



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 26.01.2021

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах сыворотки и плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HBV)

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

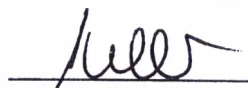
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 26 January 2021



**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021



cobas[®] HBV

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

Для диагностики in vitro

cobas[®] HBV

P/N: 07000979190

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	6
Реагенты и контроли теста cobas® HBV	6
Реагенты cobas omni для пробоподготовки	8
Хранение реагентов и правила работы с ними	9
Необходимые дополнительные материалы	11
Необходимое оборудование и программное обеспечение	11
Меры предосторожности и правила работы с реагентами	12
Меры предосторожности	12
Обращение с реагентами	13
Надлежащая лабораторная практика	13
Сбор, транспортировка и хранение образцов	13
Образцы	14
Инструкция по работе с набором	15
Рекомендации по процедуре	15
Постановка теста cobas® HBV	15
Результаты	16
Контроль качества и валидности результатов	16
Интерпретация результатов	17
Ограничения процедуры	17
Результаты неклинических испытаний теста	18
Основные характеристики набора	18
Предел обнаружения (LoD)	18
Линейный диапазон	20
Внутрилабораторная воспроизводимость	22
Определение и верификация генотипов	25
Специфичность	28

Аналитическая специфичность	28
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества	28
Корреляция методов	30
Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови	31
Системные нарушения	32
Перекрестная контаминация	32
Дополнительная информация	33
Основные характеристики теста	33
Условные обозначения	34
Производитель и распространители	35
Товарные знаки и патенты	35
Авторское право	35
Литература	36
Редакция документа	38

Назначение

Тест cobas® HBV является тестом *in vitro*, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах человеческой плазмы с ЭДТА или сыворотки крови, полученных от инфицированных ВГВ лиц.

Данный тест предназначен для помощи при наблюдении пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, получающих противовирусную терапию. Тест может использоваться для определения исходных уровней ДНК ВГВ, а также уровней во время лечения для оценки ответа на лечение. Результаты теста cobas® HBV необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

Описание теста

Введение

ВГВ является одним из нескольких вирусов, вызывающих вирусный гепатит. Свыше 2 миллиардов людей в мире инфицированы ВГВ и более 350 миллионов человек являются хроническими носителями данного вируса¹. ВГВ является ведущей причиной заболеваний печени в Соединенных Штатах Америки (США), несмотря на снижение частоты острой инфекции в результате вакцинации и внедрения универсальных мер предосторожности при использовании игл². В США инфицировано ВГВ в среднем от 0,3 % до 0,5 % населения, при этом от 47 % до 70 % случаев определяются у людей, родившихся вне США². Кроме того, целевые скрининговые исследования показали, что в определенных группах иммигрантов, имеющих повышенный риск, распространенность инфекции превышает 15 %³. Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией характеризуются высоким риском развития осложнений, включая хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному⁴⁻⁷. Серологические маркеры часто используются в качестве диагностических и прогностических индикаторов острой или хронической ВГВ-инфекции⁸. В настоящее время Центр по контролю и профилактике заболеваний США расширил рекомендации по стандартному скринингу у лиц с высоким риском инфицирования, включив в них скрининг групп населения, в которых поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) встречается с частотой выше 2 %, таких как люди из эндемичных регионов мира (например, Азии и Африки), мужчины, имеющие секс с мужчинами, и потребители инъекционных наркотиков².

Наиболее распространенным маркером ВГВ-инфекции является наличие HbsAg⁸. Несмотря на то что у носителей возможно исчезновение HBsAg и появление антител к HBsAg, у них сохраняется риск серьезных осложнений со стороны печени в дальнейшем^{9,10}. HBe-антиген (HBeAg) обычно используется в качестве дополнительного маркера, который указывает на активную репликацию ВГВ, связанную с прогрессирующим заболеванием печени. Сохранение HBeAg свидетельствует о повышенном риске развития конечной стадии заболевания печени^{9,10}. Различные штаммы ВГВ, возникшие в результате пресеге-мутаций, могут утрачивать способность продуцировать HBeAg даже при острой инфекции, что ограничивает использование данного маркера для мониторинга прогрессирования заболевания⁷.

Обоснование необходимости тестирования ВГВ

Количество ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА и сыворотке крови может определяться с помощью методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, например ПЦР¹¹⁻¹⁴. Несколько ключевых руководств рекомендуют для количественного определения ДНК ВГВ использовать метод ПЦР в режиме реального времени, главным образом вследствие повышенной чувствительности и более широкого линейного диапазона^{15,16}.

Принципы теста

Тест **cobas® HBV** является количественным тестом, выполняемым в системе **cobas® 6800 System** или **cobas® 8800 System**. Тест **cobas® HBV** позволяет выявить и количественно определить ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА или сыворотке крови от инфицированных пациентов при применении как в лабораториях, участвующих в клинических испытаниях, так и в лабораториях, проводящих рутинное обследование пациентов с ВГВ. Один зонд применяется в тесте для детекции и количественного определения (но не дифференциации) генотипов А–Н. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта DNA-QS — фрагмента ДНК, не относящейся к геному ВГВ, который вносится в каждый образец во время пробоподготовки. DNA-QS также используется как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas® HBV** 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 как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «ДНК ВГВ выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты полученного от пациента образца, внешних контролей и вносимых молекул защищенной ДНК (DNA-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 нуклеиновой кислоты-мишени из образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВГВ. Избирательная амплификация DNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВГВ. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для амплификации. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон) ^{14,17,18}. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав ПЦР-смеси, на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °С.

Мастермикс теста **cobas® HBV** содержит зонды для детекции последовательностей-мишеней ВГВ и нуклеиновой кислоты КС, соответственно. Каждый зонд, специфичный для ВГВ и DNA-QS, мечен одним из двух флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет второй краситель, который является гасителем. Сигналы от двух репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней ВГВ и DNA-QS ^{12,13}. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время амплификации зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и

07175434001-03RU

Doc Rev. 4.0

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. Поскольку сигналы от двух специфичных репортерных красителей измеряются при разных длинах волн, происходит одновременная детекция и дифференциация амплифицированных мишеней ВГВ и DNA-QS.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HBV

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

Табл. 1 cobas® HBV

cobas® HBV

Хранить при 2–8 °C

Кассета на 96 тестов (P/N 07000979190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 96 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUN210: паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: может вызывать аллергическую реакцию. Содержит: субтилизин, 9014-01-1	13 мл
Количественный стандарт ДНК (DNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящийся к ВГВ конструктор ДНК, содержащий не относящиеся к ВГВ специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная ДНК), < 0,002 % поли-гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	13 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	13 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	5,5 мл
HBV мастермикс реагент 2 (HBV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP и dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВГВ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВГВ и количественного стандарта ВГВ, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,1 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,10 % 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(+))	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага 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(+))	< 0,001 % высокотитражная синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага 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 HBc; 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 за медицинской помощью. 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 стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	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. EUN032: 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® HBV. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

07175434001-03RU

Doc Rev. 4.0

Хранение реагентов и правила работы с ними

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

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

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

Реагент	Температура хранения
cobas® HBV	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. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем cobas® 6800/8800 System.

