел обнаружения для набора **cobas® HIV-1** в образцах плазмы на PSC был определен путем анализа титров плазмы, присвоенных серийным разведениям супернатантов клеточной культуры ВИЧ-1 группы М в ВИЧ-отрицательной цельной крови человека. Панели из пяти концентраций, а также отрицательный образец тестировали с использованием трех лотов PSC и трех лотов наборов реагентов **cobas® HIV-1** в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах. Образцы панели с наибольшей концентрацией центрифугировали, после чего плазме присваивали титр методом ограничивающих калибраторов с помощью теста **cobas® HIV-1**. Для приготовления калибраторов высокой и низкой концентрации использовали 3-й международный стандарт ВИЧ-1 ВОЗ (группа М, субтип В).

Объединенные результаты для трех лотов PSC, отрицательных доноров и серийных разведений с присвоенными индивидуальными титрами плазмы приведены в Табл. 22. Исследование показало, что тест **cobas® HIV-1** при использовании с PSC позволяет обнаруживать РНК ВИЧ-1 в концентрации 790,2 копий/мл с частотой выявления 95 % по PROBIT.

Табл. 22 Предел обнаружения при использовании с PSC

Присвоенная концентрация в плазме (РНК ВИЧ-1, копии/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
1971,1	62	62	100,00
1925,3	63	63	100,00
1358,1	62	62	100,00
985,5	63	62	98,41
962,6	63	62	98,41
679	63	59	93,65
657	63	59	93,65
641,8	63	57	90,48
452,7	63	52	82,54
328,5	63	47	74,60
320,9	63	46	73,02
226,3	62	49	79,03
164,3	63	36	57,14
160,4	63	35	55,56
113,2	63	38	60,32
0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	790,2 копий/мл; доверительный интервал 95 %: 658,9–1003,6 копий/мл 1317 МЕ/мл; доверительный интервал 95 %: 1098,2–1672,7 МЕ/мл		

Оценка предела обнаружения для цельной крови

Соответствующие титры в цельной крови для того же образца определить с точностью невозможно, так как цельная кровь не является подходящим типом образца для определения вирусной нагрузки. Титры для цельной крови, основанные на количестве внесенной в образцы цельной крови РНК ВИЧ-1, не применялись для определения предела обнаружения, так как количество внесенной РНК не всегда соответствует количеству РНК в плазме. Даже после центрифугирования часть РНК может оставаться в лейкоцитарной пленке либо связываться с клеточной фракцией цельной крови. В то же время в других технологиях (например, сухая капля крови) титры внесенной в цельную кровь РНК использовались для оценки предела обнаружения. Поэтому предел обнаружения для цельной крови на PSC можно оценить с учетом эмпирического коэффициента, предположительно связанного со средним уровнем гематокрита (45 %) образцов (Табл. 23).

Значения предела обнаружения для цельной крови устанавливают исходя из следующего предположения:

приблизительный предел обнаружения для цельной крови = предел обнаружения плазмы на PSC / 1,8

Табл. 23 Приблизительный предел обнаружения для цельной крови

Предел обнаружения по PROBIT (частота выявления 95 %)	439,0 копий/мл
95%-й доверительный интервал	366,1–557,6 копий/мл

