

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit	c4800 SMPL PREP	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235804190 P/N: 05235782190
cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit	c4800 HPV AMP/DET	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235910190 P/N: 05235901190
cobas® 4800 HPV Controls Kit	c4800 HPV CTLS	10 Sets	P/N: 05235855190
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit	c4800 LIQ CYT	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235839190 P/N: 05235812190
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	c4800 WB	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235871190 P/N: 05235863190

ПРИМЕЧАНИЕ. Приобретение данного продукта позволяет покупателю использовать его для амплификации и детекции последовательностей нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и связанных процессов для диагностики заболеваний человека *in vitro*. Настоящим не предоставляется никаких общих патентов или других лицензий любого рода, кроме указанного права на использование данного продукта с момента покупки.

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест **cobas®** 4800 HPV на папилломавирус человека (ВПЧ) — это качественный тест, применяемый *in vitro* для обнаружения вируса папилломы человека в образцах, взятых у пациенток. В тесте используется амплификация ДНК-мишени с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизация нуклеиновых кислот для обнаружения 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВР) в одном анализе. Тест позволяет идентифицировать ВПЧ 16 и ВПЧ 18, одновременно выявляя другие типы высокого канцерогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) на клинически значимых уровнях инфицирования. В качестве образцов подходят только клетки шейки матки, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), в раствор PreservCyt® (Hologic Corp.) и консервирующую жидкость SurePath™ (BD Diagnostics-TriPath).

Показания к применению теста **cobas®** 4800 HPV:

- Тест **cobas®** 4800 HPV предназначен для скрининга пациенток с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения (ASC-US) для определения необходимости направления на кольпоскопию.
- Тест **cobas®** 4800 HPV предназначен для скрининга пациенток с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения для оценки наличия или отсутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов высокого канцерогенного риска.
- Тест **cobas®** 4800 HPV предназначен для использования в дополнение к цитологическому исследованию образца шейки матки для оценки наличия или отсутствия типов ВПЧ высокого канцерогенного риска.
- Тест **cobas®** 4800 HPV предназначен для использования в дополнение к цитологическому исследованию образца шейки матки для оценки наличия или отсутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов.
- Тест **cobas®** 4800 HPV предназначен для использования в качестве первичного скринингового теста первой линии для выявления женщин с повышенным риском развития рака шейки матки или наличия заболевания высокой степени злокачественности.
- Тест **cobas®** 4800 HPV предназначен в качестве первичного скринингового теста первой линии для оценки наличия или отсутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов.

Тест **cobas®** 4800 HPV также можно использовать с образцами из влагалища, собранными самостоятельно под руководством медицинского работника в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или раствор PreservCyt®.

Результаты теста **cobas®** HPV вместе с оценкой врачом цитологического анамнеза, других факторов риска и профессиональными рекомендациями могут быть использованы для оптимизации тактики ведения пациентки. Результаты теста **cobas®** HPV не являются причиной для отказа от проведения пациентке кольпоскопии.

ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Персистирующая инфекция папилломавируса человека (ВПЧ) является основной причиной развития рака шейки матки и предшествующей ему цервикальной эпителиальной неоплазии (CIN) ¹⁻³. Инфицирование ВПЧ является причиной более 99 % случаев рака шейки матки во всем мире ³. ВПЧ — это небольшой двухцепочечный ДНК-вирус без оболочки, геном которого составляет примерно 8000 нуклеотидов. Существует более 118 различных типов ВПЧ ^{4,5} и примерно 40 различных ВПЧ, которые могут инфицировать аногенитальную слизистую оболочку человека ^{6,7}. Однако только типы с 13 по 18 считаются типами с высоким риском развития рака шейки матки и предраковых заболеваний ^{3,8-13}. В анализе данных многоцентрового исследования Международного агентства по изучению рака (IARC), суммарное соотношение рисков (OR) развития цервикального рака при инфекции ВПЧ составляет 158,2 при анализе данных, полученных с применением валидированных методов детекции ВПЧ ¹². В этом исследовании соотношение рисков развития рака шейки матки варьировалось от 109 до 276 в анализах, проведенных в разных частях мира ¹².

Хотя персистирующая ВПЧ-инфекция высокого канцерогенного риска (ВР) является причиной рака шейки матки и предраковых заболеваний, очень небольшой процент инфекций прогрессирует до таких состояний. Половой путь передачи

ВПЧ чрезвычайно распространен: по оценкам, до 75 % всех женщин в какой-то момент имели контакт с ВПЧ¹⁴. Однако у > 90 % инфицированных женщин разовьется эффективный иммунный ответ и инфекция устранилась в течение 6–24 месяцев без каких-либо долгосрочных последствий для здоровья^{15–20}. Инфекция, вызванная любым типом ВПЧ, может привести к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), хотя это также обычно проходит после устранения ВПЧ-инфекции²¹.

В развитых странах, где действуют программы скрининга на рак шейки матки, мазок по Папаниколу используется с середины 1950-х годов в качестве основного инструмента для выявления ранних предраковых состояний шейки матки. Несмотря на то, что в этих странах он значительно снизил уровень смертности от рака шейки матки, мазок по Папаниколу требует интерпретации высококвалифицированными цитопатологами и является относительно неточным тестом с высокой частотой ложноотрицательных результатов. Цитологические аномалии, наблюдаемые в мазке по Папаниколу, в основном связаны с инфекцией ВПЧ; однако различные воспалительные процессы или вариации при взятии образцов могут привести к ложноположительным результатам пап-теста. Диагностическая сортировка при обнаружении отклонений в мазке по Папаниколу включает повторное тестирование, кольпоскопию и биопсию. Гистологически подтвержденное изменение эпителия высокой степени злокачественности необходимо удалить хирургическим путем, чтобы предотвратить развитие инвазивного рака шейки матки.

Папилломавирус чрезвычайно трудно культивировать *in vitro*, и не все пациентки, инфицированные ВПЧ, имеют очевидную гуморальную иммунную реакцию. Анализ нуклеиновых кислот (ДНК) с помощью ПЦР — неинвазивный метод определения наличия цервикальной ВПЧ-инфекции. Внедрение теста на ДНК ВПЧ повысило эффективность программ скрининга рака шейки матки за счет более раннего выявления поражений высокого канцерогенного риска у женщин 30 лет и старше с результатами цитологического исследования NILM и за счет сокращения необходимости в ненужной кольпоскопии и лечении пациенток от 21 года и старше с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения. Кроме того, хорошо задокументирована превосходная чувствительность теста на ВПЧ по сравнению с мазками по Папаниколу для детекции заболевания высокой степени злокачественности в скрининговых группах^{22, 23}. Тест на ДНК ВПЧ обладает установленной превосходной чувствительностью в качестве первичного скринингового теста первой линии, он был предложен и принят в некоторых программах скрининга.

ПРОЦЕДУРЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ТЕСТА

Тест **cobas**[®] 4800 HPV основан на двух главных процессах: (1) автоматизированная пробоподготовка для одновременного выделения ДНК ВПЧ и клеточной ДНК; (2) ПЦР-амплификация²⁴ последовательностей-мишеней ДНК с использованием пар специфичных комплементарных праймеров как для ВПЧ, так и для β-глобина, и обнаружение в реальном времени расщепленных меченных флуоресцентным красителем специфических олигонуклеотидных зондов для детекции ВПЧ и β-глобина. Одновременное выделение, амплификация и обнаружение β-глобина в тесте **cobas**[®] 4800 HPV позволяет контролировать весь процесс тестирования.

Реагент Master Mix для теста **cobas**[®] 4800 HPV содержит пары праймеров и зонды, специфичные для 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска и ДНК β-глобина. Детекция амплифицированной ДНК (ампликона) выполняется во время термоциклирования с использованием олигонуклеотидных зондов, меченных четырьмя различными флуоресцентными красителями. Усиленный сигнал от двенадцати типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) обнаруживается с помощью одного и того же флуоресцентного красителя, в то время как сигналы ВПЧ 16, ВПЧ 18 и β-глобина обнаруживаются отдельными флуоресцентными красителями.

