



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit der vorgelegten Urschrift wird
hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 09. JULI 2019

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете MPX для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на **системе** автоматизированной cobas® 6800 (cobas® MPX), в вариантах исполнения на 96 / 480 тестов, производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany/ "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 08 July 2019



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2019

cobas[®] MPX

**Мультиплексный тест для обнаружения нуклеиновых
кислот ВИЧ, ВГС и ВГВ в системах cobas[®] 6800/8800 System**

Для диагностики in vitro

cobas[®] MPX – 96	P/N: 06997708190
cobas[®] MPX – 480	P/N: 06997716190
cobas[®] MPX Control Kit	P/N: 06997724190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190

Содержание

Назначение..... 4

Описание теста..... 4

Реагенты и материалы..... 7

 Реагенты и контроли cobas® MPX 7

 Реагенты cobas omni для пробоподготовки..... 11

 Хранение реагентов и правила работы с ними..... 12

 Необходимые дополнительные материалы..... 13

 Необходимое оборудование и программное обеспечение 13

Меры предосторожности и правила работы с реагентами..... 14

 Меры предосторожности..... 14

 Обращение с реагентами..... 15

 Надлежащая лабораторная практика..... 15

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов 15

 Образцы крови от живых доноров..... 16

 Образцы крови от трупных доноров..... 18

Инструкция по работе с набором 19

 Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (дополнительно)... 19

 Рекомендации по процедуре 19

 Выполнение теста cobas® MPX 19

Результаты 20

 Контроль качества и валидности результатов 20

 Интерпретация результатов 21

 Повторное тестирование индивидуальных образцов..... 21

 Ограничения процедуры 21

Результаты неклинических испытаний теста..... 22

 Основные характеристики набора..... 22

 Образцы отживых доноров..... 22

 Предел обнаружения (LoD)..... 22

 Воспроизводимость 26

Верификация генотипов	29
Сероконверсионные панели	34
Аналитическая специфичность	37
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества	38
Корреляция	39
Системные нарушения	40
Перекрестная контаминация	40
Образцы от трупных доноров	41
Чувствительность	41
Специфичность	42
Воспроизводимость	42
Дополнительная информация.....	45
Основные характеристики теста	45
Условные обозначения	46
Производитель и распространители	47
Товарные знаки и патенты	47
Авторское право	47
Литература	48
Редакция документа	50

Назначение

Тест cobas® MPX является качественным тестом *in vitro* для прямого обнаружения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ1) группы М, РНК ВИЧ-1 группы О, РНК вируса иммунодефицита человека типа 2 (ВИЧ-2), РНК вируса гепатита С (ВГС) и ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в плазме и сыворотке крови человека.

Данный тест предназначен для скрининга донорских образцов на РНК ВИЧ-1 группы М, РНК ВИЧ-1 группы О, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ в образцах плазмы и сыворотки доноров, полученных от индивидуальных доноров, включая доноров цельной крови, компонентов крови и других живых доноров. **Данный тест также** предназначен для скрининга доноров органов и тканей, полученных от доноров, чье сердце на момент взятия образцов бьется, и от трупных доноров (чье сердце не бьется). Скрининг образцов плазмы и сыворотки всех доноров может проводиться на индивидуальных образцах. Для донаций цельной крови и компонентов крови образцы плазмы и сыворотки могут тестироваться индивидуально, плазму также можно тестировать в пулах, составленных из аликвот индивидуальных образцов. Для донаций от трупных (чье сердце не бьется) доноров органов и тканей образцы могут тестироваться только индивидуально.

При тестировании индивидуальных образцов результаты одновременно содержат данные по обнаружению и дифференциации ВИЧ, ВГС и ВГВ.

Тест **cobas® MPX** может применяться в качестве дополнительного теста для подтверждения ВИЧ-инфекции в образцах, повторно реактивных в CE-IVD тесте для обнаружения антител к ВИЧ и реактивных в тесте **cobas® MPX**.

Тест **cobas® MPX** может применяться в качестве дополнительного теста для подтверждения инфекции ВГС в образцах, повторно реактивных в CE-IVD тесте для обнаружения антител к ВГС и реактивных в тесте **cobas® MPX**.

Тест **cobas® MPX** может применяться в качестве дополнительного теста для подтверждения ВГВ-инфекции в образцах, повторно реактивных в CE-IVD тесте для обнаружения поверхностного антигена гепатита В и реактивных в тесте **cobas® MPX**.

Данный тест не предназначен для диагностики инфекции ВИЧ, ВГС или ВГВ.

Описание теста

Введение: скрининг крови на гемотрансмиссивные инфекции

Одной из основных проблем, связанных с переливанием крови и ее компонентов, является возможность передачи вирусных инфекций, в частности вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) и типа 2 (ВИЧ-2), вируса гепатита С (ВГС) и В (ВГВ). Эти агенты в первую очередь передаются при контакте с зараженной кровью или продуктами крови либо плазмы, с некоторыми другими биологическими тканями и жидкостями организма, при половом контакте или от инфицированной матери ее новорожденному ребенку.

ВИЧ-1 распространен во всем мире, в среднем инфицировано 1,1 % мирового населения (0,56 % в Северной Америке и 0,25 % в Западной Европе) ¹. При инфицировании ВИЧ-1 может развиваться **кратковременное острое гриппоподобное заболевание**, сопровождаемое высокими уровнями вiremии в **периферической крови в течение от 3 до 6 недель после** заражения. Выделяют три генетически различающихся группы ВИЧ-1: группа М (основная), группа N (не-М-не-О) и группа О (редкая). Группа М преобладает и разделяется на 9 субтипов, а также несколько циркулирующих рекомбинантных форм (CRF) ²⁻⁴.

ВИЧ-2 впервые был выделен в 1986 г. от пациентов в Западной Африке. Для ВИЧ-1 и ВИЧ-2 характерны одинаковые пути передачи, оба вируса ассоциированы со сходными оппортунистическими инфекциями и развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) ^{5,6}. Распространенность ВИЧ-2 в некоторых африканских **странах** составляет более 1 %, в некоторых странах Европы, а также в Индии **ВИЧ-2 также** становится значимой проблемой ⁷⁻¹¹.

ВГС является основным этиологическим агентом, ответственным за 90–95 % случаев посттрансфузионного гепатита ни-А-ни-В ¹²⁻¹⁴. Распространенность ВГС в мире варьируется от 0,5 до 2,0 % в Западной Европе ¹⁵ и от 6 до 40 % в Египте ¹⁶.

Более 2 миллиардов человек в мире встречались на протяжении жизни с ВГВ. Из них около 350 миллионов человек имеют хроническую инфекцию и становятся носителями вируса ¹⁷⁻¹⁹. Инфицирование ВГС и ВГВ может приводить к развитию хронического заболевания печени, эти вирусы являются наиболее распространенной причиной цирроза и рака печени, с ними связаны 78 % случаев этих заболеваний в мире. ²⁰

Обоснование тестирования нуклеиновых кислот (NAT)

Применение серологических тестов позволило значительно снизить (но не исключить полностью) риск передачи вирусных инфекций при переливании крови и ее продуктов. Тестирование доноров цельной крови и плазмы на ВГВ было начато с использованием тестов на HBsAg в начале 1970-х и затем тестов на анти-HBc в 1980-х годов. Помимо скрининга на ВГВ, все донации крови и плазмы рутинно тестируются на антитела к ВИЧ и ВГС методом иммуноферментного анализа (ИФА) ^{21, 22}. Остаточные риски инфицирования сохраняются из-за донаций крови, сделанных в фазу сероконверсионного окна, продолжительность которого может составлять 19 дней, 65 дней и 36 дней для ВИЧ-1, ВГС и ВГВ соответственно ²³. Определение вирусных нуклеиновых кислот (РНК ВИЧ-1, РНК ВГС и ДНК ВГВ) методом амплификации нуклеиновых кислот (NAT) позволяет значительно снизить этот риск ^{24, 25}.

Благодаря внедрению NAT, в настоящее время остаточные риски посттрансфузионной передачи в США составляют 1:1,5 миллиона для ВИЧ-1, 1:1,2 миллиона для ВГС и 1:280 000–1:355 000 для ВГВ ^{26, 27}.

Сходные показатели отмечают для Германии, где тестирование NAT было внедрено в 1999 г.: в этой стране остаточные риски посттрансфузионной передачи ВИЧ-1, ВГС и ВГВ составляют 1:4,3 миллиона, 1:10,9 миллионов и 1:360 000 соответственно ²⁴. В случае ВГВ тестирование NAT также позволяет выявлять доноров со скрытой ВГВ-инфекцией, при которой в крови присутствует ДНК ВГВ, но не **выявляется HBsAg** ²⁸, а также вакцинированных доноров с прорывом инфекции, протекающей **бессимптомно** ²⁹⁻³¹.

Принципы теста

Тест cobas® MPX является качественным мультиплексным тестом, выполняемым в системе cobas® 6800 System или cobas® 8800 System. Тест cobas® MPX позволяет одновременно выявлять и дифференцировать РНК ВИЧ, РНК ВГС, ДНК ВГВ, а также проводить внутренний контроль в одной постановке в инфицированной индивидуальной донации или пуле образцов плазмы из индивидуальных донаций. Тест не позволяет дифференцировать ВИЧ-1 группы М, ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест cobas® MPX 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 определяет результаты всех тестов как положительные, отрицательные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы и распечатывать в виде отчета.

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

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® MPX

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

Табл. 1 Тест cobas® MPX

Тест cobas® MPX Хранить при 2–8 °C Кассета на 96 тестов (P/N 06997708190) Кассета на 480 тестов (P/N 06997716190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	
		96 тестов	480 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза EUN210: паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: может вызывать аллергическую реакцию. Содержит: субтилизин, 9014-01-1	13 мл	38 мл
Внутренний контроль (IC)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,002 % поли rA РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	13 мл	38 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	13 мл	38 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	5,5 мл	14,5 мл
MPX мастермикс реагент 2 (MPX MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, Tween 20, ЭДТА, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВИЧ-1, ВГС, ВГВ и внутреннего контроля, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВИЧ, ВГС и ВГВ, < 0,01 % меченый флуоресцентным красителем зонд для внутреннего контроля, < 0,01 % олиго-нуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,01 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,1 % азид натрия	6 мл	17,5 мл

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

Избирательная амплификация нуклеиновых кислот-мишеней из донорского образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, специфичных к вирусу, подобранных к **высококонсервативным** участкам вирусной нуклеиновой кислоты. Термостабильный фермент ДНК-полимераза **используется для обратной** транскрипции и амплификации. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается **во вновь синтезируемые цепи ДНК** (ампликон) ³²⁻³⁴. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих установок 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 cobas® MPX содержит зонды для детекции, специфичные к ВИЧ-1 (групп М и О), ВИЧ-2, ВГС, ВГВ и внутреннего контроля (ВК). Каждый зонд для детекции, специфичный к ВИЧ, ВГС, ВГВ и ВК, мечен одним из четырех флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет еще один (пятый) краситель, который является гасителем. Сигналы от четырех репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней ВИЧ, ВГС, **ВГВ и ВК** ^{35, 36}. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время этапа амплификации ПЦР зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'-3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Поскольку сигналы от четырех специфичных репортерных красителей измеряются при разных длинах волн, происходит одновременная детекция и дифференциация амплифицированных мишеней ВИЧ, ВГС, ВГВ и ВК.