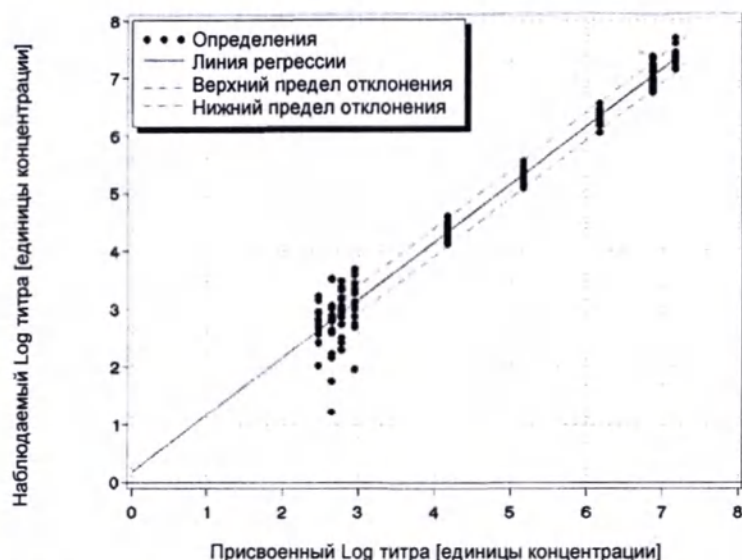
Линейный диапазон с применением PSC

Линейность теста cobas® HIV-1 в сочетании с PSC определяли методом тестирования серий разведений, которые включали 9 образцов панели, перекрывающих линейный диапазон для преобладающего субтипа В группы М ВИЧ-1. Образцы панели были приготовлены на основе высокотитражного супернатанта клеточной культуры РНК ВИЧ-1. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP06-A²⁰. Тестирование проводили с двумя лотами PSC и двумя лотами реагентов в двух системах cobas® 6800/8800 Systems с участием трех операторов, всего 20 повторов для каждого образца панели и каждого лота реагентов и PSC.

Аликвоты образца панели центрифугировали, после чего плазме присваивали титр методом ограничивающих калибраторов с помощью теста cobas® HIV-1. Для приготовления калибраторов высокой и низкой концентрации использовали 3-й международный стандарт ВИЧ-1 BO3 (группа М, субтип В).

При использовании с PSC линейный диапазон теста cobas® HIV-1 составляет от 790 копий/мл до $1,00E + 07$ копий/мл, при этом абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии составляет менее чем $\pm 0,24 \log_{10}$ для образцов на PSC (см. Рис. 18). В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,3 \log_{10}$ отклонения от линейной регрессии.

Рис. 18 Линейный диапазон определения с применением PSC



Внутрилабораторная воспроизводимость с применением PSC

Воспроизводимость теста cobas® HIV-1 в сочетании с PSC оценивали с помощью анализа серии разведений высокотитражного положительного образца ВИЧ-1 (образец супернатанта клеточных культур с высоким титром РНК ВИЧ-1) в ВИЧ-отрицательной цельной крови с ЭДТА. Пять разведений тестировали в 48 повторах для каждой концентрации и каждого объема образца с двумя лотами PSC и двумя лотами набора реагентов cobas® HIV-1 с использованием двух приборов и с участием двух операторов в течение 12 дней. Каждый образец проходил полную процедуру получения образца на PSC и аналитическую процедуру теста cobas® HIV-1 в полностью автоматизированных системах cobas® 6800/8800 Systems. Полученные результаты оценки воспроизводимости отражают все этапы постановки теста. Полученные результаты приведены в Табл. 24.

Тесты cobas® HIV-1 в сочетании с PSC показали высокую воспроизводимость результатов при использовании двух лотов PSC и реагентов в диапазоне концентраций от $2,00E + 03$ копий/мл до $1,00E + 07$ копий/мл.

Табл. 24 Внутрилабораторная воспроизводимость тестов cobas® HIV-1 в сочетании с PSC

Измеренные значения концентрации (копий/мл в плазме с ЭДТА после центрифугирования)	Тип материала	Общее СО
$1,02E+07$	Культура клеток	0,08
$9,12E+05$	Культура клеток	0,08
$8,32E+04$	Культура клеток	0,09
$7,94E+03$	Культура клеток	0,13
$2,00E + +03$	Культура клеток	0,23

Верификация субтипа при использовании PSC

Несмотря на то, что эффективность PSC не зависит от субтипа ВИЧ, были приготовлены разведения в цельной крови одного уровня концентрации для полученных из культуры образцов ВИЧ-1 основных субтипов ВИЧ-1 группы М (субтипы А, С и D). Точность и воспроизводимость определяли при тестировании каждой концентрации в 12 повторях для каждого образца. Тестирование проводили с одним лотом PSC и одним набором реагентов cobas® HIV-1.