Пробоподготовка

Пробоподготовка для теста **cobas**[®] 4800 HPV автоматизирована и проводится с помощью прибора **cobas**[®] x 480. Цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt[®] или консервирующую жидкость SurePath[™], инкубируют в денатурирующем растворе при повышенных температурах, а затем лизируют в присутствии хаотропного реагента. Высвободившиеся нуклеиновые кислоты ВПЧ вместе с ДНК β-глобина, служащей контролем процесса, очищаются путем абсорбции на магнитных стеклочастицах, промываются и, наконец, отделяются от этих частиц, после чего они готовы для ПЦР-амплификации и детекции.

ПЦР-амплификация

Выбор мишени

В тесте **cobas**[®] 4800 HPV используются праймеры для определения последовательности из примерно 200 нуклеотидов в полиморфном участке L1 генома ВПЧ. Пул праймеров ВПЧ, присутствующих в мастермиксе Master Mix, разработан для амплификации ДНК ВПЧ 14 типов высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68)^{3, 8–13, 25}. Флуоресцентные олигонуклеотидные зонды связываются с полиморфными участками в пределах последовательности, определенной этими праймерами.

Дополнительная пара праймеров и зонд нацелены на ген β-глобина человека (ампликон 330 п. н.) для обеспечения контроля процесса.

Амплификация мишени

ДНК-полимераза²⁶ EagleZ05, химически модифицированная версия ДНК-полимеразы *Thermus species* Z05²⁷, используется для амплификации мишеней ВПЧ и контроля β-глобина с «горячим стартом». Сначала реакционная смесь для ПЦР нагревается для активации ДНК-полимеразы EagleZ05, денатурирования вирусной ДНК и геномной ДНК, чтобы последовательности-мишени стали доступны для связывания праймера. Когда смесь охлаждается, происходит отжиг прямого и обратного праймеров с последовательностями ДНК-мишени. ДНК-полимераза EagleZ05 в присутствии иона двухвалентного металла и избытка dNTP удлиняет праймер(-ы), и синтезируется вторая цепь ДНК. Это завершает первый цикл ПЦР, в результате которого образуется двухцепочечная ДНК целевого участка генома ВПЧ и гена β-глобина. ДНК-полимераза удлиняет праймеры, подвергшиеся отжигу, вдоль матриц-мишеней для получения двухцепочечной молекулы ДНК-мишени ВПЧ длиной приблизительно 200 пар оснований или молекулы β-глобиновой ДНК из 330 пар оснований, называемой ампликоном. Этот процесс повторяется множество циклов, и в каждом цикле количество ампликона ДНК эффективно удваивается.

Амплификация происходит только в участке генома ВПЧ и/или гена β-глобина между соответствующей парой праймеров. Целый геном не подвергается амплификации.


Автоматизированная детекция в реальном времени

Тест **cobas**[®] 4800 HPV использует технологию ПЦР в реальном времени^{29,30}. Каждый олигонуклеотидный зонд в реакции помечается флуоресцентным красителем, который служит репортером, и гасителем, который гасит флуоресцентное излучение красителя в интактном зонде. По мере амплификации зонды, которые комплементарны ампликону, связываются со специфическими одноцепочечными последовательностями ДНК и расщепляются под действием 5'-3'-нуклеазной активности ДНК-полимеразы EagleZ05. Как только репортерный краситель отделен от гасителя за счет этой нуклеазной активности, он начинает флуоресцировать с характерной длиной волны при возбуждении соответствующим спектром света. Эта характерная длина волны для каждого красителя позволяет измерять ампликон ВПЧ 16, ампликон ВПЧ 18, другие ампликоны ВР (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) и контроль β-глобина независимо, потому что зонды, специфичные для этих последовательностей, помечены разными красителями.

Избирательная амплификация


Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из клинического образца в тесте **cobas**[®] 4800 HPV осуществляется за счет фермента AmpEgase (урацил-N-гликозилазы) и трифосфата дезоксиуридина (dUTP). Фермент AmpEgase распознает и катализирует разрушение цепей ДНК, содержащих дезоксиуридин²⁸, но не ДНК, содержащей дезокситимидин. Дезоксиуридин отсутствует в природной ДНК, но всегда присутствует в ампликонах, поскольку трифосфат дезоксиуридина вместо трифосфата тимидина входит в состав смеси dNTP в реагенте Master Mix. Поэтому дезоксиуридин содержится только в ампликонах. Дезоксиуридин делает контаминирующие ампликоны восприимчивыми к разрушению ферментом AmpEgase до начала амплификации ДНК-мишени. Фермент AmpEgase, входящий в состав реагента Master Mix, катализирует расщепление содержащей дезоксиуридин ДНК по дезоксиуридиновому основанию, открывая дезоксирибозную цепь в позиции С1. При нагревании на первом этапе термоциклирования ДНК-цепь ампликона разрывается в позиции дезоксиуридина и, следовательно, ДНК больше не подлежит амплификации. Фермент AmpEgase неактивен при температуре выше 55 °С, т. е. на этапах термоциклирования, и, следовательно, не разрушает целевой ампликон. Было продемонстрировано, что фермент AmpEgase в тесте **cobas**[®] 4800 HPV инактивирует не менее 10³ копий дезоксиуридин-содержащего ампликона ВПЧ в ходе ПЦР.

РЕАГЕНТЫ

Набор для пробоподготовки cobas [®] 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 240 тестов (P/N: 05235782190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения ^a
MGP (магнитные стеклочастицы системы cobas [®] 4800)	Магнитные стеклочастицы 93 % изопропанол ^b	10 × 4,5 мл	 <p>ОПАСНО</p> <p>H225: Легковоспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси.</p> <p>H319: При попадании в глаза вызывает сильное раздражение.</p> <p>H336: Может вызвать сонливость и головокружение.</p> <p>P210: Беречь от источников тепла, горячих поверхностей, нагревания, искр, открытого огня. Не курить.</p> <p>P233: Храните контейнер плотно закрытым.</p> <p>P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей.</p> <p>P280: Использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица.</p> <p>P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Кожу промыть водой/под душем.</p> <p>P370 + P378: В случае пожара: для тушения использовать сухой песок, сухой химический порошок или спиртостойкую пену.</p> <p>67-63-0 Пропан-2-ол</p>
EB (буфер для элюции системы cobas [®] 4800)	Tris буфер 0,09 % азид натрия	10 × 18 мл	Н/П

^a Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

^b Опасное для здоровья вещество.




Набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 960 тестов (P/N: 05235804190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения ^a
MGP (магнитные стеклочастицы системы cobas® 4800)	Магнитные стеклочастицы 93 % изопропанол ^b	10 × 13,5 мл	 <p>ОПАСНО</p> <p>H225: Легковоспламеняющаяся жидкость. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси.</p> <p>H319: При попадании в глаза вызывает сильное раздражение.</p> <p>H336: Может вызвать сонливость и головокружение.</p> <p>P210: Беречь от источников тепла, горячих поверхностей, нагревания, искр, открытого огня. Не курить.</p> <p>P233: Храните контейнер плотно закрытым.</p> <p>P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей.</p> <p>P280: Надевайте защитные перчатки/защитную одежду/защиту для глаз/защиту для лица.</p> <p>P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/под душем.</p> <p>P370 + P378: В случае пожара: для тушения использовать сухой песок, сухой химический порошок или спирстойкую пену.</p> <p>67-63-0 Пропан-2-ол</p>
EB (буфер для элюции системы cobas® 4800)	Tris буфер 0,09 % азид натрия	10 × 18 мл	Н/П

^a Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

^b Опасное для здоровья вещество.