Табл. 2 Набор контролей cobas® MPX Control Kit

Набор контролей cobas® MPX Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 06997724190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения*
Мультиположительный контроль MPX (MPX M (+) C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300	4 мл (4 x 1 мл)	 Внимание H317: при контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: использовать защитные перчатки. R302+ R352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. R333 + R313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. R363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.
MPX HIV-1 О положительный контроль (MPX O (+) C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы О в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300	4 мл (4 x 1 мл)	 Внимание H317: при контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: использовать защитные перчатки. R302+ R352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. R333 + R313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. R363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

Табл. 2 Набор контролей cobas® MPX Control Kit

Набор контролей cobas® MPX Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 06997724190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения*
MPX HIV-2 положительный контроль (MPX 2 (+) C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-2 в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300	4 мл (4 x 1 мл)	 Внимание H317: при контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: использовать защитные перчатки. P302+ P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

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, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300	16 мл (16 x 1 мл)	 Внимание H317: при контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: использовать защитные перчатки. P302+ P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: при раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas omni для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения**
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклянные частицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат, 5 % (м/о) полидоканол, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 Опасно H302: вредно при проглатывании. H318: при попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H412: вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUN032: при контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. R301 + R312: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к специалисту/терапевту при плохом самочувствии. R264: после работы тщательно вымыть руки. R270: не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта. R273: не допускать попадания в окружающую среду. R280: использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица. R305 + R351 + R338: 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. R310: немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту. R330: прополоскать рот.
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® MPX. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

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® MPX – 96	2–8 °C
cobas® MPX – 480	2–8 °C
Набор контролей cobas® MPX Control Kit	2–8 °C
Набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
Лизирующий реагент cobas® omni Lysis Reagent	2–8 °C
Реагент cobas® omni MGP Reagent	2–8 °C
Дилуэнт для образцов cobas® omni Specimen Diluent	2–8 °C
Промывочный реагент cobas® omni Wash Reagent	15–30 °C

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

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

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® MPX – 96	Не истек	30 дней после первого использования	Максимум 10 постановок	Максимум 8 часов
cobas® MPX – 480	Не истек	30 дней после первого использования	Максимум 20 постановок	Максимум 20 часов
Набор контролей cobas® MPX 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
Дилуент 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® MPX должны быть установлены на приборе (приборах). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 8 Приборы

Системы cobas® 6800/8800 System	P/N
Система cobas® 6800 System (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система cobas® 6800 System (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система cobas® 8800 System	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001
Для автоматизированного раскапывания и пулирования	P/N
Прибор cobas p 680	06578624001
Приложение cobas Synergy для прибора Hamilton Microlab® STAR IVD	07788096001 и 07788339001
Прибор Hamilton Microlab® STAR IVD	04640535001

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

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*.
- **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 ^{37, 38}. Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом cobas® MPX, системами cobas® 6800/8800 System и (дополнительно) прибором cobas p 680 или прибором Hamilton Microlab® STAR IVD с приложением cobas Synergy Core 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® MPX 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, ДНК ВГВ, РНК ВГЕ, РНК ВЗН и ДНК ЦМВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Не замораживайте цельную кровь.
- Рекомендуется использовать стерильные одноразовые дозаторы и свободные от нуклеаз наконечники. Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- **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® MPX, 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 контаминации меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas® MPX** 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 приборах **cobas® 6800/8800** проведите очистку и **дезинфекцию поверхности приборов** в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**.

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов

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

Храните все донеские образцы при указанной температуре. Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

- Образцы **сыворотки крови** **рекомендуется** тестировать в течение 8 часов после центрифугирования при 1600 x g **в течение** 20 мин или в течение 24 часов после центрифугирования на высоких оборотах (например, 2600 x g в течение 20 мин).

Образцы крови от живых доноров

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

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

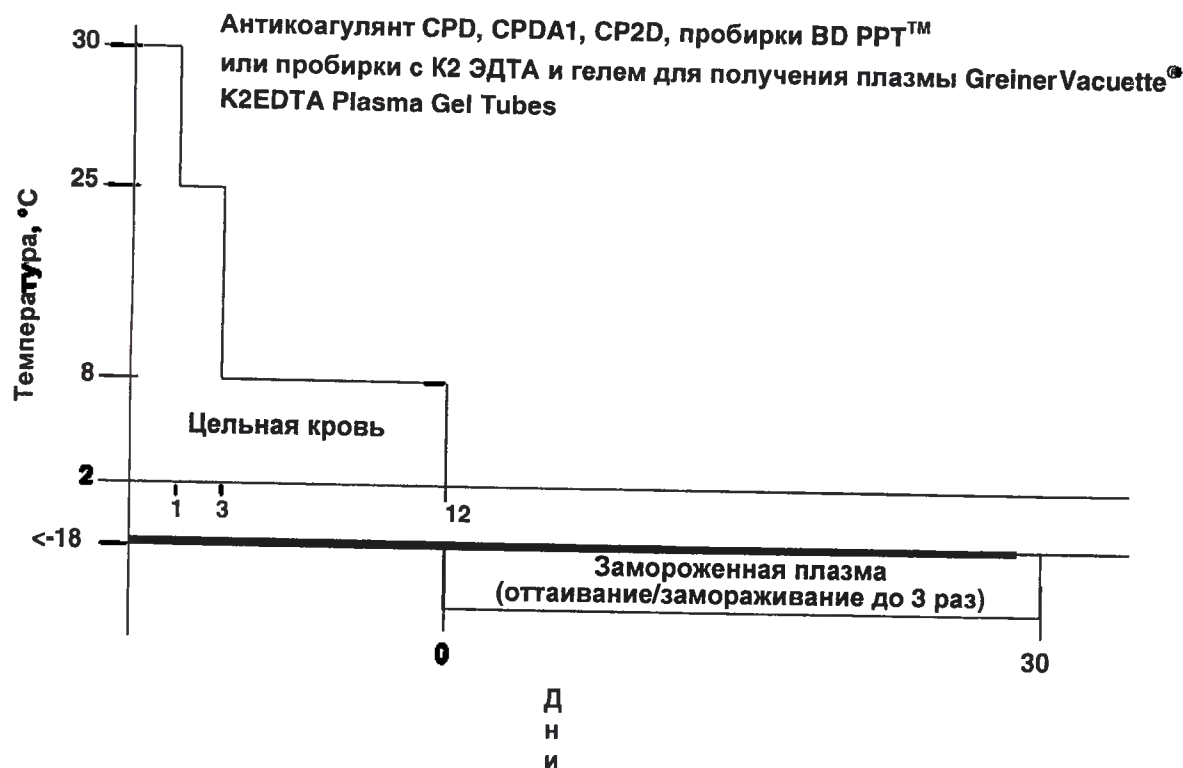
Рис. 1 Условия хранения образцов от живых доноров с антикоагулянтом ЭДТА



- Кровь, собранная с CPD, CPDA1, CP2D в качестве антикоагулянта, а также кровь в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) или пробирках с К2 ЭДТА и гелем для получения плазмы Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes может храниться до 12 дней при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °C образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 25 °C (в течение 72 часов) и при температуре до 30 °C (в течение 24 часов).

Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 30 дней при температуре ≤ –18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 2.

Рис. 2 Условия хранения образцов от живых доноров



- Кровь, собранная в пробирки с активатором сгустка, может храниться до 7 дней при температуре 2–8 °C при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °C образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 25 °C (в течение 72 часов) и при температуре до 30 °C (в течение 24 часов).

Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, сыворотка, отделенная от клеток, может храниться до 30 дней при температуре < –18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания.

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

Кроме того, аферезная плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 12 месяцев при температуре < –18 °C с двумя циклами заморозки/оттаивания или

- Аферезная плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 18 дней при температуре 2–8 °C при следующих условиях:
 - при хранении при температуре выше 8 °C образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 25 °C (в течение 72 часов) и при температуре до 30 °C (в течение 24 часов).

Кроме того, аферезная плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 12 месяцев при температуре < –18 °C с тремя циклами заморозки/оттаивания.

Образцы крови от трупных доноров

- Для работы с тестом cobas® MPX могут использоваться образцы крови от трупных доноров, собранные в пробирки с ЭДТА (К2-ЭДТА и К3-ЭДТА) в качестве антикоагулянта и (или) в пробирки **для сыворотки с** активатором сгустка. Следуйте инструкциям производителя пробирок/мешков для сбора образцов по работе с образцами и их центрифугированию.
- Кровь от трупных доноров, собранная в пробирки с ЭДТА (К2-ЭДТА и К3-ЭДТА) в качестве антикоагулянта, может храниться до 8 дней при температуре 2–8 °С при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °С образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 30 °С (в течение 24 часов).

Помимо описанных выше условий, плазма от трупных доноров с ЭДТА (К2-ЭДТА и К3-ЭДТА), отделенная от клеток, может храниться до 14 дней при температуре < –18 °С. См. Рис. 3.

Рис. 3 Условия хранения образцов от трупных доноров



- Образцы крови от трупных доноров, собранные в пробирки для сыворотки с активатором сгустка, могут храниться до 5 дней при температуре 2–8 °С при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °С образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 30 °С (в течение 24 часов).
- Если необходимо транспортировать образцы от живых и (или) трупных доноров, образцы должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в данной стране, и (или) международными правилами.