Каждый образец цельной крови центрифугировали, после чего определяли титр в плазме относительно калибратора с помощью теста cobas® HIV-1. Для приготовления калибраторов высокой и низкой концентрации использовали 3-й международный стандарт ВИЧ-1 ВОЗ (группа М, субтип В).

Полученные результаты приведены в Табл. 25. Эти результаты подтверждают способность теста cobas® HIV-1 в сочетании с PSC обнаруживать и с точностью определять вирусную нагрузку ВИЧ-1 группы М субтипов А, С и D.

Табл. 25 Верификация ВИЧ-1 группы М субтипов А, С и D

Субтип ВИЧ-1 группы М	Число валидных повторов	Точность	Воспроизводимость	Эквивалентность плазма/PSC-плазма
Субтип А	12	-0,13	0,14	-0,20
Субтип С	12	-0,08	0,12	-0,10
Субтип D	12	-0,04	0,11	-0,10

Специфичность при использовании PSC

Специфичность теста cobas® HIV-1 в сочетании с PSC определяли путем анализа образцов полученной от индивидуальных доноров ВИЧ-отрицательной цельной крови с ЭДТА. В общей совокупности 159 индивидуальных образцов цельной крови с ЭДТА анализировали с применением двух лотов PSC и двух лотов набора реагентов теста cobas® HIV-1. Все образцы оказались отрицательными по РНК ВИЧ-1. При тестировании данной панели образцов специфичность теста cobas® HIV-1 составила 100 % (доверительный интервал 95 %: $\geq 98,13$ %).

Системные нарушения при использовании PSC

Частоту системных ошибок для теста cobas® HIV-1 при его использовании с PSC определяли путем тестирования в 100 повторях образцов цельной крови с ЭДТА, в которую вносили ВИЧ-1 субтипа В группы М. Данные образцы тестировали в целевой концентрации примерно 3 × предел обнаружения.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, положительный по ВИЧ-1, при этом частота системных ошибок составила 0 %.

Сравнение результатов между образцами сухой капли плазмы на PSC и образцами жидкой плазмы

Было проведено сравнение результатов в образцах сухой капли плазмы на PSC и в центрифугированных образцах плазмы с ЭДТА путем анализа 132 образцов от пациентов, инфицированных ВИЧ-1 (FP = проспективный отбор образцов, VL = определение вирусной нагрузки, CD = уровень CD4 в образцах). Образцы анализировались однократно (сухая капля плазмы на PSC и плазма с ЭДТА) во внешней лаборатории. Концентрации ниже диапазона количественного определения были исключены из анализа. Для полученных результатов, выраженных в логарифмах, был проведен анализ методом регрессии Деминга.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 19. Значки * и • на Рис. 19 обозначают однократные измерения.