Набор реагента для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 240 тестов (P/N: 05235863190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
WB (реагент для промывки системы cobas® 4800)	Дигидрат цитрата натрия 0,05 % N-метилизотиазолон HCl	10 × 55 мл	Н/П

Набор реагента для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 960 тестов (P/N: 05235871190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
WB (реагент для промывки системы cobas® 4800)	Дигидрат цитрата натрия 0,05 % N-метилизотиазолон HCl	10 × 200 мл	Н/П

Набор для подготовки жидкостной цитологии cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 240 тестов (P/N: 05235812190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения ^a
PK (cobas® 4800 протеиназа K)	Tris буфер < 0,05 % ЭДТА Хлорид кальция Ацетат кальция Глицерин < 2 % протеиназы K ^б	10 × 0,9 мл	 <p>ОПАСНО</p> <p>H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию.</p> <p>H334: При вдыхании может вызвать аллергическую реакцию (астму или затрудненное дыхание).</p> <p>P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей.</p> <p>P280: Использовать защитные перчатки.</p> <p>P284: Пользоваться средствами защиты органов дыхания.</p> <p>P304 + P340: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.</p> <p>P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.</p> <p>P342 + P311: При возникновении симптомов астмы или затрудненного дыхания обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.</p> <p>39450-01-6 Сериновая протеиназа (из <i>Tritirachium album</i>)</p>
SDS (реагент cobas® 4800 System SDS Reagent)	Tris буфер 0,2 % SDS 0,09 % азид натрия	10 × 3 мл	Н/П
LYS (лизирующий буфер системы cobas® 4800)	Tris буфер 37 % (м/м) гуанидин HCl ^б < 5 % полидоканол ^б	10 × 10 мл	  <p>ОПАСНО</p> <p>H302: Вредно при проглатывании.</p> <p>H315: При попадании на кожу вызывает раздражение.</p> <p>H318: При попадании в глаза вызывает необратимые последствия.</p> <p>P264: После работы тщательно вымыть руки.</p> <p>P270: Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта.</p> <p>P280: Использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица.</p> <p>P301 + P312 + P330: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту при плохом самочувствии. Прополоскать рот.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.</p> <p>P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре.</p> <p>50-01-1 Гуанидин хлорид 9002-92-0 Полидоканол</p>

^a Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

^б Опасное для здоровья вещество.

Набор для подготовки жидкостной цитологии cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 960 тестов (P/N: 05235839190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения ^a
PK (cobas® 4800 протеиназа K)	Tris буфер < 0,05 % ЭДТА Хлорид кальция Ацетат кальция Глицерин < 2 % протеиназы K ^b	20 × 1,2 мл	 <p>ОПАСНО</p> <p>H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию.</p> <p>H334: При вдыхании может вызвать аллергическую реакцию (астму или затрудненное дыхание).</p> <p>P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей.</p> <p>P280: Использовать защитные перчатки.</p> <p>P284: Пользоваться средствами защиты органов дыхания.</p> <p>P304 + P340: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.</p> <p>P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.</p> <p>P342 + P311: При возникновении симптомов астмы или затрудненного дыхания обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.</p> <p>39450-01-6 Сериновая протеиназа (из <i>Tritirachium album</i>)</p>
SDS (реагент cobas® 4800 System SDS Reagent)	Tris буфер 0,2 % SDS 0,09 % азид натрия	10 × 9 мл	Н/П
LYS (лизирующий буфер системы cobas® 4800)	Tris буфер 37 % (м/м) гуанидин HCl ^b < 5 % полидоканол ^b	10 × 36 мл	  <p>ОПАСНО</p> <p>H302: Вредно при проглатывании.</p> <p>H315: При попадании на кожу вызывает раздражение.</p> <p>H318: При попадании в глаза вызывает необратимые последствия.</p> <p>P264: После работы тщательно вымыть руки.</p> <p>P270: Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта.</p> <p>P280: Использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица.</p> <p>P301 + P312 + P330: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту при плохом самочувствии. Прополоскать рот.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.</p> <p>P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре.</p> <p>50-01-1 Гуанидин хлорид 9002-92-0 Полидоканол</p>

^a Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

^b Опасное для здоровья вещество.

Набор для амплификации/детекции cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 240 тестов (P/N: 05235901190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
HPV MMX (мастермикс cobas® 4800 HPV Master Mix)	Трициновый буфер Ацетат калия Гидроксид калия Глицерин < 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % прямой и обратный праймеры ВПЧ < 0,01 % прямой и обратный праймеры β-глобина < 0,01 % зонды ВПЧ, меченные флуоресцентным красителем < 0,01 % зонды β-глобина, меченные флуоресцентным красителем < 0,10 % EagleZ05 ДНК-полимераза (бактериальная) < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный) 0,09 % азид натрия	10 × 0,5 мл	Н/П
HPV Mg/Mn (раствор cobas® 4800 HPV Mg/Mn Solution)	Ацетат магния Ацетат марганца < 0,02 % ледяная уксусная кислота 0,09 % азид натрия	10 × 1,0 мл	Н/П

Набор для амплификации/детекции cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 960 тестов (P/N: 05235910190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
HPV MMX (мастермикс cobas® 4800 HPV Master Mix)	Трициновый буфер Ацетат калия Гидроксид калия Глицерин < 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % прямой и обратный праймеры ВПЧ < 0,01 % прямой и обратный праймеры β-глобина < 0,01 % зонды ВПЧ, меченные флуоресцентным красителем < 0,01 % зонды β-глобина, меченные флуоресцентным красителем < 0,10 % EagleZ05 ДНК-полимераза (бактериальная) < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный) 0,09 % азид натрия	20 × 1,0 мл	Н/П
HPV Mg/Mn (раствор cobas® 4800 HPV Mg/Mn Solution)	Ацетат магния Ацетат марганца < 0,02 % ледяная уксусная кислота 0,09 % азид натрия	10 × 1,0 мл	Н/П

Набор контролей cobas® 4800 HPV Controls Kit (с4800 HPV CTLs) 10 комплектов (P/N: 05235855190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
HPV (+) C (положительный контроль cobas® 4800 HPV)	Tris буфер ЭДТА 0,05 % азид натрия < 0,00001 % поли гА РНК (синтетическая) < 0,00001 % неинфекционная плазмидная ДНК (бактериальная), содержащая последовательности ВПЧ 16, 18, 39 < 0,00001 % неинфекционная плазмидная ДНК (бактериальная), содержащая последовательности человеческого β-глобина	10 × 0,5 мл	Н/П
(-) C (отрицательный контроль системы cobas® 4800)	Tris буфер ЭДТА 0,05 % азид натрия < 0,00001 % поли гА РНК (синтетическая)	10 × 0,5 мл	Н/П

ПРИМЕЧАНИЕ. Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

A. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*.

- Б. Самостоятельно собранные образцы из влагиалища после сбора необходимо суспендировать в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®.
- В. При анализе самостоятельно собранных образцов, которые не были суспендированы в специальной среде после сбора, возможно получение ложноотрицательных или невалидных результатов.
- Г. Не пипетируйте ртом.
- Д. Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях. Работайте с образцами и наборами реагентов в защитных одноразовых перчатках, лабораторном халате и средствах для защиты глаз. Тщательно мойте руки после работы с образцами и реагентами теста.
- Е. Не допускайте микробную и ДНК контаминацию реагентов.
- Ж. Утилизируйте неиспользованные реагенты и отходы в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.
- З. Не используйте реагенты по истечении срока годности.
- И. Не объединяйте реагенты.
- К. Материалы по безопасности материалов (MSDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Л. Для предотвращения контаминации необходимо работать в одноразовых перчатках и менять их при переходе от работы с образцами к работе с реагентами теста **cobas® 4800**.
- М. Образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила лабораторной безопасности, приведенные в документах *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*³¹ и CLSI Document M29-A3³².
- Н. Реагент **LYS** содержит гуанидин гидрохлорид. **Не допускайте прямого контакта гуанидина гидрохлорида с гипохлоритом натрия (хлоркой) или другими высокорепреактивными реагентами, такими как кислоты или щелочи. Эти смеси могут выделять токсичный газ.** При разливе жидкости, содержащей гуанидин гидрохлорид, обработайте поверхность лабораторным моющим средством и водой. В случае разлива потенциально инфекционного материала, **СНАЧАЛА** обработайте поверхность лабораторным моющим средством и водой, затем 0,5 %-м раствором гипохлорита натрия.
- О. Реагент **MGP** содержит изопропанол и является легковоспламеняющимся. Беречь от открытого огня и источников искробразования.
- П. Реагенты **EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-) C** и **HPV (+) C** содержат азид натрия. Азид натрия может вступать в реакцию со свинцом и медью, которые содержатся в трубах канализации, что приводит к образованию взрывоопасных азидов. При сливе в лабораторную раковину отходов, содержащих азид натрия, смывайте их большим количеством холодной воды, чтобы предотвратить накопление азидов.
- Р. Работайте с любыми реагентами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Избегайте попадания данных материалов в глаза, на кожу или слизистые оболочки. При попадании немедленно промойте большим количеством воды. В противном случае могут возникнуть ожоги. При разлитии реагентов залейте их водой, затем вытрите насухо.