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

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HBV	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.

Необходимые дополнительные материалы

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

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

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программа cobas® 6800/8800 и аналитический пакет cobas® HBV должны быть установлены на прибор(ы). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 8 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®** HBV не был валидирован для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГВ в крови или ее продуктах или диагностического теста для подтверждения ВГВ-инфекции.
- 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^{19,20}. Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas®** HBV 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.
- 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.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы, находящиеся в первичных пробирках.**
- 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 при работе с образцами.

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®** HBV, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилуэнт для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов залейте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- 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®** HBV 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 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем **cobas®** 6800/8800 System.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

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

Храните все образцы при рекомендованных температурах.

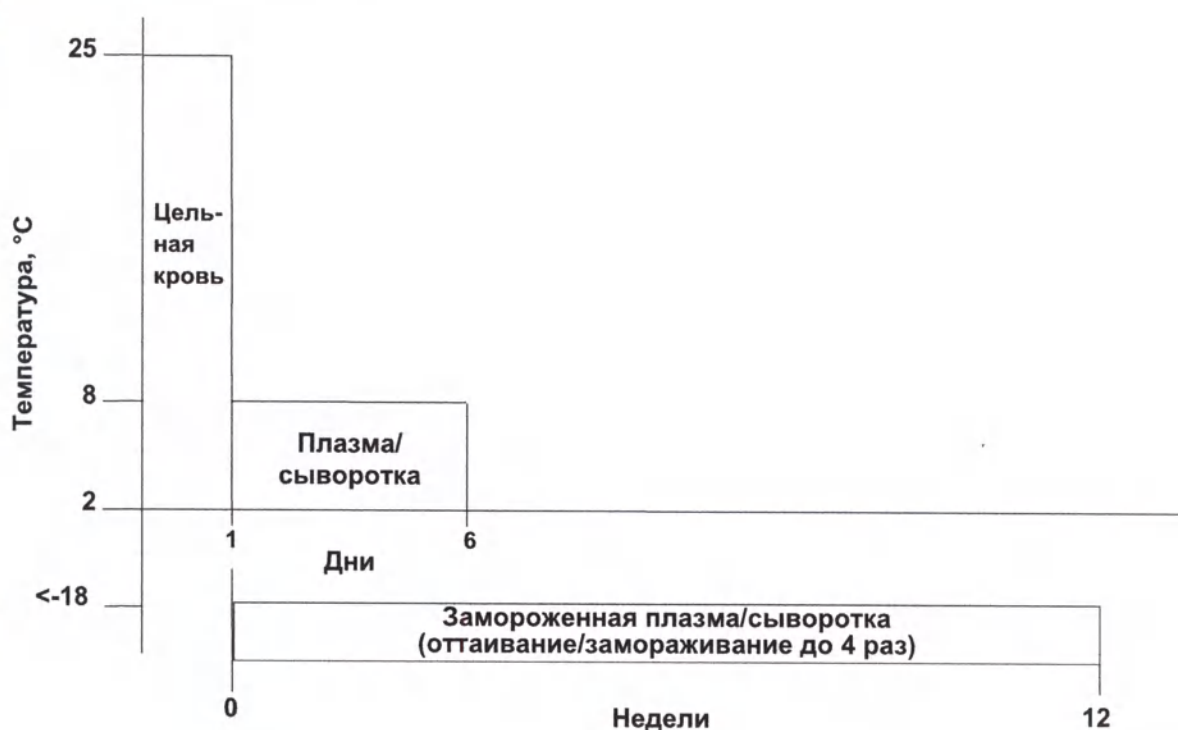
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

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

Образцы

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

Рис. 1 Условия хранения образцов



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

Инструкция по работе с набором

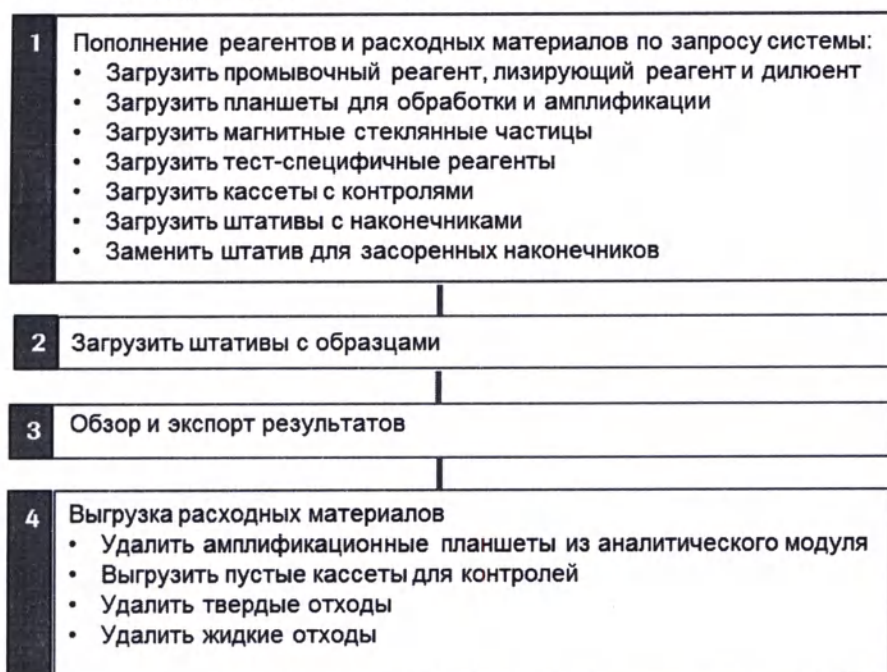
Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas® HBV**, 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**.

Постановка теста cobas® HBV

Тест **cobas® HBV** можно проводить для двух минимально объемов образца — 350 мкл (объем обрабатываемого образца равен 200 мкл) и 650 мкл (объем обрабатываемого образца равен 500 мкл). Процедура теста подробно описана в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**. На Рис. 2 ниже приведена схема постановки теста.

Рис. 2 Процедура теста **cobas® HBV**



Результаты

Системы **cobas® 6800/8800 System** автоматически определяют концентрацию ДНК ВГВ в образцах и контролях. Концентрация ДНК ВГВ выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл).