Рис. 19 Регрессия Деминга

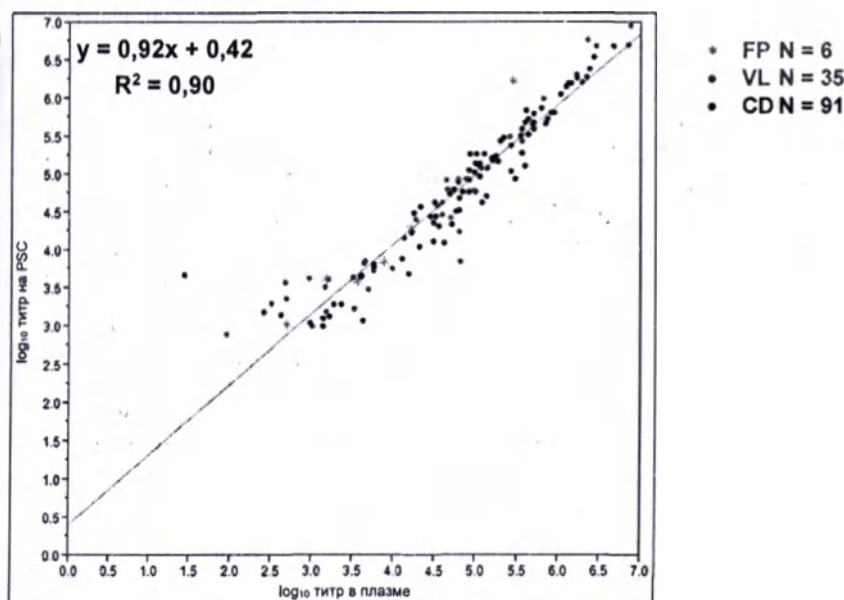


Табл. 26 Резюме статистических данных

Эквивалентность типов образца плазмы	Количество образцов с валидным титром	Анализ по методу Бленда-Альтмана		Анализ регрессии по методу Деминга		
		Средний Log10 разницы	95 % ДИ [ниж./верх.]	Наклон	Точка пересечения	R-квадрат
Сравнение PSC и жидкой плазмы	132	0,05	[-0,01; 0,11]	0,92	0,42	0,90

Дополнительная информация

Основные характеристики теста для анализа образцов плазмы с ЭДТА

Тип образцов	Плазма с K2-, K3-ЭДТА
Минимальный необходимый объем образца	650 мкл или 350 мкл
Объем обрабатываемого образца	500 мкл или 200 мкл
Аналитическая чувствительность	13,2 копий/мл (500 мкл) 35,5 копий/мл (200 мкл)
Линейный диапазон	500 мкл: 20 копий/мл — $1,0E + 07$ копий/мл 200 мкл: 50 копий/мл — $1,0E + 07$ копий/мл
Специфичность	100 % (односторонний доверительный интервал 95 %: 99,5 %)
Выявляемые генотипы	ВИЧ-1M (A–D, F–H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1O, ВИЧ-1N

Основные характеристики теста для анализа образцов сухих капель плазмы на PSC

Тип образцов	Сухая капля плазмы, подготовленная с помощью карточки для отделения плазмы (PSC)
Минимальный необходимый объем образца	140 мкл цельной крови
Объем обрабатываемого образца	850 мкл
Аналитическая чувствительность	790,2 копий/мл
Линейный диапазон	790 копий/мл — $1,0E + 07$ копий/мл
Специфичность	100 % (односторонний доверительный интервал 95 %: 98,3 %)

Условные обозначения

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

Табл. 27 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

	Вспомогательное программное обеспечение		Медицинское устройство для диагностики <i>in vitro</i>
	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
Rx Only	Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.		Дата производства

 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. 28 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 Diagnostics Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguari, 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

Товарные знаки и патенты

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

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2019.



0123



Литература

1. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126:946-954.
2. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007;297:2349-2350.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Updated 2016.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. HPTN Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493-505.
5. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second-line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS.* 2011;25:843-850.
6. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, et al.; PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER). Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58:23-31.
7. European AIDS Clinical Society 2017 Guidelines. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Recommendations for a public health approach. World Health Organization HIV/AIDS Programme, Geneva. 2016.
9. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al.; Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society – USA panel. *JAMA.* 2014;312:410-25.
10. Do T, Duncan J, Butcher A, Liegler T. Comparative frequencies of HIV low-level viremia between real-time viral load assays at clinically relevant thresholds. *J Clin Virol.* 2011;52 Suppl 1:S83-S89.
11. Paba P, Fabeni L, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M. Performance evaluation of the COBAS/TaqMan HIV-1 v2.0 in HIV-1 positive patients with low viral load: a comparative study. *J Virol Methods.* 2011;173:399-402.
12. Deeks SG. Durable HIV treatment benefit despite low-level viremia: reassessing definitions of success or failure. *JAMA.* 2011;286:224-226.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
17. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
18. 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.

07175426001-06RU

Doc Rev. 7.0

48

19. 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.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP06-A. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach. CLSI Document EP06-A:Wayne, PA; CLSI, 2003.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 6.0 10/2018	Обновлено описание скрининговых тестов, используемых в наборе отрицательных контролей NHP в табл. 2, табл. 3 и в разделе Меры предосторожности. Обновлены предупреждения об опасности для здоровья. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.
Doc. Rev. 7.0 10/2019	В раздел Сбор, транспортировка и хранение образцов добавлено примечание о необходимости повторного центрифугирования перед обработкой на приборе. Удалено повторяющееся примечание в разделе Пробоподготовка и преаналитическая подготовка образцов в виде сухой капли плазмы на PSC. Обновлена таблица символов. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

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

Срок годности

Стабильность в невскрытом виде при 2-8°C – до истечения указанного срока годности (максимально 25 месяцев с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке).