- С. Все одноразовые материалы предназначены для однократного использования. Не используйте их повторно.
- Т. Не используйте раствор гипохлорита натрия (хлорку) для очистки прибора **cobas[®] x 480** или анализатора **cobas[®] z 480**. Проводите очистку прибора **cobas[®] x 480** или анализатора **cobas[®] z 480** в соответствии с процедурами, описанными в поддержке пользователя системы **cobas[®] 4800**.
- У. Дополнительные предупреждения и сведения о мерах предосторожности и процедурах по снижению риска контаминации при работе с прибором **cobas[®] x 480** или анализатором **cobas[®] z 480** приведены в поддержке пользователя системы **cobas[®] 4800**.
- Ф. Не используйте реагенты или контейнеры с видимыми повреждениями или признаками протекания.
- Х. О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

ХРАНИЕНИЕ И ПРАВИЛА РАБОТЫ

- А. **Реагенты не замораживать.**
- Б. Реагенты **MGP, EB, PK, SDS, LYS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, HPV (+) C** и **(-) C** необходимо хранить при температуре 2–8 °С. Данные реагенты стабильны до истечения указанного срока годности.
- В. Промывочный реагент **WB** необходимо хранить при температуре 15–25 °С. Реагент стабилен до истечения указанного срока годности.

ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

А. Набор для пробоподготовки cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit (P/N: 05235782190)	c4800 SMPL PREP	240 тестов
MGP (магнитные стеклочастицы системы cobas[®] 4800)		
EB (буфер для элюции системы cobas[®] 4800)		
Б. Набор для пробоподготовки cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit (P/N: 05235804190)	c4800 SMPL PREP	960 тестов
MGP (магнитные стеклочастицы системы cobas[®] 4800)		
EB (буфер для элюции системы cobas[®] 4800)		
В. Набор реагента для промывки cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit (P/N: 05235863190)	c4800 WB	240 тестов
WB (реагент для промывки системы cobas[®] 4800)		
Г. Набор реагента для промывки cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit (P/N: 05235871190)	c4800 WB	960 тестов
WB (реагент для промывки системы cobas[®] 4800)		
Д. Набор для амплификации/детекции cobas[®] 4800 HPV Amplification/Detection Kit (P/N: 05235901190)	c4800 HPV AMP/DET	240 тестов
HPV MMX (мастермикс cobas[®] 4800 HPV Master Mix)		
HPV Mg/Mn (раствор cobas[®] 4800 HPV Mg/Mn Solution)		
Е. Набор для амплификации/детекции cobas[®] 4800 HPV Amplification/Detection Kit (P/N: 05235910190)	c4800 HPV AMP/DET	960 тестов
HPV MMX (мастермикс cobas[®] 4800 HPV Master Mix)		
HPV Mg/Mn (раствор cobas[®] 4800 HPV Mg/Mn Solution)		
Ж. Набор для подготовки жидкостной цитологии cobas[®] 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (P/N: 05235812190)	c4800 LIQ CYT	240 тестов
PK (cobas[®] 4800 протеаза К)		
SDS (SDS реагент системы cobas[®] 4800)		
LYS (лизирующий буфер системы cobas[®] 4800)		

3. Набор для подготовки жидкостной цитологии
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit
(P/N: 05235839190)

c4800 LIQ CYT

960 тестов

PK

(cobas® 4800 протеаза K)

SDS

(SDS реагент системы cobas® 4800)

LYS

(лизирующий буфер системы cobas® 4800)

II. Набор контролей cobas® 4800 HPV Controls Kit
(P/N: 05235855190)

c4800 HPV CTLS

10 комплектов

HPV (+) C

(положительный контроль cobas® 4800 HPV)

(-) C

(отрицательный контроль системы cobas® 4800)

НЕОБХОДИМЫЕ НЕПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Образец и обращение с реагентами

- Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (Roche P/N 07994745190, опционально)
- Набор сменных колпачков для среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (Roche P/N 08037230190, опционально)
- Щеточка для взятия эндоцервикальных образцов (Roche P/N 08399832190, опционально)
- Щеточка для взятия эндоцервикальных образцов, стерильная (Roche P/N 08779040190, опционально)
- Набор Copan FLOQSwab® для самостоятельного сбора образца из влагалища, 552C.80 (Roche P/N 09032932190)
- Rovers Evalyn® Brush (Roche P/N 09032959190)
- Инструкции по приготовлению суспензии образца к набору Copan FLOQSwab® для самостоятельного сбора образца из влагалища, 552C.80 (Roche P/N 09652671001)
- Инструкции по приготовлению суспензии образца к щетке Evalyn® Brush (Roche P/N 09907238001)
- Наконечники CO-RE, 1000 мкл, 96 шт. в штативе (Roche P/N 04639642001 или Hamilton P/N 235905)
- Резервуар для реагентов, 50 мл (Roche P/N 05232732001)
- Резервуар для реагентов, 200 мл (Roche P/N 05232759001)
- Для тест-специфичного аналитического пакета HPV ASAP v2.0.1 используйте глубоколоночные планшеты объемом 1,6 мл системы для выделения cobas® 4800 System Extraction Plate (Roche P/N 05232716001)
- Для тест-специфичного аналитического пакета HPV ASAP v2.1 используйте глубоколоночные планшеты объемом 2,0 мл системы для выделения cobas® 4800 System Extraction Plate (Roche P/N 06884008001)
- Планшет cobas® 4800 System AD (микрочипы) 0,3 мл и заклеивающая пленка (Roche P/N 05232724001)
- Пакет для твердых отходов [Roche P/N 05530873001 (малый) или 04691989001 (большой)]
- Пластиковый рукав Hamilton STAR (Roche P/N 04639669001)
- Пробирки с круглым основанием Round Base, 13 мл (Roche P/N 07958048190) для использования с вторичными пробирками для образцов
- Колпачки нейтрального цвета (Roche P/N 07958056190; для повторного укупоривания образцов в пробирках с круглым основанием, 13 мл)
- Одноразовые перчатки, без талька

Оборудование и программное обеспечение

- Прибор cobas® x 480
- Анализатор cobas® z 480
- Управляющий компьютер системы cobas® 4800 с программным обеспечением версии 2.2 или более поздней версии
- Программное обеспечение системы cobas® 4800 System cobas® HPV AP версии 2.0 или более поздней версии

Дополнительное оборудование и материалы

- Буфер для подготовки образцов cobas® Sample Prep Buffer (Roche P/N 06526985190; детергент Tris буфер) *
- Пипетки, позволяющие дозировать 1000 мкл
- Наконечники с аэрозольным барьером, свободные от ДНКаз, позволяющие дозировать 1000 мкл
- Центрифуга с бакет-ротором, минимальная RCF 1500
- Отдельный магнитный планшет (Roche P/N 05440777001)
- Вортекс (на одну пробирку)
- Вортекс для нескольких пробирок (например VWR P/N 58816-116)
- Термостойкие этикетки со штрихкодом (RACO Industries; кат. номер RAC-225075-9501)
- Термометр -20/150 °C (VWR кат. номер 89095-600) или эквивалентный

- Цифровой термостат 120 В (VWR кат. номер 75838-294) или эквивалентный
 - Модуль термостата на 12 отверстий, 16 мм (VWR кат. номер 13259-162) или эквивалентный
- * Открытый флакон буфера для пробоподготовки **cobas**[®] Sample Prep Buffer (CSPB) может храниться при комнатной температуре (15–30 °С) в течение 21 дня и до 4-х применений для преаналитической обработки образцов SurePath[™].

СБОР, ТРАНСПОРТИРОВКА И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

ПРИМЕЧАНИЕ. *Работайте со всеми образцами как с потенциально инфекционными материалами.*

А. Сбор образцов

Цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt[®] и консервирующую жидкость SurePath[™], были валидированы для использования с тестом **cobas**[®] 4800 HPV.

Образцы из влагалища, собранные с помощью набора FLOQSwabs[®] для самостоятельного сбора образца из влагалища и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt[®], были валидированы для использования с тестом **cobas**[®] 4800 HPV.

Образцы из влагалища, собранные с помощью щетки Evalyn[®] Brush и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt[®], были валидированы для использования с тестом **cobas**[®] 4800 HPV.