Контроль качества и валидности результатов

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

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

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 9 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
(-) C	Q02 (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(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
HxV H(+)C	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(+)C соответствует низкотитражному положительному контролю **cobas® HBV/HCV/HIV-1**, а HxV H(+)C 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. 10 Интерпретация отдельных результатов мишеней

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	ДНК ВГВ не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВГВ не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLOQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГВ выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 10 МЕ/мл (500 мкл) Минимальная концентрация = 25 МЕ/мл (200 мкл)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВГВ выявлена».
> Titer Max ^a	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULOQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГВ выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E + 09 МЕ/мл (500 мкл и 200 мкл)

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

Ограничения процедуры

- Тест cobas® HBV 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 System.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Данный тест валидирован только для работы с образцами плазмы с ЭДТА и сыворотки. Тестирование образцов другого типа может привести к получению неточных результатов.
- Количественное определение ДНК ВГВ 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® HBV, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к заниженной оценке вирусной концентрации или неспособности обнаружить вирус.
- 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® HBV не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГВ в крови или ее продуктах или диагностического теста для подтверждения ВГВ-инфекции.

Результаты неклинических испытаний теста

Основные характеристики набора

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения для теста **cobas® HBV** определяли методом анализа разведений Международного стандарта ВОЗ для ДНК вируса гепатита В для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (2-й Международный стандарт ВОЗ) генотипа А, полученного от NIBSC, в ВГВ-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для образцов объемом 500 мкл и 200 мкл. Панели из восьми концентраций с негативным образцом тестировали для объема образцов 500 мкл и из девяти концентраций — для объема образцов 200 мкл с использованием трех лотов наборов реагентов теста **cobas® HBV** в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови для обоих объемов образцов приведены в Табл. 11 до Табл. 14 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas® HBV** выявляет ДНК ВГВ в концентрации 3 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 500 мкл и в концентрации 17,5 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 200 мкл в образцах плазмы с ЭДТА. Для сыворотки крови полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas® HBV** выявляет ДНК ВГВ в концентрации 3 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 500 мкл и в концентрации 15 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 200 мкл.

Табл. 11 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	185	97,88
3,0	189	183	96,83
2,0	189	166	87,83
LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	2,7 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 2,4–3,1 МЕ/мл		

Табл. 12 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (500 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	186	98,41
3,0	189	187	98,94
2,0	189	172	91,01
LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	2,4 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 2,0–2,7 МЕ/мл		

Табл. 13 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	188	99,47
20,0	189	189	100,00
17,5	189	182	96,30
15,0	189	179	94,71
12,5	189	170	89,95
10,0	189	142	75,13
5,0	189	87	46,03
LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	15,5 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 14,4–16,9 МЕ/мл		

Табл. 14 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (200 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	189	100,00
20,0	189	187	98,94
17,5	189	189	100,00
15,0	189	184	97,35
12,5	189	174	92,06
10,0	189	170	89,95
5,0	189	107	56,61
LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %		12,5 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 11,6–13,8 МЕ/мл	

Линейный диапазон

Линейность теста **cobas® HBV** определяли методом тестирования серий разведений, которая включала 15 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа (генотип А). Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК ВГВ, образцы панели с меньшим титром готовили из клинических образцов. Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas® HBV** составляет от LLoQ (нижний предел количественного определения; 10 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и 25 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (верхний предел количественного определения; $1,00E + 09$ МЕ/мл). Линейная панель была подготовлена для диапазона от одной концентрации ниже LLoQ (например, 7,5 МЕ/мл) до одной концентрации выше ULoQ (например, $2,0E + 09$ МЕ/мл), с включением клинически важных значений. Кроме того, она в большинстве случаев имела шаг, равный $1,0 \log_{10}$ на протяжении линейного диапазона. Для каждого образца панели указывалась номинальная концентрация в МЕ/мл и источник ДНК ВГВ.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл тест **cobas® HBV** является линейным в диапазоне от 10 МЕ/мл до $1,00E + 09$ МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем $\pm 0,2 \log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,24 \log_{10}$.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл тест **cobas® HBV** является линейным в диапазоне от 25 МЕ/мл до $1,00E + 09$ МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем $\pm 0,2 \log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,24 \log_{10}$.

Соответствующие результаты приведены на Рис. 3 до Рис. 6.

Рис. 3 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (500 мкл)

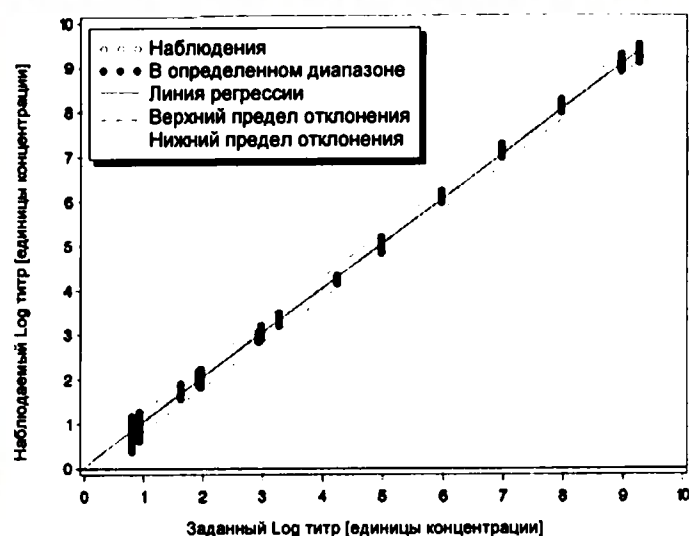


Рис. 4 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (200 мкл)

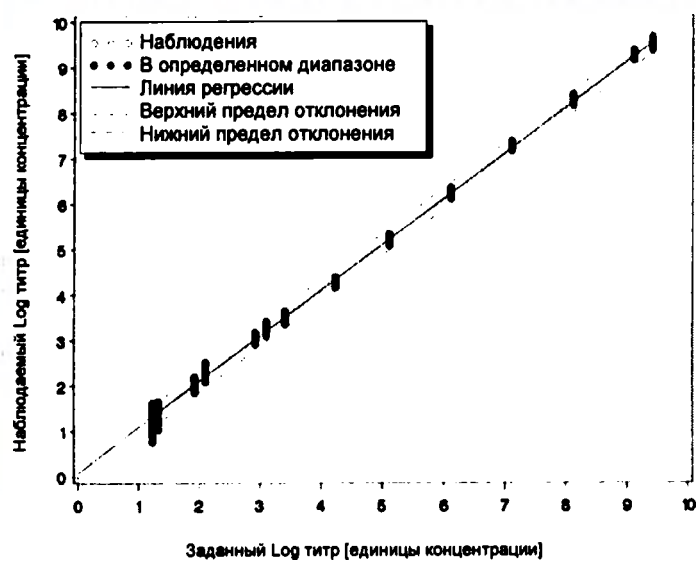


Рис. 5 Линейный диапазон определения в сыворотке (500 мкл)