Инструкция по работе с набором

Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (дополнительно)

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

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

Рекомендации по процедуре

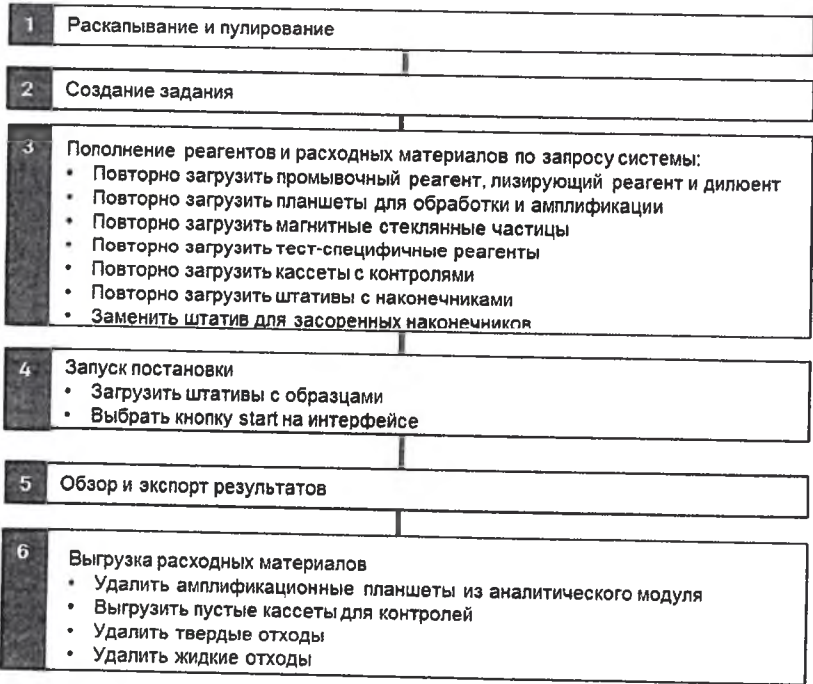
- Не используйте реагенты набора **cobas® MPX**, набор контролей **cobas® MPX Control Kit**, набор отрицательных контролей **cobas® NHP Negative Control Kit** и реагенты **cobas omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного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

Выполнение теста **cobas® MPX**

Подробное описание процедуры теста приведено в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800 System**. Подробное описание дополнительных процедур пулирования см. в руководстве пользователя прибора **cobas p 680** или в поддержке пользователя приложения **cobas Synergy** соответственно.

На Рис. 4 ниже приведена схема постановки теста.

Рис. 4 Процедура теста **cobas® MPX**



Результаты

Системы **cobas® 6800/8800 System** автоматически выявляют и дифференцируют РНК ВИЧ, РНК ВГС, ДНК ВГВ одновременно **в образцах и контролях**.

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный **[(-) C]** и три положительных контроля **[MPX M (+) C, MPX O (+) C и MPX 2 (+) C]** включаются в каждую постановку.
- В программе **cobas® 6800/8800** или отчете проверьте наличие сигнальных сообщений и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка валидна, если ни для одного из четырех контролей нет сигнальных сообщений.

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

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 9 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
(-) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (-) C.
Положительный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
MPX M (+) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для MPX M (+) C.
MPX O (+) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для MPX O (+) C.
MPX 2 (+) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для MPX 2 (+) C.

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

Интерпретация результатов

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

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

Для каждого образца определяются четыре параметра: ВИЧ, ВГС, ВГВ и внутренний контроль. Конечные результаты теста cobas® MPX для каждого образца выдаются программой. Помимо общего результата, программа cobas® 6800/8800 выдает отдельные результаты мишеней, которые необходимо интерпретировать указанным ниже образом.

Табл. 10 Интерпретация отдельных результатов мишеней

Результат мишени	Интерпретация
HIV Non-Reactive	Сигнал мишени ВИЧ отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HIV Reactive	Сигнал мишени ВИЧ обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
HCV Non-Reactive	Сигнал мишени ВГС отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HCV Reactive	Сигнал мишени ВГС обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
HBV Non-Reactive	Сигнал мишени ВГВ отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HBV Reactive	Сигнал мишени ВГВ обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
Invalid	Сигнал мишени и внутреннего контроля не обнаружен.

Повторное тестирование индивидуальных образцов

Пробирки с образцами, для которых по одной мишени получен результат Invalid, должны быть тестированы повторно независимо от валидности результатов по остальным мишеням.

Ограничения процедуры

- Тест cobas® MPX валидирован только для работы с набором контролей cobas® MPX Control Kit, набором отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit, реагентом cobas omni MGP Reagent, лизирующим реагентом cobas omni Lysis Reagent, дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent и промывочным реагентом cobas omni Wash Reagent в системах cobas® 6800/8800 System.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Не используйте для данного теста гепаринизированную плазму, так как гепарин может ингибировать ПЦР.
- Обнаружение РНК ВИЧ-1 группы М, РНК ВИЧ-1 группы О, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора, хранения и анализа образцов, факторов пациента (например, возраст, наличие симптомов) и (или) стадии инфекции и объема пула.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусных геномов, являющихся мишенями теста cobas® MPX, могут препятствовать посадке праймеров и (или) зондов и приводить к 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.

Результаты неклинических испытаний теста

Основные характеристики набора

Образцы от живых доноров Предел обнаружения (LoD)

Международные стандарты ВОЗ/первичные стандарты Roche

Предел обнаружения (LoD) теста cobas® MPX для РНК ВИЧ-1 группы М, РНК ВИЧ-1 группы О, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ определяли с помощью указанных ниже стандартов.

- 3-й Международный стандарт ВОЗ для РНК ВИЧ-1 группы М (NIBSC code 10/152).
- Международный стандарт ВОЗ для РНК ВИЧ-2 (NIBSC code 08/150)³⁹.
- Первичные стандарты Roche для РНК ВИЧ-1 группы О.
- 2-й Международный стандарт ВОЗ для РНК ВГС (NIBSC code 96/798).
- 3-й Международный стандарт ВОЗ для ДНК ВГВ (NIBSC 10/264).

В настоящее время отсутствует международный стандарт для РНК ВИЧ-1 группы О. Стандарт Roche РНК ВИЧ-1 группы О прослеживается до референсной панели № 1 Lot 01 РНК ВИЧ-1 субтипа СВЕР. Первичные стандарты Roche для РНК ВИЧ-1 группы О получены из коммерчески доступных запасов культурального вируса, P/N 2420 (Cat No. 500493, SeraCare Life Sciences).

Для международных стандартов ВОЗ для ВИЧ-1 группы М, ВГС и ВГВ, ВИЧ-2, а также первичного стандарта Roche ВИЧ-1 группы О готовили по три независимых серии разведений каждого стандарта, совместно приготовленных для ВИЧ-1 группы М, ВГС, ВГВ и индивидуально приготовленных для ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2 в нормальной вирус-негативной (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазме с ЭДТА. Каждую серию разведений тестировали с тремя разными лотами набора cobas® MPX в среднем в 63 повторях для лота, всего в среднем 189 повторов для каждой концентрации. Для международного стандарта ВОЗ ВИЧ-2 для каждого лота набора тестировали 33 повтора 3 независимых разведений, всего 99 повторов для каждой концентрации. Для каждого вируса определяли предел обнаружения (LoD) методом PROBIT анализа данных, объединенных для серий разведений и лотов набора реагентов, а также определяли нижний и верхний пределы 95%-го доверительного интервала (Табл. 11). Показатели частоты реактивности при определении LoD для каждого вируса приведены в Табл. 12 до Табл. 16.

Табл. 11 Результаты PROBIT анализа LoD для данных, полученных по вирусным стандартам в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
Плазма с ЭДТА	ВИЧ-1 группа М	МЕ/мл	25,7	21,1	32,8
	ВИЧ-1 группа О	копии/мл	8,2	7,0	10,0
	ВИЧ-2	МЕ/мл	4,0	3,3	5,2
	ВГС	МЕ/мл	7,0	5,9	8,6
	ВГВ	МЕ/мл	1,4	1,2	1,7
Сыворотка крови	ВИЧ-1 группа М	МЕ/мл	23,7	20,0	29,1
	ВИЧ-1 группа О	копии/мл	12,2	10,3	14,9
	ВИЧ-2	МЕ/мл	4,4	3,5	5,8
	ВГС	МЕ/мл	8,1	6,8	10,1
	ВГВ	МЕ/мл	1,3	1,1	1,5

Табл. 12 Частота реактивности по ВИЧ-1 группы М в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Концентрация РНК ВИЧ-1 группы М (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
Плазма с ЭДТА	30	186	188	98,9 %	96,7 %
	15	170	189	89,9 %	85,6 %
	7,5	124	189	65,6 %	59,5 %
	4,5	96	189	50,8 %	44,6 %
	1,5	50	189	26,5 %	21,2 %
Сыворотка крови	30	186	189	98,4 %	95,9 %
	15	170	189	89,9 %	85,6 %
	7,5	123	189	65,1 %	59,0 %
	4,5	85	189	45,0 %	38,8 %
	1,5	31	189	16,4 %	12,1 %

Табл. 13 Частота реактивности по ВИЧ-1 группы О в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Концентрация РНК ВИЧ-1 группы О (копии/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
Плазма с ЭДТА	18	187	187	100,0 %	98,4 %
	9	181	187	96,8 %	93,8 %
	4,5	162	189	85,7 %	80,8 %
	2,7	117	189	61,9 %	55,7 %
	0,9	57	189	30,2 %	24,7 %
Сыворотка крови	18	186	187	99,5 %	97,5 %
	9	173	188	92,0 %	88,0 %
	4,5	142	189	75,1 %	69,4 %
	2,7	79	189	41,8 %	35,8 %
	0,9	39	189	20,6 %	15,9 %

Табл. 14 Частота реактивности по ВИЧ-2 в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Концентрация РНК ВИЧ-2 (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
Плазма с ЭДТА	10	98	98	100,0 %	97,0 %
	5	98	99	99,0 %	95,3 %
	2,5	80	98	81,6 %	74,0 %
	1,5	71	99	71,7 %	63,3 %
	0,5	26	99	26,3 %	19,1 %
Сыворотка крови	10	98	98	100,0 %	97,0 %
	5	98	99	99,0 %	95,3 %
	2,5	81	99	81,8 %	74,2 %
	1,5	63	98	64,3 %	55,6 %
	0,5	28	98	28,6 %	21,1 %

Табл. 15 Частота реактивности по ВГС в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Концентрация РНК ВГС (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
Плазма с ЭДТА	12	187	188	99,5 %	97,5 %
	6	178	189	94,2 %	90,6 %
	3	148	189	78,3 %	72,8 %
	1,8	112	189	59,3 %	53,0 %
	0,6	50	189	26,5 %	21,2 %
Сыворотка крови	12	186	189	98,4 %	95,9 %
	6	173	189	91,5 %	87,4 %
	3	139	189	73,5 %	67,7 %
	1,8	112	189	59,3 %	53,0 %
	0,6	41	189	21,7 %	16,9 %

Табл. 16 Частота реактивности по ВГВ в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Концентрация ДНК ВГВ (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
Плазма с ЭДТА	3,40	188	188	100,0 %	98,4 %
	1,70	184	189	97,4 %	94,5 %
	0,85	165	189	87,3 %	82,6 %
	0,51	126	189	66,7 %	60,6 %
	0,17	58	189	30,7 %	25,2 %
Сыворотка крови	3,40	189	189	100,0 %	98,4 %
	1,70	184	189	97,4 %	94,5 %
	0,85	166	189	87,8 %	83,2 %
	0,51	140	189	74,1 %	68,3 %
	0,17	52	189	27,5 %	22,2 %

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas® MPX** в системах **cobas® 6800/8800 System** определяли с помощью следующих стандартов:

- вторичные стандарты компании Roche для ВИЧ-1 группы М, ВГС и ВГВ;
- первичные стандарты компании Roche для ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2.