Назначение

Тест cobas HIV-1 является тестом *in vitro* для амплификации нуклеиновых кислот с целью количественного определения вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в полученных от инфицированных ВИЧ-1 лиц образцах плазмы с ЭДТА.

Тест предназначен для ведения пациентов с инфекцией ВИЧ-1 совместно с прочими клиническими и лабораторными маркерами инфекции. Тест может применяться для подтверждения инфекции ВИЧ-1 у лиц, реактивных по антителам к ВИЧ, а также для оценки прогноза с помощью определения исходных уровней вирусной нагрузки ВИЧ-1 и мониторинга эффективности антиретровирусной терапии на основании измерения изменений уровней РНК ВИЧ-1 в ходе курса терапии.

Тест cobas® HIV-1 не предназначен для использования в качестве скринингового теста на наличие ВИЧ-1 в донорской крови или плазме или в качестве диагностического теста для выявления инфекции ВИЧ-1.

Показания

Тест cobas HIV-1 является тестом *in vitro* для амплификации нуклеиновых кислот с целью количественного определения вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в полученных от инфицированных ВИЧ-1 лиц образцах плазмы с ЭДТА.

Тест предназначен для ведения пациентов с инфекцией ВИЧ-1 совместно с прочими клиническими и лабораторными маркерами инфекции. Тест может применяться для подтверждения инфекции ВИЧ-1 у лиц, реактивных по антителам к ВИЧ, а также для оценки прогноза с помощью определения исходных уровней вирусной нагрузки ВИЧ-1 и мониторинга эффективности антиретровирусной терапии на основании измерения изменений уровней РНК ВИЧ-1 в ходе курса терапии.

Тест cobas® HIV-1 не предназначен для использования в качестве скринингового теста на наличие ВИЧ-1 в донорской крови или плазме или в качестве диагностического теста для выявления инфекции ВИЧ-1.

* Карта для сбора и стабилизации сухих образцов плазмы из цельной крови для последующего диагностического исследования *in vitro* (cobas Plasma Separation Card) не зарегистрирована и не планируется для обращения на территории РФ. (далее по тексту: карта PSC, PSC).

Противопоказания

Не применимо, изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в образцах плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HIV-1).

pH

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

1. pH реагент MMX-R1 6,2 – 6,6
2. pH реагент HIV-1 MMX-R2 7.9-8.3 при 22 °C
3. pH реагент EB 8,3-8,7 при 25°C
4. pH реагент RNA QS 7,8-8,2 при 22 °C
5. pH реагент PASE 5,4 -5,6 при 10 °C

Упаковка

Реагенты в кассете cobas® HIV-1 поставляется в невскрываемой кассете, упакованной в коробку из мелованного картона. Одна кассета cobas® HIV-1 рассчитан на проведение 96 тестов. Кассета остается закрытой в течение всего рабочего процесса на системе cobas® 6800. Кассета не может быть вскрыта без нарушения целостности.

Кассета разделена на пять отделений (секций), не может быть разобрана на части. Каждое отделение имеет 8 отверстий.

Отделения кассеты:

1. Раствор протеазы (PASE) - 8 емкостной стрип, максимальная вместимость не более 34 мл, объем наполнения: 13-17 мл;
2. Количественный стандарт РНК (RNA-QS) - 8 емкостной стрип, максимальная вместимость не более 34 мл, объем наполнения: 13-17 мл;
3. Буфер для элюции (EB) - 8 емкостной стрип, максимальная вместимость не более 34 мл, объем наполнения: 13-17 мл;
4. Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)- 8 емкостной стрип, максимальная вместимость не более 14 мл, объем наполнения: 6 – 8 мл;
5. HIV-1 Мастермикс реагент 2 (HIV-1 MMX-R2) - 8 емкостной стрип, максимальная вместимость не более 14 мл, объем наполнения: 5.5 – 7.5 мл.