Следуйте инструкциям производителя по сбору образцов.

Б. Транспортировка образцов

Образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt[®] и консервирующую жидкость SurePath[™], можно транспортировать при температуре 2–30 °С. Транспортировка образцов, содержащих ВПЧ, должна соответствовать национальным, федеральным, государственным и местным правилам перевозки этиологических агентов³³.

В. Хранение образцов

Образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt[®], можно хранить при 2–30 °С в течение 6 месяцев после даты сбора. Цервикальные образцы, собранные в консервирующую жидкость SurePath[™], могут храниться при температуре 2–8 °С до 6 месяцев или при температуре 15–30 °С до 6 недель после даты сбора при условии, что перекрестные шивки, вызванные матриксом консервирующей жидкости SurePath[™], будут удалены путем обработки буфером для пробоподготовки **cobas**[®] Sample Prep Buffer перед тестированием на ВПЧ.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Инструкции по приготовлению суспензии образца к

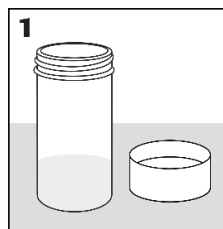
набору Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагиалища (552C.80)

Инструкции по обращению с образцами, собираемыми самостоятельно с использованием набора Copan FLOQSwab® для самостоятельного сбора образца из влагиалища (552C.80) в целях анализа с помощью тестов **cobas® 4800 HPV** или **cobas® HPV**.

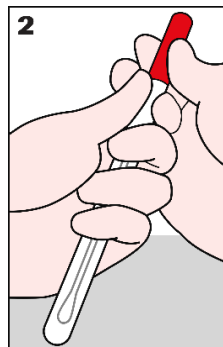
Самостоятельно собранные образцы необходимо внести в среду сразу после их сбора.

- **Ознакомьтесь со всеми инструкциями перед приготовлением суспензии образца.**
- Во время сбора образца следуйте инструкциям по применению, предоставленным производителем приспособления для сбора.
- После сбора образца выполните приведенные ниже инструкции по его хранению.

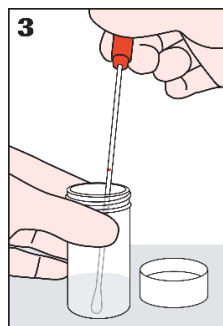
Обращайтесь с собранным образцом аккуратно.



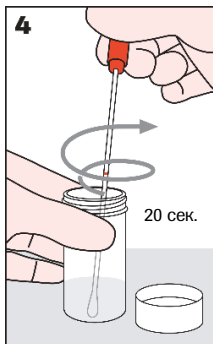
1. Осторожно откройте флакон со средой и поставьте его на ровную устойчивую поверхность.



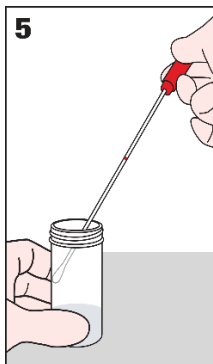
2. Медленно потяните колпачок, чтобы извлечь тампон FLOQSwab из пробирки. **Старайтесь не касаться внутренних стенок пробирки при извлечении тампона FLOQSwab.**



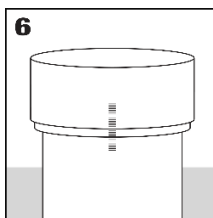
3. Держите флакон одной рукой, затем другой рукой опустите наконечник тампона FLOQSwab во флакон так, чтобы **он полностью погрузился в среду и коснулся дна.**



4. Удерживая тампон FLOQSwab во флаконе, **помешайте им вдоль внутренней стенки флакона** в течение **20 секунд, следя за тем, чтобы тампон оставался в среде.** Соблюдайте осторожность, чтобы не расплескать жидкость.



5. Осторожно выньте тампон FLOQSwab вдоль внутренней стенки флакона, пока наконечник не будет извлечен из среды. **Прижмите наконечник ко внутренней стенке флакона, чтобы отжать жидкость** из тампона. Поместите тампон FLOQSwab в пробирку и утилизируйте.



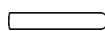
6. Закройте флакон и затяните крышку так, чтобы **линии на крышке и флаконе соединились или немного перекрылись.** Это позволит предотвратить утечку. Храните в вертикальном положении.

7. Теперь образец может быть обработан с помощью тестов **cobas® 4800 HPV** или **cobas® HPV**.

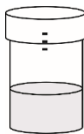
Пояснение терминов



FLOQSwab/тампон — приспособление, используемое для самостоятельного сбора образца.



Пробирка — защитный контейнер, поставляемый в комплекте с приспособлением для самостоятельного сбора для его временного хранения после сбора образца.



Флаконе — контейнер, содержащий 20 мл прозрачного раствора. В этот контейнер необходимо внести образец, после чего контейнер будет отправлен в лабораторию для обработки.

Среда — название жидкости во флаконе.

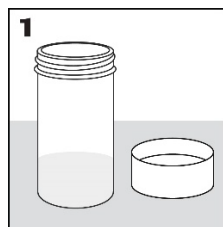
Инструкции по приготовлению суспензии образца к щетке Rovers Evalyn® Brush

Инструкции по обращению с образцами, собираемыми самостоятельно с использованием щетки Rovers Evalyn® Brush для анализа с помощью тестов **cobas® 4800 HPV** или **cobas® HPV**.

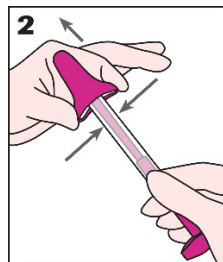
Самостоятельно собранные образцы необходимо внести в среду сразу после их сбора.

- **Ознакомьтесь со всеми инструкциями перед приготовлением суспензии образца.**
- Во время сбора образца следуйте инструкциям по применению, предоставленным производителем приспособления для сбора.
- После сбора образца выполните приведенные ниже инструкции по его хранению.

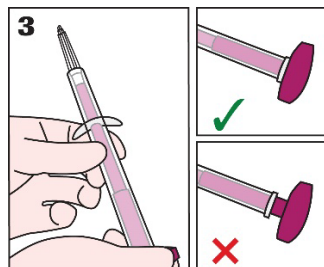
Обращайтесь с собранным образцом аккуратно.



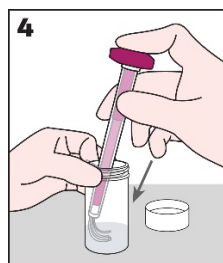
1. Осторожно откройте флакон со средой и поставьте его на ровную устойчивую поверхность.



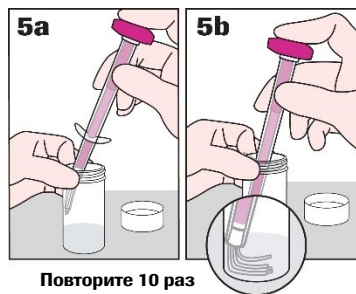
2. Снимите розовый колпачок с щетки Evalyn Brush, стараясь не касаться оголенного конца.



3. Вдавите розовый поршень, чтобы он встал на место со щелчком и открылась белая щетка. Следите за тем, чтобы открытая щетка ничего не касалась (например, пальцев или поверхностей).



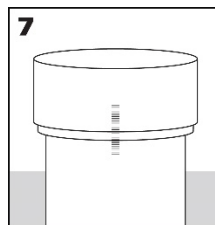
4. Держите флакон одной рукой, а другой рукой опустите белую щетку во флакон так, чтобы щетинки полностью погрузились в среду, а крылышки вошли в горлышко флакона.



5. Придерживая флакон, энергично погрузите в него белую щетку, прижимая ее ко дну и внутренним стенкам флакона, **10 раз**, чтобы максимально активизировать высвобождение образца. Соблюдайте осторожность, чтобы не расплескать жидкость.



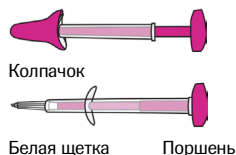
6. Достаньте белую щетку, осторожно проведя ею вдоль внутренней стенки флакона, пока щетка не будет извлечена из среды. Прижмите щетку ко внутренней стенке флакона, чтобы отжать жидкость. Поместите щетку Evalyn Brush обратно в упаковку и утилизируйте.