В данном исследовании тестировали три панели, включавших в себя одновременно ВИЧ-1 группы М, ВГС и ВГВ, а также отдельные образцы ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2 в концентрациях, равных примерно 0,5 х, 1 х и 2 х LoD теста **cobas® MPX** для каждого вируса. Тестирование выполняли при следующих переменных факторах:

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

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

Пределы двустороннего 95%-го доверительного интервала рассчитывали для каждой частоты обнаружения каждой из трех концентраций ВИЧ-1 группы М, ВИЧ-1 группы О, ВИЧ-2, ВГС и ВГВ, тестируемых в течение 3 дней с 3 лотами реагентов на 3 системах **cobas® 8800 System**. Было продемонстрировано, что результаты теста **cobas® MPX** воспроизводимы в течение нескольких дней с несколькими лотами набора на нескольких приборах. Результаты вариабельности между лотами набора реагентов приведены в Табл. 17.

Табл. 17 Воспроизводимость между лотами набора реагентов cobas® MPX

Аналит	Концентрация	Номер лота реагент	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВИЧ-1 группа М	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 x LoD	1	85,7 % (54/63)	74,6 %	93,3 %
		2	95,2 % (60/63)	86,7 %	99,0 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %
ВИЧ-1 группа О	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %
		2	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
	0,5 x LoD	1	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
		2	76,2 % (48/63)	63,8 %	86,0 %
		3	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %

Аналит	Концентрация	Номер лота реагент	% реактивных (реактивные/валидн ые повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВИЧ-2	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
	1 x LoD	1	82,5 % (52/63)	70,9 %	90,9 %
		2	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
		3	87,3 % (55/63)	76,5 %	94,4 %
	0,5 x LoD	1	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
		2	71,4 % (45/63)	58,7 %	82,1 %
		3	73,0 % (46/63)	60,3 %	83,4 %
ВГС	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
	0,5 x LoD	1	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
ВГВ	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
	0,5 x LoD	1	84,1 % (53/63)	72,7 %	92,1 %
		2	76,2 % (48/63)	63,8 %	86,0 %
		3	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %

Верификация генотипов

Способность теста **cobas® MPX** выявлять субтипы ВИЧ-1 группы М (А–Н, J, K, BF, **BG**) и циркулирующие рекомбинантные формы (**CRF01_AE** и **CRF02_AG**), ВИЧ-1 группы О, ВИЧ-1 группы N, субтипы ВИЧ-2 (А и В), генотипы ВГС (1–6) и генотипы ВГВ (А–Н и мутант пресорге) определяли методом тестирования индивидуальных клинических образцов и (или) культуральных изолятов для каждого субтипа и генотипа, приведенных в Табл. 18 до Табл. 22.

ВИЧ-1 группа М

Всего 115 индивидуальных клинических образцов, содержащих ВИЧ-1 группы М с известным субтипом ВИЧ-1, количественно оценивали на концентрацию ВИЧ-1 в тесте COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. Все 115 образцов тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмой с ЭДТА до концентрации 5 x LoD в тесте **cobas® MPX**, из них 102 образца также тестировали неразведенными. Во всех 115 клинических образцах, содержащих известные субтипы, были обнаружены искомые аналиты при тестировании неразведенных образцов (или) в разведении до 5 x LoD (Табл. 18).

Табл. 18 Клинические образцы с ВИЧ-1 группы М

Субтип	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) неразведенные	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 5 x LoD
A	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
CRF01_AE	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
CRF02_AG	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
B	100,0 % (11/11)	100,0 % (11/11)
C	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
D	100,0 % (11/11)	100,0 % (11/11)
F	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
G	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
H	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
BF	Не исследовался *	100 % (3/3)
BG	Не исследовался *	100 % (4/4)
J	Не исследовался *	100 % (2/2)
K	Не исследовался *	100 % (4/4)

* Недостаточный объем для тестирования неразведенным.

ВИЧ-1 группа О и ВИЧ-1 группа N

Всего семь культуральных изолятов ВИЧ-1 группы О и два культуральных изолята ВИЧ-1 группы N тестировали после логарифмических разведений нормальной вирус-негативной (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмой с ЭДТА. Для изолятов ВИЧ-1 группы О тестировали 28 повторов для 7 изолятов, в 4 повторах для каждого разведения. Для ВИЧ-1 группы N тестировали два изолята. Для одного изолята тестировали в четырех повторах разведения от 1:1,00E + 02 до 1:1,00E + 03 и в одном повторе тестировали второй изолят в разведении 1:1,00E + 04. В культуральных изолятах ВИЧ-1 группы О были обнаружены искомые аналиты в разведениях до 1:1,00E + 07, в культуральных изолятах группы N были обнаружены искомые аналиты в разведениях до 1:1,00E + 04 (Табл. 19).

Табл. 19 Культуральные изоляты ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-1 группы N

Разведение образца	% реактивных (реактивные/валидные тестировавшиеся повторы)	
	ВИЧ-1 группа О	ВИЧ-1 группа N
1:1,00E + 02	100,0 % (28/28)	100,0 % (4/4)
1:1,00E + 03	100,0 % (28/28)	100,0 % (4/4)
1:1,00E + 04	89,3 % (25/28)	20 % (1/5)
1:1,00E + 05	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)
1:1,00E + 06	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)
1:1,00E + 07	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)

ВИЧ-2

Всего 5 культуральных изолятов ВИЧ-2 субтипа А (4) и В (1) тестировали после логарифмических разведений нормальной вирус-негативной (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмой с ЭДТА. Для субтипа А всего 16 повторов для 4 изолятов тестировали в каждом разведении. Для одного изолята субтипа В всего тестировали 4 повтора для каждого разведения. Всего 11 клинических образцов ВИЧ-2 субтипа А (5) и В (6) тестировали после логарифмических разведений нормальной вирус-негативной человеческой плазмой с ЭДТА. Для субтипа А тестировали 20 повторов для 5 клинических образцов, для субтипа В тестировали 24 повтора для 6 клинических образцов, по 4 повтора для каждого разведения. Во всех культуральных изолятах были обнаружены искомые аналиты в тесте cobas® MPX. В клинических образцах были обнаружены искомые аналиты в тесте cobas® MPX в разведениях до 1:1,00Е + 03 для субтипов А и В. Обобщенные результаты приведены в Табл. 20.

Табл. 20 Культуральные изоляты и клинические образцы ВИЧ-2

Разведение образца	% реактивных (реактивные/валидные тестировавшиеся повторы)			
	Культуральный изолят		Клинический образец	
	Субтип А	Субтип В	Субтип А	Субтип В
1:1,00Е + 02	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	100,0 % (20/20)	100,0 % (24/24)
1:1,00Е + 03	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	65,0 % (13/20)	50,0 % (12/24)
1:1,00Е + 04	100,0 % (15/15)	100,0 % (4/4)	25,0 % (5/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00Е + 05	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	5/0 % (1/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00Е + 06	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00Е + 07	81,2 % (13/16)	0 % (0/4)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/24)

ВГС

Всего 96 индивидуальных клинических образцов ВГС с известным генотипом ВГС количественно оценивали на концентрацию ВГС в тесте COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0. Все 96 клинических образцов с известным генотипом ВГС тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмой с ЭДТА до концентрации 5 x LoD теста cobas® MPX. Из этих образцов 95 также тестировали неразведенными. Все образцы тестировали в одном повторе. Во всех 96 ВГС-позитивных клинических образцах был обнаружен искомый анализ при тестировании неразведенными и (или) разведенными, как указано в Табл. 21.

Табл. 21 Клинические образцы с ВГС

Генотип	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) неразведенные	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 5 x LoD
1a	100,0 % (9/9)	100,0 % (9/9)
1b	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
1	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
2b	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
2	100,0 % (13/13)	100,0 % (13/13)
3a	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
3	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
4	100,0 % (13/13)	100,0 % (13/13)
5a	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
5	100,0 % (2/2)	100,0 % (2/2)
6	100,0 % (10/10)	100,0 % (11/11)

ВГВ

Всего 94 индивидуальных клинических образца ВГВ с известным генотипом вируса, включая мутанты pre-core, количественно оценивали на концентрацию ВГВ в тесте COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test. Все 94 клинических образца ВГВ с известным генотипом вируса тестировали неразведенными и (или) разведенными нормальной вирус-негативной (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмой с ЭДТА до концентрации 5 x LoD теста cobas® MPX. Все образцы тестировали в одном повторе. Во всех 94 ВГВ-положительных клинических образцах был обнаружен искомый анализ при тестировании неразведенными и (или) разведенными, как указано в Табл. 22.

Табл. 22 Клинические образцы с ВГВ

Генотип	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) неразведенные	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 5 x LoD
A	100,0 % (15/15)	100,0 % (15/15)
B	100,0 % (12/12)	100,0 % (11/11)
C	100,0 % (10/10)	100,0 % (9/9)
D	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
E	100,0 % (12/12)	100,0 % (11/11)
F	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
G	Не исследовался *	100 % (1/1)
H	100,0 % (8/8)	100,0 % (8/8)
Мутанты pre-core	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)

* Недостаточный объем для тестирования неразведенным.

Сероконверсионные панели

Характеристики теста **cobas® MPX** оценивали с помощью коммерчески доступных сероконверсионных панелей ВИЧ-1 группы М, ВГС и ВГВ. Результаты, полученные в тесте **cobas® MPX**, сравнивали с результатами, полученными при тестировании этих же панелей в лицензированном FDA тесте **cobas® TaqScreen MPX Test** в системе **cobas® s 201**. Дополнительно для каждого вируса проводили сравнения результатов теста **cobas® MPX** с результатами серологических тестов, лицензированных CE-IVD и FDA.