Параметры кассеты:

Материал (кассета и крышка кассеты): ударопрочный полистирол

Размеры кассеты вместе с крышкой (длина/ширина/высота): не более 127.76 мм x 85.48 мм x 60.1 мм

Собранная кассета, содержащая отделения (секции), не может быть разобрана на части. Кассета остается закрытой в течение всего рабочего процесса на системе cobas® 6800.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Вторичная упаковка:

Картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота) не более: 133 мм x 89 мм x 76 мм.

Вес: не более 247 г

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично. Ссылка на инструкцию по применению указана на маркировке изделия на русском языке.

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

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	СЕ-маркировка с указанием кода органа по сертификации		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Дата изготовления		Производитель
	Номер лота		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Каталожный номер		Температурный диапазон
	Содержимое		Срок годности
	Дистрибьютеры		Глобальный номер товара
	QR – код		

Маркировка картонной упаковки

Верхняя грань коробки

Наименование

Каталожный номер

Содержимого достаточно для проведения 96 тестов

Обозначение, что изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Температурный диапазон

Логотип производителя

Нижняя грань коробки

Каталожный номер коробки

Передняя грань коробки

Наименование

Логотип производителя

Задняя грань коробки

Состав

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

Объем реагента в отделении

Кодовые обозначения опасностей EUN210, EUN208

Боковая грань (1)

Сокращенное наименование

Название и адрес производителя

Названия и адреса некоторых дистрибьюторов

Страна происхождения

Боковая грань (2)

Краткое наименование

СЕ-маркировка с указанием кода органа по сертификации

Место для метки UDI (уникальный идентификатор товара)

Образец метки уникального идентификатора товара

QR – код

Глобальный номер товара

Номер лота

Дата изготовления

Срок годности

Каталожный номер

Боковая грань (3)

Краткое назначение изделия на разных языках

Маркировка кассеты

Наименование

Содержимого достаточно для проведения 96 тестов

Медицинское изделие для диагностики in vitro

Температурный диапазон

Каталожный номер

Номер лота

Срок годности

Адрес и название производителя

Страна происхождения

Каталожный номер коробк

Описание отслеживаемых RFID параметров

RFID параметр	Описание
Оставшийся объем	Для cobas omni реагентов эта информация соответствует количеству тестов. Когда значение достигнет нуля, реагент считается пустым и больше не может использоваться.
Дата окончания срока действия	Показывает дату, до которой данный лот действителен. Этот параметр фиксирован и защищен RFID меткой

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

RFID параметр	Описание
Идентификация (ID)	Идентифицирует тип реагента. Этот параметр фиксирован и защищен RFID меткой (может быть только прочитан, но не может быть перезаписан/изменен системой)
Количество тестов	Соответствует количеству тестов, которые могут быть выполнены в данной кассете. Количество тестов автоматически вычитается каждый раз, когда кассета используется. Как только значение достигнет нуля, кассета будет автоматически выброшена.
Время на борту	Применимо для всех кассеты. Для каждой кассеты существует максимально допустимое время нахождения на борту в минутах и записано на метке RFID. При нахождение на борту время аккумулируется. Когда время достигает максимально допустимого, то кассета больше не может использоваться. Время не аккумулируется, когда кассета находится в холодильнике на борту прибора при (2-8 °C).
Время после открытия	Параметр отражается в днях, в течение которых реагент может быть использован после открытия системой. При первом использование реагента система отмечает время. Для каждой кассеты существует максимально допустимое время после вскрытия, которое записано на RFID метке. Если реагент превышает допустимый порог, то он больше не может использоваться. Этот параметр не контролируется для контролей, т.к. каждая контрольная виала используется только раз.
Оставшееся количество постановок	Количество раз, которое кассета может быть использована (т.е. количество партий, которые можно сделать с этой кассетой) ограничено и отслеживается. Когда значение достигает нуля, кассета больше не может использоваться. Применяется только к тест-специфичным реагентам.