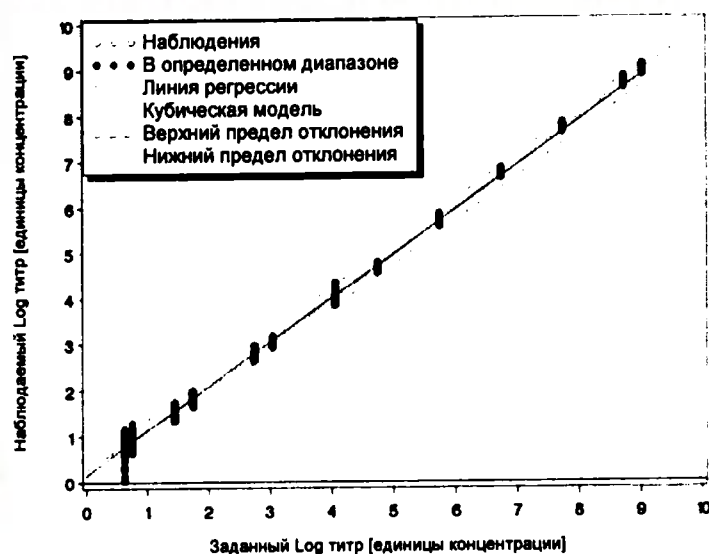
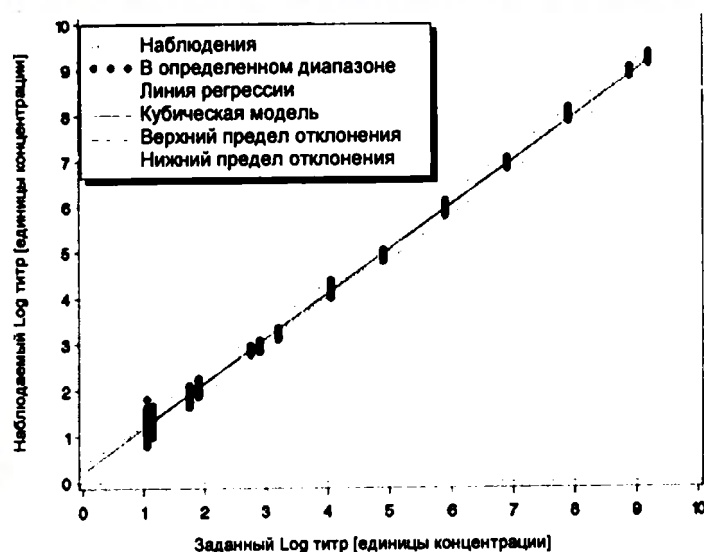


Рис. 6 Линейный диапазон определения в сыворотке (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas® HBV** определяли методом анализа серии разведений клинических образцов (КО), содержащих ВГВ (генотип А), или плазмидной ДНК ВГВ в ВГВ-негативной плазме с ЭДТА или сыворотке крови. Всего тестировали 10–12 разведений в 48 повторах для каждого разведения и объема образца с тремя лотами набора реагентов теста **cobas® HBV** в трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas® HBV** в полностью автоматизированных системах **cobas® 6800/8800 System**. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 15 до Табл. 18.

Тест cobas® HBV продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов набора реагентов, тестируемых в диапазоне концентраций от $5,00E + 01$ МЕ/мл до $1,0E + 09$ МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и от $1,00E + 02$ МЕ/мл до $1,0E + 08$ МЕ/мл (плазма с ЭДТА) и $1,0E + 09$ МЕ/мл (сыворотка крови) для образцов объемом 200 мкл.

Табл. 15 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			Все лоты Общее СО
			Лот 1 СО	Лот 2 СО	Лот 3 СО	
$1,00E + 09$	$9,32E + 08$	Плазмидная ДНК	0,04	0,07	0,09	0,07
$1,00E + 08$	$9,32E + 07$	Плазмидная ДНК	0,04	0,08	0,05	0,06
$1,00E + 07$	$9,32E + 06$	Плазмидная ДНК	0,06	0,05	0,04	0,05
$1,00E + 06$	$9,32E + 05$	Плазмидная ДНК	0,06	0,07	0,04	0,06
$1,00E + 05$	$9,32E + 04$	Плазмидная ДНК	0,06	0,06	0,07	0,06
$2,00E + 04$	$1,71E + 04$	Клинический образец	0,05	0,03	0,03	0,04
$2,00E + 03$	$1,86E + 03$	Плазмидная ДНК	0,05	0,04	0,07	0,05
$1,00E + 03$	$8,54E + 02$	Клинический образец	0,04	0,05	0,04	0,04
$1,00E + 03$	$9,32E + 02$	Плазмидная ДНК	0,06	0,06	0,05	0,06
$1,00E + 02$	$8,54E + 01$	Клинический образец	0,07	0,08	0,07	0,07
$1,00E + 02$	$9,32E + 01$	Плазмидная ДНК	0,10	0,08	0,09	0,09
$5,00E + 01$	$4,27E + 01$	Клинический образец	0,09	0,04	0,08	0,08

* 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.

Табл. 16 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы сыворотки объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			Все лоты Общее СО
			Лот 1 СО	Лот 2 СО	Лот 3 СО	
$1,00E + 09$	$5,47E + 08$	Плазмидная ДНК	0,05	0,06	0,03	0,05
$1,00E + 08$	$5,47E + 07$	Плазмидная ДНК	0,03	0,04	0,03	0,04
$1,00E + 07$	$5,47E + 06$	Плазмидная ДНК	0,05	0,05	0,03	0,05
$1,00E + 06$	$5,47E + 05$	Плазмидная ДНК	0,04	0,06	0,06	0,05
$1,00E + 05$	$5,47E + 04$	Плазмидная ДНК	0,04	0,03	0,03	0,04
$2,00E + 04$	$1,12E + 04$	Клинический образец	0,10	0,07	0,08	0,08
$2,00E + 03$	$1,09E + 03$	Плазмидная ДНК	0,05	0,05	0,03	0,05
$1,00E + 03$	$5,62E + 02$	Клинический образец	0,03	0,14	0,03	0,09
$1,00E + 03$	$5,47E + 02$	Плазмидная ДНК	0,04	0,05	0,04	0,04
$1,00E + 02$	$5,62E + 01$	Клинический образец	0,09	0,06	0,07	0,07
$1,00E + 02$	$5,47E + 01$	Плазмидная ДНК	0,05	0,07	0,04	0,06
$5,00E + 01$	$2,81E + 01$	Клинический образец	0,07	0,06	0,10	0,08

* 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.