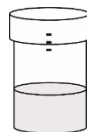
7. Закройте флакон и затяните крышку так, чтобы линии на крышке и флаконе соединились или немного перекрылись. Это позволит предотвратить утечку. Храните в вертикальном положении.

8. Теперь образец может быть обработан с помощью тестов **cobas® 4800 HPV** или **cobas® HPV**.

Пояснение терминов



Щетка Evalyn Brush — приспособление, используемое для самостоятельного сбора образца.



Флакон — контейнер, содержащий 20 мл прозрачного раствора. В этот контейнер необходимо внести образец, после чего контейнер будет отправлен в лабораторию для обработки.

Среда — название жидкости во флаконе.

ПРИМЕЧАНИЕ. Перед загрузкой в прибор **cobas® x 480** реагенты должны быть комнатной температуры, за исключением реагентов **HPV MMX** и **HPV Mg/Mn**. Реагенты **HPV MMX** и **HPV Mg/Mn** можно загружать непосредственно из места хранения при 2–8 °С, поскольку они успеют нагреться до комнатной температуры в приборе **cobas® x 480** до начала их использования.

ПРИМЕЧАНИЕ. *Перед загрузкой в прибор cobas® x 480 образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ должны иметь температуру окружающей среды.*

ПРИМЕЧАНИЕ. *Подробные инструкции приведены в поддержке пользователя системы cobas® 4800.*

Объем постановки

Система cobas® 4800 поддерживает постановки теста cobas® 4800 HPV с объемами от 1 до 94 образцов плюс контроли (до 96 тестов за постановку). Каждый набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit, набор для подготовки жидкостной цитологии cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit и набор реагента для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit содержат реагенты, достаточные для 10 постановок 24 тестов (240 тестов на набор), либо 96 тестов (960 тестов на набор). Каждый набор для амплификации/детекции ВПЧ cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit содержит реагенты, достаточные для 10 постановок 24 тестов (240 тестов на набор), либо 96 тестов (960 тестов на набор); можно использовать несколько наборов на 240 тестов для оптимизации использования реагентов для 48 или 72 тестов. Набор контролей cobas® 4800 HPV Controls Kit содержит реагенты, достаточные в общей сложности для 10 постановок (10 комплектов на набор). Минимальный объем постановки для системы cobas® 4800: 1 образец плюс контроли. Для каждой постановки требуется один повтор отрицательного контроля системы cobas® 4800 [(-) C] и один повтор положительного контроля cobas® 4800 HPV [HPV (+) C] (см. раздел «Контроль качества»).

Рабочий процесс

ПРИМЕЧАНИЕ. *Набор на 960 тестов может использоваться и для постановок по 24 образца, хотя это является нерациональным использованием реагентов. А набор для амплификации/детекции HPV Amplification/Detection Kit на 960 тестов можно использовать для постановки 24, 48 или 72 образцов.*

Тест cobas® 4800 HPV можно запустить с использованием любого из двух рабочих процессов, называемых «Полный рабочий процесс» (Full Workflow) или «Восстановительный рабочий процесс» (Recovery Workflow) в программном обеспечении cobas® 4800.

Полный рабочий процесс HPV

Полный рабочий процесс HPV (Full Workflow) включает в себя пробоподготовку в приборе cobas® x 480 и последующую амплификацию/детекцию в анализаторе cobas® z 480. Размер постановки может быть в формате 24 тестов (от 1 до 22 образцов плюс 2 контроля) или в формате 96 тестов (от 1 до 94 образцов плюс 2 контроля). Подробные сведения см. в разделе «Выполнение полного рабочего процесса» ниже и в поддержке пользователя системы cobas® 4800.

Восстановительный рабочий процесс HPV

Восстановительный рабочий процесс HPV (HPV Recovery Workflow) состоит из ручной подготовки микропланшета для ПЦР с использованием элюата из обработанного глубоколоночного планшета с последующей амплификацией/детекцией в анализаторе cobas® z 480. Подробные сведения см. в разделе «Выполнение восстановительного рабочего процесса» ниже и в поддержке пользователя системы cobas® 4800.

Образцы

Ниже приведены типы образцов, анализ которых можно проводить с помощью теста cobas® 4800 HPV:

- а) цервикальные образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium;
- б) цервикальные образцы в растворе PreservCyt®;
- в) цервикальные образцы в консервирующей жидкости SurePath™ (см. раздел «Обработка первичных образцов в Surepath™»);
- г) образцы из влагалища, собранные самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80 и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium;
- д) образцы из влагалища, собранные самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80 и суспендированные в растворе PreservCyt®;
- е) образцы из влагалища, собранные самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium;
- ж) образцы из влагалища, собранные самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush и суспендированные в растворе PreservCyt®;

Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® могут обрабатываться в приборе cobas® x 480 непосредственно из первичных контейнеров с соответствующим штрихкодом или из пробирки с круглым основанием объемом 13 мл с соответствующим штрихкодом. Образцы в SurePath™ необходимо перенести в пробирку для обработки образцов с круглым основанием объемом 13 мл со штрихкодом (см. раздел «Обработка первичных образцов в SurePath™») для обработки на приборе cobas® x 480. Обратитесь к поддержке пользователя системы cobas® 4800 для получения информации о надлежащих процедурах присвоения штрихкода и списке допустимых штрихкодов для системы cobas® 4800.

ПРИМЕЧАНИЕ. *Перед тестированием на ВПЧ в системе cobas® 4800 образцы в SurePath™ необходимо обработать буфером для пробоподготовки cobas® Sample Prep Buffer, чтобы устранить перекрестные шивки, вызванные матриксом.*

Обработка первичных образцов в SurePath™ буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer для устранения перекрестных сшивок, вызванных матриксом

ПРИМЕЧАНИЕ. Для пробирок, используемых для устранения перекрестных сшивок, вызванных матриксом, необходимы термостойкие штрихкоды (см. раздел «Дополнительное оборудование и материалы»).

ПРИМЕЧАНИЕ. Рекомендуется, чтобы шаги Б, В, Ж и З, указанные ниже, выполнялись в биологическом вытяжном шкафу, чтобы свести к минимуму возможную перекрестную контаминацию.

А. Подготовьте пробирку с круглым основанием объемом 13 мл со штрихкодом и 0,5 мл буфера для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer для каждого исследуемого образца в SurePath™.

Открытый флакон буфера для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) может храниться при комнатной температуре (15–30 °C) в течение 21 дня и до 4-х применений для преаналитической обработки образцов SurePath™.

Б. Перемешайте на вортексе образцы в SurePath™ в течение 10 секунд перед переносом. Перенесите 0,5 мл каждого образца в SurePath™ в пробирку с круглым дном объемом 13 мл, подготовленную на этапе А. Закрывайте каждую пробирку крышкой перед переходом к следующей. Всегда меняйте наконечник пипетки для каждого образца.

В. Перемешайте каждую пробирку на вортексе в течение 1 секунды.

Г. Перенесите пробирки в нагревательное устройство, настроенное на 120 °C (см. раздел «Дополнительное оборудование и материалы»). В одной постановке может быть до 48 пробирок.

Д. Нагревайте в течение 20 минут.

Е. После нагревания переместите пробирки в штатив для хранения и охладите до температуры окружающей среды в течение 10 минут.

Ж. Перемешайте каждую пробирку на вортексе в течение 5 секунд.

З. Перенесите пробирки в 24-позиционные штативы для образцов **cobas**® 4800, снимите крышки и обработайте в системе **cobas**® 4800 для тестирования на ВПЧ.

Образцы SurePath™, обработанные буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer, можно сохранить для тестирования на ВПЧ в будущем, если сначала потребуется цитологическая оценка. Выполняйте процедуру как описано далее:

А. Выполните описанную выше процедуру обработки до шага Ж.

Б. Перед тестированием на ВПЧ в системе **cobas**® 4800 храните пробирки с образцами SurePath™, обработанными буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer, при температуре 2–30 °C не более 4 недель.

ПРИМЕЧАНИЕ. При использовании первичных контейнеров со средой для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствором PreservCyt® объем должен быть не менее 3,0 мл. При использовании вторичных пробирок с круглым дном объемом 13 мл заполняйте их объемом от 1,0 мл до 10 мл.