Сероконверсионные панели ВИЧ-1 группы М

Тестировали 10 коммерчески доступных сероконверсионных панелей. Каждый образец панели тестировали неразведенным и в разведении 1:6 и 1:96 для имитации разведения в пулах при тестировании в тестах **cobas® MPX** и **cobas® TaqScreen MPX Test**. Полученные в тесте **cobas® MPX** результаты сравнивали с результатами теста **cobas® TaqScreen MPX Test**, а также лицензированных CE-IVD и FDA серологических тестов на ВИЧ при тестировании неразведенных образцов. Обобщенные результаты приведены в Табл. 23.

Табл. 23 Результаты испытаний теста **cobas® MPX** на сероконверсионных панелях ВИЧ

Сероконверсионные панели ВИЧ	Дни до обнаружения антител/антигена ВИЧ или РНК ВИЧ								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: неразведенные			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: неразведенные			cobas [®] TaqScreen MPX Test: неразведенные, 1:6, 1:96		
	Дни до обнаружения в тесте cobas [®] MPX								
	Нераз- веден- ные	1:6	1:96	Нераз- веден- ные	1:6	1:96	Нераз- веден- ные	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Минимум	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Среднее	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Максимум	15	15	15	15	15	9	5	0	2

Сероконверсионные панели ВГС

Тестировали 10 коммерчески доступных сероконверсионных панелей. Каждый образец панели тестировали неразведенным и в разведении 1:6 и 1:96 для имитации разведения в пулах при тестировании в тестах cobas® MPX и cobas® TaqScreen MPX Test. Полученные в тесте cobas® MPX результаты сравнивали с результатами теста cobas® TaqScreen MPX Test, а также лицензированных CE-IVD и FDA серологических тестов на ВГС при тестировании неразведенных образцов. Обобщенные результаты приведены в Табл. 24.

Табл. 24 Результаты испытаний теста cobas® MPX на сероконверсионных панелях ВГС

Сероконверсионные панели ВГС	Дни до обнаружения антител/антигена ВГС или РНК ВГС								
	Тест-система ORTHO HCV Version 3.0 ELISA Test System: неразведенные			Abbott PRISM HCV: неразведенные			cobas® TaqScreen MPX Test: неразведенные, 1:6, 1:96		
	Дни до обнаружения в тесте cobas® MPX								
	Нераз- веден- ные	1:6	1:96	Нераз- веден- ные	1:6	1:96	Нераз- веден- ные	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	−6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	−24 **	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7 *	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9 *	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10 *	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Минимум	13	13	13	13	13	13	−24	0	0
Среднее с исключениями *	34	34	34	34	34	34	−3	0	0
Максимум	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Панели с постоянно реактивными в тесте cobas® MPX образцами, соответствующими первому забору крови, были исключены из расчета минимального, среднего и максимального числа дней до обнаружения антител к ВГС.

** 24-дневный интервал между точками.

Сероконверсионные панели ВГВ

Тестировали 10 коммерчески доступных сероконверсионных панелей. Каждый образец панели тестировали неразведенным и в разведении 1:6 и 1:96 для имитации разведения в пулах при тестировании в тестах cobas® MPX и cobas® TaqScreen MPX Test. Полученные в тесте cobas® MPX результаты сравнивали с результатами теста cobas® TaqScreen MPX Test, а также лицензированных CE-IVD и FDA серологических тестов на ВГВ при тестировании неразведенных образцов. Обобщенные результаты приведены в Табл. 25.

Табл. 25 Результаты испытаний теста cobas® MPX на сероконверсионных панелях ВГВ

Сероконверсионные панели ВГВ	Дни до обнаружения HBsAg или ДНК ВГВ								
	Тест-система ORTHO HBsAg ELISA Test System 3: неразведенные			Abbott PRISM HBsAg: неразведенные			cobas® TaqScreen MPX Test: неразведенные, 1:6, 1:96		
	Дни до обнаружения в тесте cobas® MPX								
	Нераз- веден- ные	1:6	1:96	Нераз- веден- ные	1:6	1:96	Нераз- веден- ные	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4 *	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17 *	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2 *	-16 *	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Минимум	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Среднее	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Максимум	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* Низкие концентрации ДНК ВГВ присутствовали в разведенных образцах панелей, как было определено в тесте cobas® MPX позднее, по сравнению с данными серологических тестов; 0,6 МЕ/мл в панели 2 в разведении 1:96, 2,0 МЕ/мл в панели 4 в разведении 1:96 (плюс необычно ранний, но слабый серологический результат S/Co), данный анализ не обнаружен в панели 8 в разведении 1:6 и обнаружен в концентрации 0,5 МЕ/мл в панели 8 в разведении 1:96, в образце с конверсией NAT в тесте cobas® MPX, подтвержденной альтернативным методом количественного анализа NAT.

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста cobas® MPX определяли методом оценки перекрестной реактивности при тестировании 25 микроорганизмов в концентрации 10⁵ частиц, копий или БОЕ/мл, включая 18 вирусных изолятов, 6 бактериальных штаммов и 1 изолят дрожжей (Табл. 26). Микроорганизмы вводили в нормальную вирус-негативную (по ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в отсутствие и в присутствии ВИЧ-1 группы М, ВГС, ВГВ (одновременно три вируса), ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2, вводимых в концентрации примерно 3 x LoD теста cobas® MPX для каждого вируса. Тестировавшиеся микроорганизмы не вызывали перекрестную реактивность и не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста cobas® MPX.

Табл. 26 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения аналитической специфичности

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

Образцы плазмы, полученные от пациентов с клинически подтвержденными заболеваниями (Табл. 27), тестировали в отсутствие и в присутствии ВИЧ-1 группы М, ВГС, ВГВ (одновременно три вируса), ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2, вводимых в концентрации примерно 3 x LoD теста cobas® MPX для каждого вируса. Данные заболевания не вызывали перекрестную реактивность и не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста cobas® MPX.

Табл. 27 Образцы от пациентов с клинически подтвержденным заболеванием, тестировавшиеся для определения аналитической специфичности

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

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Эндогенные интерферирующие вещества

Образцы плазмы с аномально повышенными уровнями триглицеридов (до 33,2 г/л), гемоглобина (до 2 г/л), свободного билирубина (до 0,236 г/л), альбумина (до 60 г/л) и человеческой ДНК (до 0,002 г/л) **тестировали в отсутствие и в присутствии ВИЧ-1 группы М, ВГС, ВГВ (одновременно три вируса), ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2, вводимых в концентрации примерно 3 x LoD теста cobas® MPX.** Образцы, содержащие данные **эндогенные** вещества, не оказывали интерферирующего влияния при определении чувствительности или специфичности теста cobas® MPX.

Экзогенные интерферирующие вещества

Образцы нормальной вирус-негативной (ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмы с ЭДТА, содержащие лекарственные препараты в повышенных концентрациях (Табл. 28), **тестировали в отсутствие и в присутствии ВИЧ-1 группы М, ВГС, ВГВ (одновременно три вируса), ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2, вводимых в концентрации примерно 3 x LoD теста cobas® MPX для каждого вируса.** Данные экзогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния при определении чувствительности или специфичности теста cobas® MPX.

Табл. 28 Клинические образцы, тестирувавшиеся с лекарственными препаратами

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

Корреляция

Сравнительные испытания теста cobas® MPX и теста cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0

Сравнительные испытания теста cobas® MPX и теста cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0 проводили при тестировании 100 индивидуальных серопозитивных образцов плазмы для ВИЧ-1 группы М, ВГС и ВГВ соответственно. Образцы тестировали неразведенными и в разведении 1:6. Для ВИЧ2 48 серопозитивных образцов тестировали неразведенными, 99 образцов тестировали в разведении 1:6, для ВИЧ-1 группы О тестировали 13 серопозитивных образцов в разведении 1:6. Также в двух тестах параллельно тестировали 103 серонегативных образца плазмы.

При тестировании серонегативных образцов специфичность составила 100 %, в обоих тестах были получены 103 нереактивных результата для 103 образцов.

Для образцов, положительных по ВИЧ-1 группы М, ВИЧ-1 группы О, ВИЧ-2, ВГС и ВГВ, оба теста продемонстрировали согласованность результатов, подтвержденную тестом Мак-Немара. Таким образом, была показана эквивалентность тестов cobas® MPX и cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0 (Табл. 29).

Табл. 29 Корреляция при тестировании серопозитивных образцов (неразведенных)

Методы		Результаты выявления индивидуальной вирусной мишени			
Тест cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	cobas® MPX	ВИЧ-1 группа М	ВГВ	ВГС	ВИЧ-2
Не реактивный	Не реактивный	0	0	0	4
Реактивный	Не реактивный	0	0	0	4 *
Не реактивный	Реактивный	0	0	0	7
Реактивный	Реактивный	100	100	100	33
Всего		100	100	100	48
Тест Мак-Немара, значение р (двусторонний, α = 0,05)		1,0	1,0	1,0	0,55

* Четыре дискордантных образца, оказавшихся нереактивными в тесте cobas® MPX при тестировании неразведенными, имели концентрацию ниже предела количественного определения ВИЧ-2 в ПЦР-тесте (< 100 копий/мл, Hopital Bichat-Claude Bernard) и были отрицательными в обоих тестах в разведении 1:6.

Табл. 30 Корреляция при тестировании серопозитивных образцов (разведение 1:6)

Методы		Результаты выявления индивидуальной вирусной мишени				
Тест cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	cobas® MPX	ВИЧ-1 М	ВГВ	ВГС	ВИЧ-2	ВИЧ-1 О
Не реактивный	Не реактивный	0	0	0	39	0
Реактивный	Не реактивный	0	0	0	6*	0
Не реактивный	Реактивный	0	0	0	8	0
Реактивный	Реактивный	100	100	100	46	13
Всего		100	100	100	99	13
Тест Мак-Немара, значение р (двусторонний, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

* Шесть дискордантных образцов были выявлены, все были неактивными в тесте cobas® MPX. Три из этих шести дискордантных образцов, оказавшихся неактивными в тесте cobas® MPX в разведении 1:6, имели концентрацию ниже предела количественного определения ВИЧ-2 в ПЦР-тесте (< 100 копий/мл) (Hopital Bichat-Claude Bernard). Остальные три образца также имели низкий титр (27,7 МЕ/мл, ниже предела количественного определения ВИЧ-2 в тесте HIV-2 RNA LDT, и 150 копий/мл для теста HIV-2 Quant PCR assay) и все три образца были положительными в обоих тестах при тестировании неразведенными.