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

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E + 08	1,28E + 08	Плазмидная ДНК	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E + 07	1,28E + 07	Плазмидная ДНК	0,06	0,04	0,02	0,04
1,00E + 06	1,28E + 06	Плазмидная ДНК	0,03	0,04	0,04	0,03
1,00E + 05	1,28E + 05	Плазмидная ДНК	0,02	0,06	0,05	0,05
2,00E + 04	1,71E + 04	Клинический образец	0,03	0,05	0,03	0,04
2,00E + 03	2,57E + 03	Плазмидная ДНК	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E + 03	8,54E + 02	Клинический образец	0,07	0,05	0,03	0,05
1,00E + 03	1,28E + 03	Плазмидная ДНК	0,06	0,07	0,03	0,05
1,00E + 02	8,54E + 01	Клинический образец	0,09	0,09	0,07	0,09
1,00E + 02	1,28E + 02	Плазмидная ДНК	0,06	0,09	0,11	0,09

* 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.

Табл. 18 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы сыворотки объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E + 09	7,92E + 08	Плазмидная ДНК	0,04	0,03	0,03	0,04
1,00E + 08	7,92E + 07	Плазмидная ДНК	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E + 07	7,92E + 06	Плазмидная ДНК	0,04	0,03	0,04	0,04
1,00E + 06	7,92E + 05	Плазмидная ДНК	0,03	0,05	0,04	0,04
1,00E + 05	7,92E + 04	Плазмидная ДНК	0,06	0,07	0,03	0,06
2,00E + 04	1,12E + 04	Клинический образец	0,16	0,08	0,03	0,11
2,00E + 03	1,58E + 03	Плазмидная ДНК	0,05	0,04	0,05	0,05
1,00E + 03	5,62E + 02	Клинический образец	0,07	0,04	0,04	0,05
1,00E + 03	7,92E + 02	Плазмидная ДНК	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E + 02	5,62E + 01	Клинический образец	0,09	0,10	0,07	0,09
1,00E + 02	7,92E + 01	Плазмидная ДНК	0,08	0,09	0,09	0,08

* 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.

Определение и верификация генотипов

Способность теста **cobas® HBV** выявлять генотипы ВГВ определяли указанным ниже образом.

- Определение предела обнаружения для генотипов от В до Н и распространенного мутанта рресоре в образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови по протоколам постановки для объема 500 мкл.
- Верификация предела обнаружения для генотипов от В до Н и распространенного мутанта рресоре в образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови по протоколам постановки для объема 200 мкл.
- Верификация линейности для генотипов от В до Н и распространенного мутанта рресоре.

Предел обнаружения для генотипов от В до Н и распространенного мутанта рресоре

Предел обнаружения для теста **cobas® HBV** определяли методом анализа серии разведений для семи разных генотипов (В, С, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта рресоре (G1896A; C1858T) в ВГВ-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для объема 500 мкл. Панели из восьми концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов **cobas® HBV** в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл приведены в Табл. 19 и Табл. 20 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas® HBV** выявляет все генотипы ВГВ с пределом обнаружения (LoD), аналогичным генотипу А ВГВ.

Табл. 19 Предел обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА (500 мкл)

Генотип	LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	95%-й доверительный интервал
Генотип В	3,45 МЕ/мл	От 2,95 МЕ/мл до 4,32 МЕ/мл
Генотип С	4,13 МЕ/мл	От 3,32 МЕ/мл до 5,82 МЕ/мл
Генотип D	4,52 МЕ/мл	От 3,59 МЕ/мл до 6,49 МЕ/мл
Генотип E	3,21 МЕ/мл	От 2,76 МЕ/мл до 3,98 МЕ/мл
Генотип F	1,87 МЕ/мл	От 1,66 МЕ/мл до 2,24 МЕ/мл
Генотип G	2,49 МЕ/мл	От 2,17 МЕ/мл до 3,02 МЕ/мл
Генотип H	6,55 МЕ/мл	От 5,33 МЕ/мл до 8,77 МЕ/мл
Мутант рресоре	2,38 МЕ/мл	От 2,08 МЕ/мл до 2,90 МЕ/мл

Табл. 20 Предел обнаружения для генотипа ДНК ВГВ в сыворотке крови (500 мкл)

Генотип	LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	95%-й доверительный интервал
Генотип В	3,30 МЕ/мл	От 2,76 МЕ/мл до 4,30 МЕ/мл
Генотип С	3,34 МЕ/мл	От 2,83 МЕ/мл до 4,23 МЕ/мл
Генотип D	2,59 МЕ/мл	От 2,17 МЕ/мл до 3,42 МЕ/мл
Генотип E	2,67 МЕ/мл	От 2,25 МЕ/мл до 3,49 МЕ/мл
Генотип F	1,98 МЕ/мл	От 1,72 МЕ/мл до 2,45 МЕ/мл
Генотип G	2,07 МЕ/мл	От 1,75 МЕ/мл до 2,66 МЕ/мл
Генотип H	3,48 МЕ/мл	От 2,89 МЕ/мл до 4,60 МЕ/мл
Мутант рресоре	1,65 МЕ/мл	От 1,43 МЕ/мл до 2,03 МЕ/мл

Верификация предела обнаружения для генотипов от В до Н и распространенного мутанта ргесоре

Клинические образцы с ДНК ВГВ всех генотипов (В, С, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта ргесоре (G1896A; C1858T) разводили до трех разных концентраций в плазме с ЭДТА и сыворотке крови. Частоту выявления определяли при тестировании каждой концентрации в 63 повторях для каждой концентрации. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas® HBV**. Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл приведены в Табл. 21 и Табл. 22. Полученные результаты подтвердили способность теста **cobas® HBV** выявлять ДНК ВГВ семи разных генотипов и распространенного мутанта ргесоре в концентрации 12,50 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 93,65\%$ с верхним односторонним 95%-м доверительным интервалом 97,80 %.