ПРИМЕЧАНИЕ. Используйте только среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™ для сбора цервикальных образцов для тестирования тестом **cobas**® 4800 HPV. Тест **cobas**® 4800 HPV не прошел валидацию с другими типами сред. Использование теста **cobas**® 4800 HPV с другими типами сред может привести к ложно-отрицательным, ложноположительным и/или невалидным результатам.

ПРИМЕЧАНИЕ. Чтобы избежать перекрестной контаминации образцов во время анализа, следует использовать дополнительные крышки для флаконов (см. раздел «Необходимые, но не предоставленные материалы») для повторного закрытия образцов после обработки. Повторно закрывать крышки необходимо плотно. Храните и перевозите флаконы в вертикальном положении.

ПРИМЕЧАНИЕ. Для обработки в приборе **cobas**® x 480 может потребоваться аликвотирование образцов в пробирках с круглым дном объемом 13 мл со штрихкодом. Для работы с образцами используйте пипетки с наконечниками с аэрозольным барьером или прямого вытеснения. Чтобы избежать перекрестной контаминации образцов во время анализа, повторно закрывать пробирки после обработки следует дополнительными крышками другого цвета (нейтрального; см. раздел «Необходимые, но не предоставленные материалы»).

ПРИМЕЧАНИЕ. Соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичных контейнеров во вторичные пробирки с круглым дном объемом 13 мл. Перед переносом перемешайте первичные образцы на вортексе. Меняйте наконечник пипетки после каждого образца.

ПРИМЕЧАНИЕ. Не обрабатывайте образцы, выглядящие кровавыми или имеющие темно-коричневый цвет.

В одной постановке может быть любая комбинация образцов (среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и/или консервирующая жидкость SurePath™), и каждый образец может быть протестирован с любого варианта теста — ВПЧ высокого канцерогенного риска или ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипирование.

Рабочие процессы

Выполнение полного рабочего процесса

А. Тест **cobas**® 4800 HPV можно использовать для анализа от 1 до 94 образцов плюс один отрицательный контроль **cobas**® 4800 и один положительный контроль **cobas**® 4800 HPV.

Б. Выполните процедуры запуска и обслуживания системы, следуя инструкциям поддержки пользователя системы **cobas**® 4800.

В. Начните новую постановку, нажав кнопку «New run» (Новая постановка).

Г. В окне выбора теста «Selection test» выберите полный рабочий процесс «Full», затем выберите тест «HPV».

Д. Введите полное название или оставьте название постановки по умолчанию, затем нажмите «ОК», чтобы начать тестирование.

Е. Следуя указаниям навигатора программы, загрузите образцы.

ПРИМЕЧАНИЕ. Образцы могут быть загружены в первичных или вторичных пробирках со штрихкодом в любом порядке.

ПРИМЕЧАНИЕ. Если для анализа используются первичные контейнеры для среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствора для образцов PreservCyt®, перемешайте их на вортексе перед загрузкой.

Ж. Для каждого образца выберете его тип.

- Выберите «PC», чтобы заказать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®.
- Выберите «SP» для заказа образцов в консервирующей жидкости SurePath™.

ПРИМЕЧАНИЕ. При назначении теста пользователям рекомендуется добавлять комментарий с помощью ПО прибора, чтобы обозначить самостоятельно собранные образцы. Подробные инструкции по добавлению комментария приведены в поддержке пользователя системы cobas® 4800.

З. Для каждого образца выберете запрашиваемый результат.

- Выберите запрашиваемый результат «HPV High Risk Panel» (Панель ВПЧ высокого канцерогенного риска), чтобы получить результаты о любом из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинации: результаты теста 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
- Выберите запрашиваемый результат «HPV High Risk Panel Plus Genotyping» (Панель ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипирование), чтобы получить результаты о любом из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинации: результаты теста 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 и дополнительно результаты тестов на ВПЧ высокого канцерогенного риска типа 16 и высокого канцерогенного риска на ВПЧ типа 18.

И. Следуя указаниям навигатора программы, загрузите все расходные материалы.

К. Следуя указаниям навигатора программы, загрузите все реагенты.

ПРИМЕЧАНИЕ. Контроли [HPV (+) C и (-) C] не загружаются вместе с образцами. Они загружаются на штатив для реагентов во время загрузки реагентов. Две позиции (A1 и B1) на планшете для выделения и микропланшете зарезервированы для контролей HPV (+) и (-) соответственно.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система cobas® 4800 снабжена внутренними часами для мониторинга продолжительности пребывания реагентов в приборе. После сканирования WB предоставляется 1 час до завершения загрузки и нажатия кнопки «Start». Таймер обратного отсчета отображается на вкладке «Workplace» (Рабочее окно). Если допустимое время будет превышено, система не разрешит запуск постановки.

ПРИМЕЧАНИЕ. Чтобы обеспечить точный перенос MGP, тщательно перемешайте вручную флакон с MGP на вортексе или энергичным встряхиванием перед переливанием реагента в резервуар.

Л. Загрузите реагенты для пробоподготовки (WB, MGP, EB, SDS и LYS) в резервуары для реагентов со штрихкодом, используя метод «сканировать — сканировать — перелить — поставить»:

- отсканируйте штрихкод флакона с реагентом;
- отсканируйте штрихкод резервуара для реагента;
- перелейте реагент в резервуар;
- поставьте заполненный резервуар в соответствующую позицию на штативе для реагентов.

М. Резервуары для реагентов имеются двух объемов: 200 мл и 50 мл. Следуя указаниям навигатора программы, выберете подходящие объемы резервуаров для реагентов. Штрихкод на резервуарах для реагентов должен быть обращен к правой стороне штатива.

ПРИМЕЧАНИЕ. Реагенты для амплификации/детекции (HPV MMX и HPV Mg/Mn), контроли [HPV (+) C и (-) C] и РК загружаются непосредственно на штатив для реагентов и автоматически сканируются прибором cobas® x 480.

ПРИМЕЧАНИЕ. Все реагенты и резервуары для них снабжены штрихкодом и предназначены для однократного использования. Программное обеспечение cobas® 4800 отслеживает расходование реагентов и резервуаров для них и не допускает использованные ранее. Программное обеспечение также проверяет, что в прибор загружено достаточное количество реагентов.

ПРИМЕЧАНИЕ. Программное обеспечение cobas® 4800 отслеживает срок годности всех реагентов. Реагенты, срок годности которых истек, не будут приняты для использования в системе cobas® 4800.

Н. Начните пробоподготовку, нажав кнопку «Start Run» (Начать постановку).

О. После успешного завершения пробоподготовки нажмите «Unload» (Выгрузить)**, чтобы выгрузить носитель с планшетом.

** Статус пробоподготовки можно просмотреть на этом этапе перед нажатием кнопки «Unload» (Выгрузить). См. поддержку пользователя системы cobas® 4800.

П. Следуя инструкциям в поддержке пользователя системы cobas® 4800, заклейте микропланшет, перенесите его в анализатор cobas® z 480 и запустите постановку амплификации и детекции.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas® 4800** снабжена внутренними часами для мониторинга времени после внесения подготовленных образцов в рабочий мастермикс. Амплификацию и детекцию следует начинать как можно раньше, но не позднее 90 минут после завершения пробоподготовки в приборе **cobas® x 480**. Таймер обратного отсчета отображается на вкладке «Workplace» (Рабочее окно).

Р. По завершении постановки амплификации и детекции выгрузите микропланшет из анализатора **cobas® z 480**.

С. Просмотрите и примите результаты, следуя инструкциям в поддержке пользователя системы **cobas® 4800**.

Выполнение восстановительного рабочего процесса

ПРИМЕЧАНИЕ. Восстановительный рабочий процесс доступен в качестве варианта восстановления в случае, если полный рабочий процесс не может быть завершен из-за обстоятельств, не зависящих от пользователя (например, сбой питания во время постановки амплификации/ детекции).

ПРИМЕЧАНИЕ. Запуск амплификации/детекции с восстановлением возможен только для образцов, успешно обработанных на приборе **cobas® x 480**. Контроль системы за реагентами и расходными материалами во время цикла восстановления ограничен. При использовании восстановительного рабочего процесса не предусмотрено отслеживание положения образца — оператор должен убедиться, что фактическое положение образца на микропланшете соответствует тому, которое указано в файле рабочего задания отчета о схеме планшета для восстановления. При подготовке микропланшета необходимо проявлять особую осторожность, чтобы обеспечить правильную настройку ПЦР и избежать контаминации.