Системные нарушения

Частоту системной ошибки для теста cobas® MPX определяли при тестировании в 100 повторях образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВИЧ-1 группы М, ВГС, ВГВ (одновременно три вируса), ВИЧ-1 группы О или ВИЧ-2, всего в 300 повторях. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно $3 \times L_{OD}$ в пулах по одному образцу (неразведенными). Тестирование проводили в системе cobas® 8800 System с прибором cobas p 680 (раскапывание и пулирование).

Полученные результаты показали, что все повторы дали положительный результат для каждой мишени, при этом частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95%-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,22 % [0 %; 1,22 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте cobas® MPX определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной вирус-негативной (ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмы с ЭДТА и 220 повторов образца ВГВ с высоким титром, равным $1,00E + 08$ МЕ/мл. Исследование проводили в системе cobas® 8800 System. 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 %].

Образцы от трупных доноров

Чувствительность

Клиническая чувствительность теста cobas® MPX для РНК ВИЧ-1 группы М, РНК ВИЧ-1 группы О, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ оценивалась при исследовании 60 индивидуальных вирус-негативных образцов от трупных доноров, из которых 35 индивидуальных образцов были классифицированы как умеренно гемолизированные (от соломенного до розового цвета), а 25 индивидуальных образцов были классифицированы как сильно гемолизированные (от красного до коричневого цвета). Кроме того, исследовано всего 60 индивидуальных вирус-негативных образцов от живых доноров. Все образцы от трупных и живых доноров разделялись равномерно на три лота реагентов, 5 вводимых методом добавок групп клинических образцов (для ВИЧ-1, ВГС и ВГВ) по 12 образцов в группе. В каждый образец от трупных и живых доноров была введена добавка смеси трех индивидуальных клинических образцов (ВИЧ-1 группы М, ВГС и ВГВ) или первичные стандарты компании Roche (отдельно для ВИЧ-1 группы О и ВИЧ-2) в примерно 5 x LoD от соответствующих видах образцов. Каждый образец от трупных доноров разводили 1:5,6 с помощью дилуента для образцов cobas omni Specimen Diluent в приборе и исследовали с помощью процедуры тестирования образцов от трупных доноров.

Во всех образцах от трупных и живых доноров частота реактивности составляла 100 % (доверительный интервал 95 %: 94,0–100 %). Клиническая чувствительность, наблюдаемая для образцов от трупных доноров, была эквивалентна чувствительности, наблюдаемой для образцов от живых доноров в соответствии с результатами для точного критерия Фишера, которые обобщены в Табл. 31.

Табл. 31 Частота реактивности в образцах от трупных и живых доноров в плазме с ЭДТА

Аналит	Образцы от трупных доноров	Образцы от живых доноров
	% реактивных (количество реактивных/количество исследованных образцов)	% реактивных (количество реактивных/количество исследованных образцов)
ВИЧ-1 группа М	100 % (60/60)	100 % (60/60)
ВИЧ-1 группа О	100 % (60/60)	100 % (60/60)
ВИЧ-2	100 % (60/60)	100 % (60/60)
ВГС	100 % (60/60)	100 % (60/60)
ВГВ	100 % (60/60)	100 % (60/60)
Точный критерий Фишера, значение р (α = 0,05)	Достоверных различий в частоте реактивности нет (p = 1,000)	

Специфичность

Специфичность теста cobas® MPX в плазме с ЭДТА и образцах сыворотки крови от трупных доноров оценивалась и сравнивалась со специфичностью в образцах от живых доноров путем исследования 60 индивидуальных образцов плазмы с ЭДТА от трупных доноров, из которых 37 индивидуальных образцов были классифицированы как умеренно гемолизированные (от соломенного до розового цвета), а 23 индивидуальных образца были классифицированы как сильно гемолизированные (от красного до коричневого цвета); 61 индивидуального образца сыворотки крови от трупных доноров, из которых 42 индивидуальных образца были классифицированы как умеренно гемолизированные, а 19 индивидуальных образцов были классифицированы как сильно гемолизированные, 60 индивидуальных серонегативных образцов плазмы и 60 индивидуальных образцов сыворотки крови от живых доноров. Исследование проводилось с тремя независимыми лотами реагентов cobas® MPX. Каждый образец от трупных доноров разводили 1:5,6 с помощью дилуента для образцов cobas omni Specimen Diluent в приборе и исследовали с помощью процедуры тестирования образцов от трупных доноров. **Все образцы плазмы с ЭДТА и сыворотки от трупных и живых доноров были нереактивными, что говорит о 100 % специфичности.** Специфичность, наблюдаемая в образцах от трупных доноров, была эквивалентна специфичности, наблюдаемой в образцах от живых доноров в соответствии с результатами для точного критерия Фишера ($\alpha = 0,05$), которые обобщены в Табл. 32.

Табл. 32 Частота реактивности в образцах от трупных и живых доноров в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрицы	Тип образцов	Количество нереактивных	Число тестируемых образцов	% нереактивных	Двусторонний доверительный интервал 95 %
Плазма с ЭДТА	Трупный донор	60	60	100 %	94,0–100 %
	Живой донор	60	60	100 %	94,0–100 %
Сыворотка крови	Трупный донор	61	61	100 %	94,1–100 %
	Живой донор	60	60	100 %	94,0–100 %
Общие результаты при применении точного критерия Фишера ($\alpha = 0,05$)		Специфичность для образцов от трупных и живых доноров эквивалентна: точный критерий Фишера, $p = 1,000$			

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста cobas® MPX в системах cobas® 6800/8800 System определялась с помощью 20 образцов от трупных доноров (умеренно или сильно гемолизированных), в которые были введены клинические образцы ВИЧ-1 М, ВГВ и ВГС и первичные стандарты компании Roche для РНК ВИЧ-1 группы О РНК и РНК ВИЧ-2 до примерно 5 x LoD теста cobas® MPX. Результаты сравнивали с воспроизводимостью, полученной с 20 образцами от живых доноров с введенными первичными и вторичными стандартами компании Roche до примерно 5 x LoD теста cobas® MPX.

Тестирование выполняли при следующих переменных факторах:

- вариабельность между днями на протяжении 6 дней;
- вариабельность между лотами набора для 3 лотов набора cobas® MPX.

Один повтор исследовался с каждого из трех лотов реагентов в течение шести дней для 18 повторов образцов от трупных и живых доноров. Каждый образец от трупных доноров разводили 1:5,6 с помощью дилуента для образцов cobas omni Specimen Diluent в приборе и исследовали с помощью процедуры тестирования образцов от трупных доноров. Все валидные данные по воспроизводимости оценивались путем сравнения частоты реактивности образцов от живых доноров и образцов от трупных доноров (двусторонний доверительный интервал 95 %) среди всех переменных факторов. Значение р точного критерия Фишера рассчитывалось для исследования статистической значимости различия между процентами реактивности, наблюдаемыми в образцах от трупных и живых доноров. Значимых различий не наблюдалось.

Тест cobas® MPX воспроизводим в течение нескольких дней с несколькими лотами реагентов для образцов от трупных и живых доноров. Результаты вариабельности между лотами набора реагентов приведены в Табл. 33.

Табл. 33 Воспроизводимость теста cobas® MPX для реагентов от лота к лоту для образцов от трупных и живых доноров

Аналит	Номер лота реагента	Тип образцов	% реактивных (реактивные/ валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %	Значимое различие при применении точного критерия Фишера (α = 0,05)
ВИЧ-1 группа М	1	Трупный	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Значение р = 1,0000
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Трупный	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Значение р = 1,0000
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Трупный	100,0 % (118/118)	96,9 %	100,0 %	Значение р = 1,0000
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
ВИЧ-1 группа О	1	Трупный	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Значение р = 1,0000
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Трупный	100,0 % (117/117)	96,9 %	100,0 %	Значение р = 1,0000
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Трупный	99,2 % (118/119)	95,4 %	100,0 %	Значение р = 0,4979
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
ВИЧ-2	1	Трупный	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Значение р = 1,0000
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Трупный	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	Значение р = 0,4979
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Трупный	99,2 % (118/119)	95,4 %	100,0 %	Значение р = 0,4979
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	

Аналит	Номер лота реагента	Тип образцов	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %	Значимое различие при применении точного критерия Фишера ($\alpha = 0,05$)
ВГС	1	Трупный	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	Значение $p = 0,4979$
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Трупный	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	Значение $p = 0,4979$
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Трупный	97,5 % (115/118)	92,7 %	99,5 %	Значение $p = 0,1203$
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
ВГВ	1	Трупный	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Значение $p = 1,0000$
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Трупный	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Значение $p = 1,0000$
		Живой донор	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Трупный	100,0 % (118/118)	96,9 %	100,0 %	Значение $p = 1,0000$
		Живой донор	99,2 % (119/120)	95,4 %	100,0 %	

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма и сыворотка
Минимальный необходимый объем образца от живого донора	1000 мкл
Обрабатываемый объем образца от живого донора	850 мкл
Минимальный необходимый объем образца от трупного донора	300 мкл
Обрабатываемый объем образца от трупного донора	150 мкл
Продолжительность тестирования	Результаты доступны менее чем через 3,5 часа после загрузки образца в систему

Условные обозначения

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

Табл. 34 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

 **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. 35 Производитель и распространители



Произведено в Швейцарии

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany



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

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

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

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

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

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

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

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

Товарные знаки и патенты

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

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2016.