Табл. 21 Верификация предела обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА (200 мкл)

Генотип	6,25 МЕ/мл			12,50 МЕ/мл			18,75 МЕ/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 *)
В	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
С	63	45	71,43 (80,65)	63	62	98,41 (99,92)	62	62	100,00 (100,00)
D	61	49	80,33 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	62	61	98,39 (99,92)
E	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	54	85,71 (92,34)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
G	63	46	73,02 (82,02)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	33	52,38 (63,26)	63	59	93,65 (97,80)	63	59	93,65 (97,80)
Мутант ргесоре	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Табл. 22 Верификация предела обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в сыворотке крови (200 мкл)

Генотип	6,25 МЕ/мл			12,50 МЕ/мл			18,75 МЕ/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 *)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
D	63	53	84,13 (91,13)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
E	63	54	85,71 (92,34)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	59	93,65 (97,80)	63	63	100,00 (100,00)	62	62	100,00 (100,00)
G	63	59	93,65 (97,80)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	47	74,60 (83,37)	63	61	96,83 (99,43)	63	62	98,41 (99,92)
Мутант <i>precore</i>	63	60	95,24 (98,66)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Линейность для генотипов от В до Н и распространенного мутанта *precore*

Серия разведений, которая использовалась для верификации линейности теста **cobas® HBV** для разных генотипов, состояла из 10 образцов, перекрывающих весь ожидаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК, образцы панели с меньшим титром готовили путем разведения высокотитражных клинических образцов. Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрытие величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas® HBV** составлял от LLoQ (10 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл, 25 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ ($1,00E + 09$ МЕ/мл) и содержал как минимум одно клинически важное значение. Двадцать один повтор для каждой концентрации в плазме с ЭДТА и сыворотке крови тестировали в трех лотах реагентов теста **cobas® HBV**.

Линейность в линейном диапазоне теста **cobas® HBV** была подтверждена для всех семи генотипов (B, C, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта *precore* (G1896A; C1858T). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало $\pm 0,2 \log_{10}$.

Специфичность

Специфичность теста **cobas® HBV** определяли методом тестирования ВГВ-негативных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови от индивидуальных доноров. В общей сложности тестировали 300 образцов плазмы с ЭДТА и 300 образцов сыворотки крови (всего 600 образцов) с двумя лотами набора реагентов теста **cobas® HBV**. Все образцы оказались отрицательными по ДНК ВГВ. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas® HBV** составила 100 % (при одностороннем 95%-м доверительном интервале 99,5 %).

Аналитическая специфичность

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

Табл. 23 Микроорганизмы, тестируемые для определения перекрестной реактивности

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

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) тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ. Было показано, что протестированные эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест **cobas® HBV**.

Также определялось потенциальное влияние аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и антиядерных антител (АЯА).

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 24, тестировали в концентрациях, превышающих в 3 раза $C_{\max}$ в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте cobas® HBV был получен для всех образцов без ВГВ, положительный результат был получен для всех образцов, тестируемых в присутствии ВГВ. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВГВ-положительного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах $\pm 0,5 \log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного образца.

Табл. 24 Лекарственные препараты, тестируемые для определения интерферирующего влияния на количественное определение ДНК ВГВ в тесте cobas® HBV

Класс лекарственного препарата	Международное непатентованное название препарата	
Иммуномодулятор	Пегинтерферон альфа-2a	Пегинтерферон альфа-2b
	Рибавирин	
Ингибитор проникновения ВИЧ	Маравирик	
Ингибитор интегразы ВИЧ	Элвитегравир/Кобицистат	Ралтегравир
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз	Невирапин
	Этравирин	Рилпавирин
Ингибитор протеазы ВИЧ	Атазанавир	Лопинавир
	Типранавир	Нелфинавир
	Дарунавир	Ритонавир
	Фозампренавир	Саквинавир
Ингибитор 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

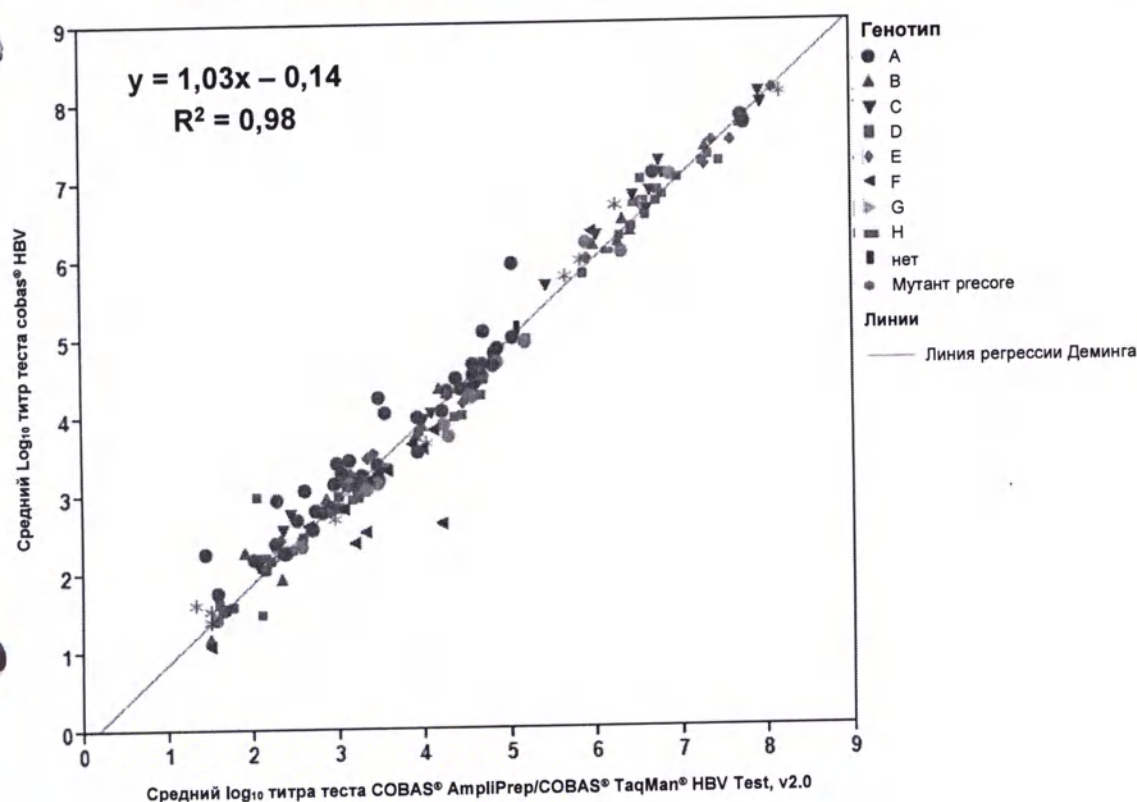
Корреляция методов

Сравнительные испытания теста cobas® HBV и теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0

Сравнительные испытания тестов cobas® HBV и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0 (TaqMan® HBV Test, v2.0) проводили методом анализа образцов сыворотки крови и плазмы с ЭДТА, полученных от пациентов с ВГВ-инфекцией. Всего 103 образца плазмы с ЭДТА и 85 образцов сыворотки крови, содержащих разные генотипы ВГВ, анализировались в двух повторах и дали валидные результаты, укладывающиеся в диапазон количественного определения обоих тестов. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестируемых образцов в двух тестах составило $-0,03 \log_{10}$.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 7.