Макет маркировки на русском языке

 	Реагенты в кассете для количественного определения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в образцах плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® H334, H360, H402, HIV-1)
Регистрационное удостоверение № _____ от _____ Срок годности см. на упаковке Температура хранения см. на упаковке Номер лота см. на упаковке Производитель: «Roche Diagnostics GmbH», Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany Изделие предназначено только для диагностики in vitro Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com Кат. номер: 07000995190 Ссылка для получения «Инструкции по использованию» _____	

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

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесен символ:



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению



H334 При вдыхании может вызывать аллергическую реакцию (астму или затрудненное дыхание).

H360 Может отрицательно повлиять на способность к деторождению или на неродившегося ребенка.

H402 Вредно для водных организмов

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

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

Условия транспортировки

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

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в образцах плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HIV-1) с истекшим сроком годности или использованные флаконы, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с

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

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» разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель компания «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностикс ГмбХ») гарантирует, что реагенты cobas® HIV-1 соответствуют спецификациям, заявленным в Инструкции. 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.

Претензии по качеству (рекламация)

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

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.

Уполномоченный представитель 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.

Примечание

* Предназначен для совместного применения с Системой автоматизированной cobas® 6800 для проведения анализа нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции (cobas® 6800), в вариантах исполнения: стационарный, подвижный, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8973 от 27.09.2019 (далее по тексту Cobas® 6800).

Система cobas 8800 не зарегистрирована и не планируется для обращения на территории РФ.

** Используется совместно с:

Набор положительных контролей в кассете для контроля качества количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ), РНК вируса гепатита С (ВГС), РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) методом амплификации нуклеиновых кислот на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit/HBV/HCV/HIV-1 CTL), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.

Отрицательный контрольный материал в кассете cobas® NHP Negative Control Kit для контроля качества и оценки валидности результатов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® NHP Negative Control Kit), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8880 от 09.09.2019.

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, 03.11.2021

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

cobas® HIV-1

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в образцах плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HIV-1)** производства «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

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

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 02 ноября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

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

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

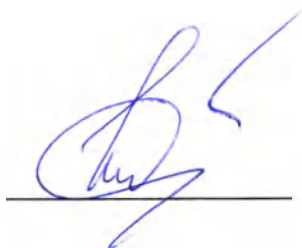
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Литература