Литература

1. Global report. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. 2012.
2. Tebit DM, Arts EJ. **Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease.** *Lancet Infect Dis.* 2011;11:45-56.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. **Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review.** *Virus Genes.* 2003;26:151-163.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol.* 2006;78 Suppl 1:S7-S12.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. **Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa.** *Lancet.* 1985;2(8469-70):1387-1389.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Sirek K. **Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS.** *Science.* 1986;233(4761):343-346.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, et al. **Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa.** *Sex Transm Infect.* 2005;81:338-341.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, Brun-Vézinet F. **HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris.** *AIDS.* 1997;11:934-936.
9. Valadas E, Franc L, Sousa S, Antunes F. **20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology.** *Clin Infect Dis.* 2009;48:1166-1167.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübbsamen-Waigmann H. **The epidemiology of HIV in India.** *Trends Microbiol.* 1995;3:17-21.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, et al. **Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India.** *Int J STD AIDS.* 1998;9:98-103.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. **Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.** *Science.* 1989;244(4902):359-362.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. **Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.** *Hepatology.* 2013;57:1333-1342.
14. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. **Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States.** *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 1:S10-S15.
15. Trepo C, Pradat P. **Hepatitis C virus infection in Western Europe.** *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:80-83.
16. Lehman EM, Wilson ML. **Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality.** *J Viral Hepat.* 2009;16:650-658.
17. Chisari FV, Ferrari C. **Viral Hepatitis.** In: Nathanson N, editor. *Viral Pathogenesis.* 1sted. Philadelphia: Lippincott - Williams & Wilkins, 1997; pp. 745-778.
18. Hollinger FB, Liang TJ. **Hepatitis B Virus.** In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., editors. *Fields' Virology*, vol. 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp. 2971-3036.
19. WHO. **Global prevalence of Hepatitis B Virus Infection.** 2013; www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html
20. WHO campaigns. **World Hepatitis Day, More must be done to stop this silent killer.** Available at <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/en/index.html>
21. Perkins HA, Busch MP. **Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress.** *Transfusion.* 2010;50:2080-2099.

22. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang.* 2011;100:92-98.
23. Kleinman SH, Lelle N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion.* 2009;49:2454-2489.
24. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al.; German Red Cross NAT Study Group. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion.* 2008;48:1558-1566.
25. Roth WK, Busch P, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* 2012;102:82-90.
26. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion.* 2009;49:1609-1620.
27. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion.* 2010;50:1495-1504.
28. Raimondo G, Alain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652-657.
29. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatitis B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion.* 2008;48:1376-1382.
30. Phikulkeed S, Oota S, Tirawatnpong T, et al.; Working Group for NAT Study in Thai Blood Donations. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion.* 2009;49:1126-1135.
31. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med.* 2011;364:236-247.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
36. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
37. 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.
38. 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.
39. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150):
http://www.nibsc.ac.uk/products/biological_reference_materials/product_catalogue/detail_page.aspx?catid=08/150.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 4.0 03/2016	Добавлено заявление о том, что маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS. Внесены поправки в таблицу символов в конце вкладыша в упаковку. Исправлены типографские ошибки в табл. 1 и разделах «Системные нарушения» и «Перекрестная контаминация». Обновлен раздел «Образцы крови от живых доноров». В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.
Doc Rev. 5.0 06/2016	В текст раздела Процедуры, лежащие в основе теста добавлена информация о приложении cobas Synergy. В табл. 8 раздела Необходимое оборудование и программное обеспечение добавлена информация о приложении cobas Synergy и приборе Hamilton Microlab® STAR IVD. В раздел Меры предосторожности добавлена информация о приложении cobas Synergy с прибором Hamilton Microlab® STAR IVD. В раздел Инструкция по работе с набором добавлена информация о приложении cobas Synergy с прибором Hamilton Microlab® STAR IVD. Из рис. 4 удалена информация о использовании прибора cobas p 680 в качестве дополнительного инструмента для пулирования. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

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

Срок годности

Хранить невскрытый реагент при 2-8 °C.

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

Комплект поставки

Реагенты в кассете MPX для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® MPX), в вариантах исполнения на 96 / 480 тестов.

В упаковку вложен Информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке.

Упаковка

Набор реагентов cobas® MPX, 96

Одна кассета cobas® MPX, 96 рассчитана на **96 тестов**. Кассета разделена на пять отделений (секций). Каждое отделение имеет 8 отверстий.

Отделения кассеты:

1. Раствор протеазы (PASE) - 8 емкостной стрип;
2. Внутренний контроль (IC) - 8 емкостной стрип;
3. Буфер для элюции (EB) - 8 емкостной стрип;
4. Мастермикс реагент 1 (MMX-R1) - 8 емкостной стрип;
5. Мастермикс реагент 2 (MPX MMX-R2) - 8 емкостной стрип.

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: 135 мм x 90 мм x 75 мм.

Общий вес: 249 г ± 10 г.

В упаковку вложен информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке. Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Набор реагентов cobas® MPX, 480

Одна кассета cobas® MPX, 480 рассчитана на **480 тестов**. Кассета разделена на пять отделений (секций). Каждое отделение имеет 8 отверстий.

Отделения кассеты:

1. Раствор протеазы (PASE) - 8 емкостной стрип;
2. Внутренний контроль (IC) - 8 емкостной стрип;

07237251001-03RU

Doc Rev. 5.0

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

3. Буфер для элюции (ЕВ) - 8 емкостной стрип;
4. Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)- 8 емкостной стрип;
5. Мастермикс реагент 2 (MPX MMX-R2) - 8 емкостной стрип.

Параметры кассеты:

Материал (кассета и крышка кассеты): ударопрочный полистирол

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

Собранная кассета, содержа 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: 135 мм x 90 мм x 75 мм. Общий вес: 360 г ± 10 г.

В упаковку вложен информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке. **Упаковка** изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

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

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

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

Маркировка картонной упаковки с реагентами cobas® MPX, 96

Наименование
 Предназначение набора
 Артикульный номер
 Название и адрес производителя
 Страна происхождения
 Состав набора
 Предупреждение только для использования in-vitro
Количество тестов, для которых предназначен набор (96)
Температура хранения
 Срок годности
 Номер лота

Маркировка кассеты с реагентами cobas® MPX, 96

Наименование
 Артикульный номер
 Предупреждение только для использования in-vitro
 Количество тестов, для которых предназначен набор (96)
 Название и адрес производителя
 Страна происхождения
 Температура хранения
 Срок годности
 Номер лота
 Кассета имеет идентификационную радиометку (RFID)

Маркировка картонной упаковки с реагентами cobas® MPX, 480

Наименование
 Предназначение набора
 Артикульный номер
 Название и адрес производителя
 Страна происхождения
 Состав набора
 Предупреждение только для использования in-vitro
Количество тестов, для которых предназначен набор (480)
Температура хранения
 Срок годности
 Номер лота

Маркировка кассеты с реагентами cobas® MPX, 480

Наименование
 Артикульный номер
 Предупреждение только для использования in-vitro
 Количество тестов, для которых предназначен набор (480)
 Название и адрес производителя
 Страна происхождения
 Температура хранения
 Срок годности
 Номер лота
 Кассета имеет идентификационную радиометку (RFID)

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

Маркировка упаковки на русском языке

Макет маркировки реагентов cobas® MPX, 96



Реагенты в кассете MPX для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® MPX), 96 тестов.

Регистрационное удостоверение № _____ от _____
 Каталогный номер: 06997708190
 Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно не менее 25 мес. с момента производства)
 Температура хранения см. на упаковке
 Номер лота см. на упаковке
 Производитель: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany / "Рош Диагностика ГмбХ", Германия
 Изделие предназначено только для диагностики *in-vitro*.
 Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), адрес: 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

Макет маркировки реагентов cobas® MPX, 480



Реагенты в кассете MPX для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® MPX), 480 тестов.

Регистрационное удостоверение № _____ от _____
 Каталогный номер 06997716190
 Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно не менее 25 мес. с момента производства)
 Температура хранения см. на упаковке
 Номер лота см. на упаковке
 Производитель: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany / "Рош Диагностика ГмбХ", Германия
 Изделие предназначено только для диагностики *in-vitro*.
 Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), адрес: 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

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

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

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

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

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.

Стерилизация

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты cobas® MPX с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями. Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды. Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что реагенты cobas® MPX соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель

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

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)

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.

* Примечание:

система cobas® 6800: Система автоматизированная cobas® 6800 для проведения анализа нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции (cobas® 6800), в вариантах исполнения: стационарный, подвижный, производства Roche Diagnostics GmbH ("Рош Диагностика ГмбХ"), Германия.

Дополнительная информация для пользователей на территории РФ.

На территории РФ в рамках регистрации продуктов

- «Реагенты в кассете MPX для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на системе, автоматизированной cobas® 6800 (cobas® MPX), в вариантах исполнения на 96/480 тестов»

- «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)»

- «Набор положительных контрольных материалов в кассете cobas® MPX Control Kit для контроля качества и оценки валидности результатов на системе автоматизированной cobas® 6800» (cobas® MPX Control Kit)

проведены клинические испытания на базе ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ (лицензия на медицинскую деятельность № «23» мая 2019 г. № ЛО-77-01-018107).

Дизайн исследования: сравнительное проспективное, с использованием медицинских изделий сравнения: «Тест дискриминационный для качественного выявления ВИЧ, гепатита С и гепатита В в образцах плазмы крови человека, 96 тестов (Cobas TaqScreen MPX Test, v 2.0, 96 Tests)» (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/11316 от 28.02.2016 г.) и «Набор контролей для

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

теста Cobas TaqScreen MPX Test, v 2.0, 6 наборов (Cobas TaqScreen MPX Control Kit, v2.0, 6 Sets)» (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/11316 от 28.02.2016 г.).

В ходе испытаний были протестированы образцы сыворотки и плазмы от пациентов различных рас, пола, возраста, с различной структурой заболеваемости, включая сыворотку и плазму от практически здоровых добровольцев по показателю наличия нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГВ, ВГС, и образцы сыворотки и плазмы от пациентов, имеющих разные стадии течения исследуемых инфекций (ВИЧ, ВГВ, ВГС). Критерий испытаний – сопоставимые результаты качественного обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С между регистрируемым МИ и медицинскими изделиями сравнения, соответствие диагнозу. По результатам проведенного исследования достоверных различий в обнаружении нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита С, вируса гепатита В между изделиями во всех исследуемых типах биоматериала не найдено ($p < 0.01$). Также в рамках испытаний были включены пробы биоматериала, охарактеризованные на следующие показатели: количественное содержание РНК ВИЧ-1, определение Субтипа ВИЧ-1 (секвенирование); количественное содержание ДНК Гепатита В, определение Генотипа вируса Гепатита В (АмплиСенс® HBV-генотип-FL); количественное содержание РНК Вируса Гепатита С, определение Генотипа вируса Гепатита С (Abbott RealTime HCV Genotype II Amplification Reagent Kit), и пробы пациентов, имеющих Ко-инфекцию ВИЧ и/или ВГВ и/или ВГС. На основании проведенного анализа достоверных различий между результатами, полученными с использованием регистрируемого изделия и изделий сравнения для данных проб не обнаружено.

*В ходе клинических испытаний не были использованы пробы плазмы с CP2D антикоагулянт, так как на территории РФ данный тип контейнеров для сбора биоматериала не зарегистрирован в установленном порядке и коммерчески не доступен на момент проведения клинических испытаний.