Рис. 7 Регрессионный анализ результатов тестов cobas® HBV и TaqMan® HBV Test, v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови

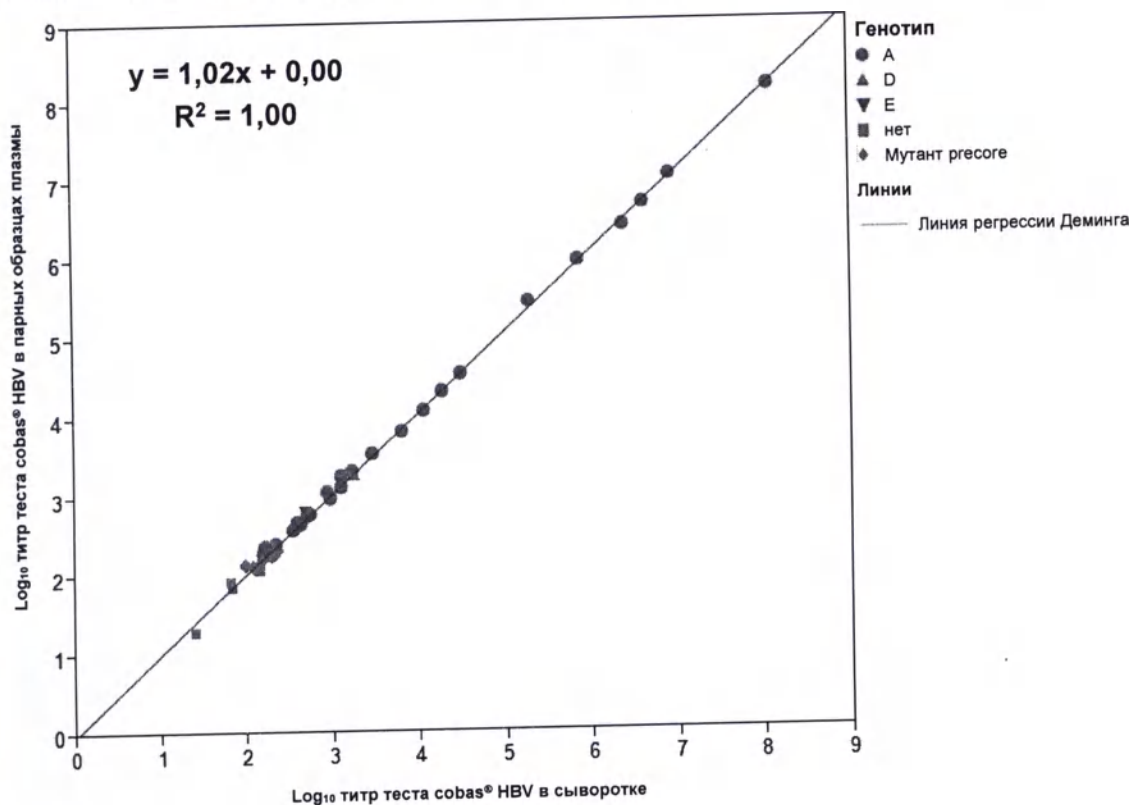


Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови

Для оценки эквивалентности типов образца анализировали пятьдесят парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови. Положительные по ВГВ образцы содержали большинство генотипов в концентрациях, перекрывающих весь линейный диапазон теста.

В исследованных образцах была продемонстрирована эквивалентность результатов со средним отклонением значений концентрации $0,05 \log_{10}$ (Рис. 8).

Рис. 8 Эквивалентность результатов при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



Системные нарушения

Частоту системной ошибки для теста **cobas®** HBV определяли при тестировании в 100 повторях образцов плазмы с ЭДТА и 100 повторях образцов сыворотки крови, в которые вносили мишень ВГВ (всего 200 повторов). Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно $3 \times \text{LoD}$. Исследование проводили в системе **cobas®** 6800 System.

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

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas®** HBV определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной вирус-негативной (ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ВГВ с высоким титром, равным $1,00\text{E} + 09$ МЕ/мл. Всего было проведено 5 постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 240 повторов отрицательных образцов дали отрицательный результат. Таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95%-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,53 % [0 %: 1,53 %].

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма с К2-,К3-ЭДТА, сыворотка крови		
Минимальный необходимый объем образца	650 мкл или 350 мкл		
Объем обрабатываемого образца	500 мкл или 200 мкл		
Аналитическая чувствительность	<u>500 мкл</u>	<u>200 мкл</u>	
	Плазма с ЭДТА	2,7 МЕ/мл	15,5 МЕ/мл
	Сыворотка крови	2,4 МЕ/мл	12,5 МЕ/мл
Линейный диапазон	500 мкл: От 10 МЕ/мл до 1,0E + 09 МЕ/мл		
	200 мкл: От 25 МЕ/мл до 1,0E + 09 МЕ/мл		
Специфичность	100 % (односторонний 95-процентный доверительный интервал: 99,5 %)		
Выявляемые генотипы	Генотипы А–Н и распространенный мутант пресcore ВГВ		

Условные обозначения

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

Табл. 25 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

	Вспомогательное программное обеспечение		Средство медицинского назначения 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.

 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. 26 Производитель и распространители



Произведено в США

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



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

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

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

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguaré, 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. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Illoeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158-S168.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-1833.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-1500.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B infection and long-term outcomes under treatment. *Liver Int*. 2009;29Suppl 1:100-107.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-352.
7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1652-1656.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serologic and virologic markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:553-562.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-1199.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1337-1346.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;49:S4-S10.
12. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
13. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
14. 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.
15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008;134:405-415.
16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al.; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80:63-71.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Редакция документа

Сведения о редакции документа

Doc Rev. 4.0
02/2019

Обновлено описание скрининговых тестов, используемых в наборе отрицательных контролей NHP в **табл. 2, табл. 3** и в разделе **Меры предосторожности**.
Добавлен символ Rx Only и внесены поправки в таблицу символов.
Обновлены предупреждения об опасности для здоровья.
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).