1. Меллорс Д.В., Муноз А., Джорджи Д.В. (Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV) и др. "Плазменная вирусная нагрузка и CD4 + лимфоциты в качестве прогностических маркеров инфекции ВИЧ-1". Журнал "Анналы внутренней медицины" 1997;126:946-954.
2. Меллорс Д.В., Марголик Д.Б., Фейр Д.П. (Mellors JW, Margolick JB, Phair JP) и др. "Прогностическое значение РНК ВИЧ-1, количества клеток CD4 и количества клеток CD4 для прогрессирования до СПИДа и смерти при нелеченной инфекции ВИЧ-1". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA)" 2007;297:2349-2350.
3. Группа по антиретровирусным руководящим принципам для взрослых и подростков. "Руководящие принципы использования антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков". Министерство здравоохранения и социальных служб (Department of Health and Human Services). Доступно в: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Обновлено 2016.
4. Коэн М.С., Чен И.К., МакКолей М. (Cohen MS, Chen YQ, McCauley M) и др. Группа исследования HPTN. "Профилактика инфекции ВИЧ-1 с помощью ранней антиретровирусной терапии". "Журнал Новой Англии о медицине" 2011;365:493-505.
5. Филлипс А.Н., Пиллей Д., Гарнетт Д. (Phillips AN, Pillay D, Garnett G) и др. "Влияние на передачу резистентности ВИЧ-1 сроков осуществления мониторинга вирусной нагрузки для определения переходов от первой к второй линии антиретровирусных схем в условиях ограниченных ресурсов". Журнал "СПИД" 2011;25:843-850.
6. Сигалофф К.К., Хеймерс Р.Л., Вэллис К.Л. (Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL) и др.; Африканские исследования "ФармАксесс" (PharmAccess) для оценки резистентности (PASER). "Ненужные переключатели антиретровирусного лечения и накопление мутаций резистентности ВИЧ; два аргумента в пользу мониторинга вирусной нагрузки в Африке". "Журнал о Синдроме приобретенного иммунодефицита" 2011;58:23-31.
7. "Руководящие принципы Европейского клинического общества по СПИДу 2017". <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacsguidelines/eacs-guidelines.html>
8. "Консолидированные руководящие принципы по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции – Рекомендации по подходу в области общественного здравоохранения". Программа Всемирной организации здравоохранения по ВИЧ/СПИД, Женева. 2016.
9. Гунтхард Х.Ф., Аберг Д.А., Эрон Д.Д. (Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ) и др.; "Антиретровирусное лечение ВИЧ-инфекции среди взрослых: Рекомендации Международной противовирусной ассоциации за 2014 год – группы США". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA)" 2014;312:410-25.
10. До Т., Дункан Д., Бутчер А., Лиглер Т. (Do T, Duncan J, Butcher A, Liegler T). "Сравнительная частота низкоуровневой вирусной нагрузки при анализе вирусной нагрузки в режиме реального времени при клинически значимых пороговых значениях". "Журнал клинической вирусологии" 2011;52 Прил 1:S83-S89.
11. Паба П., Фабени Л., Сиккоцци М., Перно К.Ф., Циотти М (Paba P, Fabeni L, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M). "Оценка эффективности COBAS/TaqMan ВИЧ-1 v2.0 у ВИЧ-1 положительных пациентов с низкой вирусной нагрузкой: сравнительное исследование". "Журнал вирусологических методов" 2011;173:399-402.
12. Дикс С.Д. (Deeks SG). "Устойчивый эффект от лечения ВИЧ, несмотря на низкую вирусную нагрузку: переоценка определений успеха или неудачи". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA)" 2011;286:224-226.
13. Лонго М.К., Бернингер М.С., Хартлей Д.Л. (Longo MC, Berninger MS, Hartley JL). "Использование урацил ДНК гликозилазы для борьбы с переносимым загрязнением в полимеразной цепной реакции". Журнал "Ген" 1990;93:125-128.
14. Сава Р., МакОлей-Хечт К., Браун Т., Перл Л. (Sawa R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L). "Структурная основа специфической эксцизионной репарации оснований урацил-ДНК-гликозилазой". Журнал "Природа" 1995;373:487-493.
15. Мол К.Д., Арвай А.С., Слуппахуг Д. (Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G) и др. "Кристаллическая структура и мутационный анализ гликозилазы урацил-ДНК человека: структурная основа специфичности и катализа". Журнал "Клетка" 1995;80:869-878.
16. Хигучи Р., Доллингер Д., Уолш П.С., Гриффит Р. (Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R). "Одновременная амплификация и обнаружение специфических последовательностей ДНК". Журнал "Биотехнология" (Нью-Йорк) 1992;10:413-417.
17. Хейд К.А., Стивенс Д., Ливэк Д.К., Уиллиамс П.М. (Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM). "Количественная ПЦР в реальном времени". Журнал "Исследование генома" 1996;6:986-994.
18. Центр по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention). "Биобезопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях", 5-е изд. Департамент здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services), Служба общественного здравоохранения, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальные институты здравоохранения. Публикационный номер NHS (CDC) 21-1112, пересмотренный в декабре 2009 года.
19. Институт клинических лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). "Защита лабораторных работников от профессионально приобретенных инфекций". Утвержденное руководство - Четвертое издание. Документ CLSI M29-A4: Уэйн, Пенсильвания: CLSI, 2014.
20. Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) EP06-A. "Оценка линейности количественных методик измерения: Статистический подход". Документ CLSI EP06-A: Уэйн, Пенсильвания: CLSI, 2003.

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

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва
Шестнадцатого ноября две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошениковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 54-1552

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



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 64 (шестьдесят четыре) листа.

Л.В.Дейнеко