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

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 09 июля 2019 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 **MPX** для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С в плазме и сыворотке крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® MPX), в вариантах исполнения на 96/480 тестов, производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)/ «Рош Диагностикс ГмбХ», Германия

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 08 июля 2019 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, D-68305 Mannheim)]

2019

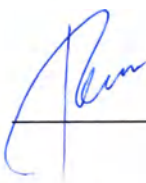
1. Глобальный отчет. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа. 2012.
2. Тебит Д.М., Артс Е.Д. (Tebit DM, Arts EJ). "Отслеживание века глобальной экспансии и эволюции ВИЧ для обеспечения понимания и борьбы с болезнями". Журнал "Ланцет (Lancet). Инфекционные заболевания" 2011;11:45-56.
3. Папатанасопулос М.А., Хант Д.М., Тиёмессен К.Т. (Parathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT). "Эволюция и разнообразие ВИЧ-1 в Африке - обзор". Журнал "Вирусные гены" 2003;26:151-163.
4. МакКатчэн Ф.Е. (McCutchan FE). "Глобальная эпидемиология ВИЧ". "Журнал медицинской вирусологии" 2006;78 Прил.1:S7-S12.
5. Бейрин Ф., М'Боуп С., Денис Ф. (Barin F, M'Boup S, Denis F) и др. "Серологические данные для вируса, связанные с сибирским Т-лимфотропным ретровирусом III у жителей Западной Африки". Журнал "Ланцет" (Lancet) 1985;2(8469-70):1387-1389.
6. Глэвел Ф., Гуетард Д., Брун-Везинет Ф., Синка К. (Glavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Sinka K). "Выделение нового ретровируса человека у западноафриканских пациентов со СПИДом". Журнал "Наука" 1986;233(4761):343-346.
7. Доугэн С., Пэтел Б., Тоссвилл Д.Х. (Dougan S, Patel B, Tosswill JH) и др. "Диагностика ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии связана с Западной Африкой". Журнал "Инфекции передающиеся половым путем" 2005;81:338-341
8. Мэтерон С., Мендоза-Сасси Д., Симон Ф., Оливарес Р., Коулауд Д.П., Брун-Везинет Ф. (Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, Brun-Vezinet F). "ВИЧ-1 и ВИЧ-2 у африканских пациентов, проживающих в Париже". Журнал "СПИД" 1997;11:934-936.
9. Валадэс Ф., Фрэнк Л., Соуса С., Антунес Ф. (Valadas E, Franc L, Sousa S, Antunes F). "20 лет инфекции ВИЧ-2 в Португалии: тенденции и изменения в эпидемиологии". Журнал "Клинические инфекционные заболевания" 2009;48:1166-1167.
10. Диетрих У., Мэниэр Д.К., Рубсэмен-Вейгманн Х. (Dietrich U, Maniar JK, Rüubsamen-Waigmann H). "Эпидемиология ВИЧ в Индии". Журнал "Тенденции в микробиологии" 1995;3:17-21.
11. Соломон С., Кумарасами Н., Гэнеш А.К. (Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK) и др. "Распространенность и факторы риска заражения ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в городских и сельских районах в Тамилнаде, Индия". "Международный журнал STD и СПИДа" 1998;9:98-103.
12. Чоу К.Л., Куо Д., Вейнер А.Д., Оверби Л.Р., Брэдли Д.В., Хоугтон М. (Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M). "Выделение кДНК-клона, полученного из гемоконтактного генома вирусного гепатита анти-А, анти-В". Журнал "Наука" 1989;244(4902):359-362.
13. Мохд Ханафиях К., Гроегер Д., Флексмэн А.Д., Виерсма С.Т. (Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST). "Глобальная эпидемиология инфекции вируса гепатита С: новые оценки возрастного антитела к серопозитивности ВГС". Журнал "Гематология" 2013;57:1333-1342.
14. Аверхофф Ф.М., Глэсс Н., Холзмэн Д. (Averhoff FM, Glass N, Holtzman D). "Глобальное бремя гепатита С: соображения для поставщиков медицинских услуг в Соединенных Штатах". Журнал "Клинические инфекционные заболевания" 2012;55 Прил.1:S10-S15.
15. Трепо К., Предэт П. (Trepo C, Pradat P). "Инфекция вируса гепатита С в Западной Европе". "Журнал гепатологии" 1999;31 Прил.1:80-83.
16. Лехмэн Е.М., Вилсон М.Л. (Lehman EM, Wilson ML). "Эпидемическая инфекция вируса гепатита С в Египте: оценки прошлой заболеваемости и будущей заболеваемости и смертности". "Журнал Вирусного гепатита" 2009;16:650-658.
17. Чисари Ф.В., Феррари К. (Chisari FV, Ferrari C). "Вирусный гепатит". В: Натэнсон Н. (Nathanson N), ред. "Вирусный патогенез". 1-е изд. Филадельфия: Изд-во "Липпинкотт - Виллиамс энд Вилкинс" (Lippincott - Williams & Wilkins), 1997; сс.745-778.

18. Холлингер Ф.Б., Лианг Т.Д. (Hollinger FB, Liang TJ). "Вирус гепатита В", В: Найп Д.М., Хоулей П.М., Гриффин Д.Е. (Knipe DM, Howley PM, Griffin DE) и др., ред-ры. "Области вирусологии", том 1, 4-е изд. Филадельфия: Изд-во "Липпинкотт Виллиамс энд Вилкинс" (Lippincott Williams & Wilkins); 2001. сс. 2971-3036.
19. ВОЗ, "Глобальная распространенность вирусной инфекции гепатита В". 2013; www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrvo20022/erVindex1.html
20. Кампании ВОЗ, "Всемирный день борьбы с гепатитами, необходимо сделать больше, чтобы остановить этого молчаливого убийцу". Доступно в <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/eiVindex.html>
21. Перкинс Х.А., Буш М.П. (Perkins HA, Busch MP). "Инфекции, связанные с переливанием крови: 50 лет безжалостных вызовов и заметного прогресса". Журнал "Переливание" 2010;50:2080-2099.
22. Двайр Д.М., Фернандо Л.П., Холлэнд П.В. (Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV). "Инфекции гепатита В, гепатита С и ВИЧ, передающиеся через переливание крови в 21 веке". Журнал "Голос крови" (Vox Sang) 2011;100:92-98.
23. Клейнман С.Х., Лелие Н., Буш М.П. (Kleinman SH, Lelie N, Busch MP). "Инфекционность вируса иммунодефицита человека-1, вируса гепатита С и вируса гепатита В и риск передачи путем переливания". Журнал "Переливание" 2009;49:2454-2439.
24. Хоуфар М.К., Джорк К., Шенстедт В. (Hourfar MK, Jork C, Schönstedt V) и др.; Исследовательская группа германского Красного Креста. "Опыт оказания услуг доноров германского Красного Креста при тестировании нуклеиновых кислот: результаты скрининга более 30 миллионов доноров крови на вирус иммунодефицита человека-1, вирус гепатита С и вирус гепатита В". Журнал "Переливание" 2008;48:1558-1566.
25. Рот В.К., Буш П., Шуллер А. (Roth WK, Busch P, Schuller A) и др. "Международный опрос по тестированию доноров крови: расширение внедрения и результаты с 1999 по 2009". Журнал "Голос крови" (Vox Sang) 2012;102:82-90.
26. Цзоу С., Стрэмер С.Л., Нотари Е.П. (Zou S, Stramer SL, Notari EP) и др. "Текущая заболеваемость и остаточный риск заражения гепатитом В среди доноров крови в Соединенных Штатах". Журнал "Переливание" 2009;49:1609-1620.
27. Цзоу С., Дорсей К.А., Нотари Е.П. (Zou S, Dorsey KA, Notari EP) и др. "Распространенность, заболеваемость и остаточный риск вируса иммунодефицита человека и вирусов гепатита С среди доноров крови Соединенных Штатов с момента введения тестирования на нуклеиновую кислоту". Журнал "Переливание" 2010;50:1495-1504.
28. Реймондо Д., Аллэйн Д.П., Брунетто М.Р. (Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR) и др. "Заявления экспертного совещания Таормина по проблеме заражения оккультным вирусом гепатита В". "Журнал гепатологии" 2008;49:652-657.
29. Линаутс С., Сэлданха Д., Стронг Д.М. (Linouts S, Saldanha J, Strong DM). "Признак обнаружения поверхностного антигена PRISM вируса гепатита В". Журнал "Переливание" 2008;48:1376-1382.
30. Фикулсод С., Оота С., Тиаватнапонг Т. (Phikulsod S, Oota S, Tirawatnapong T) и др.; Рабочая группа по изучению NAT в тайском донорстве крови. "Один год опыта тестирования технологии нуклеиновых кислот для вируса иммунодефицита человека типа 1, вируса гепатита С и вируса гепатита В в донорстве тайской крови". Журнал "Переливание" 2009;49:1126-1135.
31. Стреймер С.Л., Венд У., Кандотти Д. (Stramer SL, Wend U, Candotti D) и др. "Проверка нуклеиновой кислоты для выявления ВГВ-инфекции у доноров крови". "Журнал Новой Англии о медицине" 2011;364:236-247.
32. 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.

33. Сава Р., МакАулей-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.
34. Мол К.Д., Арвей 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.
35. Хигучи Р., Доллингер Д., Волш 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.
36. Хейд К.А., Стевенс Д., Ливак Д.К., Виллиамс П.М. (Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM). "Количественная ПЦР в реальном времени". Журнал "Исследование генома" 1996;6:986-994.
37. 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, Служба общественного здравоохранения, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальные институты здравоохранения. Публикационный номер HHS (CDC) 21-1112, пересмотренный в декабре 2009 года.
38. Институт клинических лабораторных стандартов (CLSI). "Защита лабораторных работников от профессионально приобретенных инфекций". Утвержденное руководство - Четвертое издание. Документ CLSI M29-A4: Уэйн, Пенсильвания, CLSI, 2014.
39. Международный стандарт РНК ВИЧ-2 (код NIBSC 08/150): http://www.nibsc.ac.uk/products/biological_reference_materials/product_catalogue/detail_page.aspx?catid=08/150.

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

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Ремыга Семен Юрьевич

Российская Федерация

Город Москва

Девятнадцатого июля две тысячи девятнадцатого года

Я, Камышная Тамара Александровна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Микадзе Мананы Рамазовны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/823-н/77-2019- 7-1604

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



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

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to the acting notary, T.A. Kamysnaya.