Показания

Тест cobas® HBV является тестом *in vitro*, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах человеческой плазмы с ЭДТА или сыворотки крови, полученных от инфицированных ВГВ лиц. Данный тест предназначен для помощи при наблюдении пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, получающих противовирусную терапию. Тест может использоваться для определения исходных уровней ДНК ВГВ, а также уровней во время лечения для оценки ответа на лечение. Результаты теста cobas® HBV необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

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 ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах сыворотки и плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HBV).

pH

1. pH реагент MMX-R1 6,2 – 6,6
2. pH реагент HBV MMX-R2 7,9-8,3 при 22 °C
3. pH реагент EB 8,3-8,7 при 25°C
4. pH реагент DNA-QS 7,8-8,2 при 22 °C
5. pH реагент PASE 5,4 -5,6 при 10 °C

Упаковка

Реагенты в кассете cobas® HBV поставляется в невскрываемой кассете, упакованной в коробку из мелованного картона. Одна кассета cobas® HBV 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;

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

5. HBV Мастермикс реагент 2 (HBV 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: 134 мм x 90 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.

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

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

Нижняя грань коробки

Каталожный номер коробки

Передняя грань коробки

Наименование

Логотип производителя

Задняя грань коробки

Состав

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

Макет маркировки на русском языке

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

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
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 использовании 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 русской маркировки

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



Реагенты в кассете для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах сыворотки и плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HBV)

Н334, Н360, Н402

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: 07000979190

Ссылка для получения «Инструкции по использованию» _____

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесен символ:



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению



Н334 При вдыхании может вызывать аллергическую реакцию (астму или затрудненное дыхание).

Н360 Может отрицательно повлиять на способность к деторождению или на неродившегося ребенка.

Н402 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.

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

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 ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах сыворотки и плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HBV) с истекшим сроком годности или использованные флаконы, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» 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 Диагностикас ГмбХ») гарантирует, что реагенты cobas® HBV 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

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

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)

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 (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 (далее по тексту набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit, отрицательный контроль Cobas® NHP).

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, 26.01.2021 г.

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах сыворотки и плазмы на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® HBV)**

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 26 января 2021 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс 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. Кастер Б., Салливан С.Д., Хэзлет Т.К., Илоедж У., Вееенстра Д.Л., Коудлей К.В. (Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Pooje U, Veenstra DL, Kowdley KV). "Глобальная эпидемиология инфекции вируса гепатита В". "Журнал клинической гастроэнтерологии" 2004;38:S158-S168.
2. Вайнбаум К.М., Уиллиамс И., Маст Е.Е. (Weinbaum CM, Williams I, Mast EE) и др. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). "Рекомендации по выявлению и общественному здравоохранению лиц с хронической вирусной инфекцией гепатита В". Журнал "Заболеваемость и смертность Еженедельный отчет (ММВП) Рекомендации и Отчеты" 2008;57:1-20.
3. Ху К.Д. (Hu KQ). "Инфекция вируса гепатита В (HBV) у американцев, проживающих на азиатских и тихоокеанских островах (APIA): как мы можем улучшить положение этой особой группы населения?" "Американский журнал гастроэнтерологии" 2008;103:1824-1833.
4. Диештаг Д.Л. (Dienstag JL). "Вирусная инфекция гепатита В". "Журнал Новой Англии о медицине" 2008;359:1486-1500.
5. Лиану И.Ф. (Liaw YF). "Естественный анамнез хронической инфекции гепатита В и отдаленные результаты лечения". Международный журнал "Печень" 2009;29Прил 1:100-107.
6. Фэттович Д., Бортолотти Ф., Донато Ф. (Fattovich G, Bortolotti F, Donato F). "Естественная история хронического гепатита В: особый акцент на прогрессировании болезни и прогностических факторах". "Журнал гепатологии" 2008;48:335-352.
7. Бат Д.И., Лей К.Л., Иен М.Ф. (But DY, Lai CL, Yuen MF). "Естественная история гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с гепатитом". "Всемирный журнал гастроэнтерологии" 2008;14:1652-1656.
8. Као Д.Х. (Kao JH). "Диагностика вирусной инфекции гепатита В по серологическим и вирусологическим маркерам". Журнал "Экспертный обзор гастроэнтерологии и гепатологии" 2008;2:553-562.
9. Иен М.Ф., Вонг Д.К., Фунг Д. (Yuen MF, Wong DK, Fung J) и др. "Сероклиренс HBsAg при хроническом гепатите В у азиатских пациентов: репликативный уровень и риск гепатоцеллюлярной карциномы". Журнал "Гастроэнтерология" 2008;135:1192-1199.
10. Тонг М.Д., Хсиен К., Сонг Д.Д. (Tong MJ, Hsien C, Song JJ) и др. "Факторы, связанные с прогрессированием гепатоцеллюлярной карциномы и смертью от осложнений со стороны печени у пациентов с HBsAg-позитивным циррозом". Журнал "Болезни и наука о пищеварительном тракте" 2009;54:1337-1346.
11. Соррелл М.Ф., Белонгия Е.А., Коста Д. (Sorrell MF, Belongia EA, Costa J) и др. "Заявление конференции по развитию консенсуса Национального института здравоохранения: ведение гепатита В". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2009;49:S4-S10.
12. 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.
13. Хейд К.А., Стивенс Д., Ливак 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.
14. Лонго М.К., Бернингер М.С., Хартли Д.Л. (Longo MC, Berninger MS, Hartley JL). "Использование урацил ДНК гликозилазы в борьбе с переносимым загрязнением в полимеразной цепной реакции". Журнал "Ген" 1990;93:125-128.
15. Павлотски Д.М., Душейко Д., Хатзакис А. (Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A) и др. "Вирусологический мониторинг терапии вируса гепатита В в клинических испытаниях и практике: рекомендации по стандартизированному подходу". Журнал "Гастроэнтерология" 2008;134:405-415.
16. Салданха Д., Герлих В., Лели Н. (Saldanha J, Gerlich W, Lelie N) и др.; Коллаборативная группа исследования ВОЗ. "Международное коллаборативное исследование по установлению международного стандарта Всемирной организации здравоохранения для методов амплификации нуклеиновых кислот ДНК вируса гепатита В". Журнал "Голос крови" (Vox Sang) 2001;80:63-71. cobas® HBV 07175434001-03RU Doc Rev. 4.0 37
17. Савва Р., МакОлей-Хечт К., Браун Т., Перл Л. (Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L). "Структурная основа специфической эксцизионной репарации оснований урацил-ДНК-гликозилазой". Журнал "Природа" 1995;373:487-493.
18. Мол К.Д., Арвай А.С., Слуппхауг 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.

19. Центр по контролю и профилактике заболеваний. "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.
20. Институт клинических лабораторных стандартов (CLSI). "Защита лабораторных работников от профессионально приобретенных инфекций". Утвержденное руководство - Четвертое издание. Документ CLSI M29-A4: Уэйн, Пенсильвания: CLSI, 2014.

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

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва
Девятого марта две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой 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- 1К-1093

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



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 50 (пятьдесят) листов.

Л.В.Дейнеко