ПРИМЕЧАНИЕ. Образцы, обработанные на приборе **cobas® x 480**, имеют ограниченную стабильность. Их амплификация/детекция с помощью восстановительного рабочего процесса должна быть выполнена в течение 24 часов при хранении при температуре 2–30 °С.

А. Начните постановку восстановления, нажав кнопку «New run» (Новая постановка).

Б. В окне «Test Selection» (Выбор теста) выберите «Recovery» (Восстановление), затем выберите тип теста «HPV».

В. Введите полное название или оставьте название постановки по умолчанию, затем нажмите «ОК», чтобы начать тестирование.

Г. Выберите постановку для восстановления.

Д. При использовании HPV ASAP v2.1 отсканируйте исходный идентификатор DWP из полного рабочего процесса.

Е. Введите новый идентификационный номер MWP.

Ж. Введите идентификаторы мастермикса Master Mix и ионов металлов для всех флаконов с реагентами для амплификации/детекции в наборе.

З. Подготовьте рабочий мастермикс **cobas® 4800 HPV**:

1. Для набора из 240 тестов добавьте 240 мкл реагента **HPV Mg/Mn** в один флакон с реагентом **HPV MMX** (флакон 0,5 мл из набора для 240 тестов).

2. Для набора из 960 тестов добавьте 450 мкл реагента **HPV Mg/Mn** в каждый из двух флаконов с реагентом **HPV MMX** (флаконы 1,0 мл из набора для 960 тестов).

ПРИМЕЧАНИЕ. Постановка восстановления должна быть начата в течение 90 минут после добавления реагента **HPV Mg/Mn** к реагенту **HPV MMX**. Система не отслеживает время после добавления подготовленных образцов в рабочий мастермикс в восстановительном рабочем процессе. Конечный пользователь должен убедиться, что амплификация и детекция начаты в отведенное время.

И. Тщательно перемешайте рабочий мастермикс, осторожно перевернув флакон(-ы). Не перемешивайте рабочий мастермикс на вортексе.

К. Перенесите 25 мкл мастермикса Master Mix в необходимые лунки микропланшета.

Л. Поместите планшет для выделения из постановки, которую нужно повторить, на отдельный магнитный планшет.

М. Вручную перенесите 25 мкл элюата из лунок планшета для выделения в соответствующие лунки микропланшета. Убедитесь, что положение лунок сохранено (например, элюат из лунки A1 в планшете для выделения переносится в A1 на микропланшете). Убедитесь, что реагент MGP не переносится на микропланшет.

Н. Запечатйте микропланшет, следуя инструкциям в поддержке пользователя системы **cobas® 4800**.

О. Центрифугируйте микропланшет с помощью бакет-ротора не менее 5 секунд при 1500 RCF.

П. Перенесите планшет в анализатор **cobas® z 480** и запустите цикл амплификации и детекции.

Р. По завершении постановки амплификации и детекции выгрузите микропланшет из анализатора **cobas® z 480**.

С. Просмотрите и примите результаты, следуя инструкциям в поддержке пользователя системы **cobas® 4800**.

Интерпретация результатов

ПРИМЕЧАНИЕ. Определение валидности всех тестов и постановки выполняется программным обеспечением **cobas® 4800**.

ПРИМЕЧАНИЕ. Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты отдельных образцов.

В таблицах 1 и 2 приведена интерпретация результатов, полученных для образцов в случае валидной постановки.

Табл. 1.
Интерпретация результатов теста cobas® 4800 HPV на наличие ДНК ВПЧ

Тест cobas® 4800 HPV	Представление результата и его интерпретация
<u>Запрашиваемый результат «HPV High Risk Panel» (Панель ВПЧ высокого канцерогенного риска)</u>	
POS HR HPV	High Risk HPV Positive (Положительный результат на ВПЧ высокого канцерогенного риска) Образец положителен на ДНК одного из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинацию: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG HR HPV	High Risk HPV Negative (Отрицательный результат на ВПЧ высокого канцерогенного риска) * ДНК типов ВПЧ высокого канцерогенного риска 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не обнаружена или не превышает пороговое значение.
Invalid HR HPV	High Risk HPV Invalid (Невалидный результат на ВПЧ высокого канцерогенного риска) Результат тестирования на ВПЧ высокого канцерогенного риска невалиден. Для образцов PreservCyt® исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Для образцов SurePath™ исходный образец следует протестировать повторно, если остается достаточный объем. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.
Failed	No Result for Specimen (Результат для образца отсутствует) Инструкции по проверке сигнальных сообщений для постановок и рекомендуемым действиям см. в поддержке пользователя системы cobas® 4800 . Для получения валидного результата оригинальный образец следует протестировать повторно.
<u>Запрашиваемый результат «HPV High Risk Panel Plus Genotyping» (Панель ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипирование)</u>	
POS Other HR HPV	Other High Risk HPV Positive (Положительный результат на иной тип ВПЧ высокого канцерогенного риска) Образец положителен на ДНК одного из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинацию: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG Other HR HPV	Other High Risk HPV Negative (Отрицательный результат на иные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска) * ДНК типов ВПЧ высокого канцерогенного риска 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не обнаружена или не превышает пороговое значение.
Invalid Other HR HPV	Invalid Other High Risk HPV (Невалидный результат на иные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска) Результат тестирования на иные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска невалиден. Для образцов PreservCyt® исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Для образцов SurePath™ исходный образец следует протестировать повторно, если остается достаточный объем. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.
POS HPV16	HPV16 Positive (Положительный результат на ВПЧ 16 типа) Образец положителен на ДНК ВПЧ 16 типа.
NEG HPV16	HPV16 Negative (Отрицательный результат на ВПЧ 16 типа) * ДНК ВПЧ 16 типа не обнаружена или не превышает пороговое значение.
Invalid HPV16	Invalid HPV16 (Невалидный результат на ВПЧ 16 типа) Результат тестирования на ВПЧ 16 типа невалиден. Для образцов PreservCyt® исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Для образцов SurePath™ исходный образец следует протестировать повторно, если остается достаточный объем. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

Тест cobas® 4800 HPV	Представление результата и его интерпретация
POS HPV18	HPV18 Positive (Положительный результат на ВПЧ 18 типа) Образец положителен на ДНК ВПЧ 18 типа.
NEG HPV18	HPV18 Negative (Отрицательный результат на ВПЧ 18 типа) * ДНК ВПЧ 18 типа не обнаружена или не превышает пороговое значение.
Invalid HPV18	Invalid HPV18 (Невалидный результат на ВПЧ 18 типа) Результат тестирования на ВПЧ 18 типа невалиден. Для образцов PreservCyt® исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Для образцов SurePath™ исходный образец следует протестировать повторно, если остается достаточный объем. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.
Failed	No Result for Specimen (Результат для образца отсутствует) Инструкции по проверке сигнальных сообщений для постановок и рекомендуемым действиям см. в поддержке пользователя системы cobas® 4800. Для получения валидных результатов оригинальный образец следует протестировать повторно.

* Отрицательный результат не исключает наличия инфекции ВПЧ, поскольку результаты зависят от адекватного сбора образцов, отсутствия ингибиторов и достаточного количества ДНК для обнаружения.

Табл. 2.

Интерпретация результатов теста cobas® 4800 HPV для пациенток с цитологическими аномалиями

Результаты	Интерпретация
NEG Other HR HPV *, NEG HPV16, NEG HPV18	Очень низкий риск наличия стадии \geq CIN2.
POS Other HR HPV *, NEG HPV16, NEG HPV18	Повышенная вероятность обнаружения стадии \geq CIN2 с помощью кольпоскопии.
POS HPV16 и/или POS HPV18	Самая высокая вероятность обнаружения стадии \geq CIN2 с помощью кольпоскопии ^{34, 35} .

* ДНК других ВПЧ высокого канцерогенного риска включают следующие типы: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

ПРИМЕЧАНИЕ. Отрицательные результаты на ВПЧ не дают оснований отказа от проведения кольпоскопии.

ПРИМЕЧАНИЕ. В дополнение к результатам, приведенным в таблице выше, также возможны невалидные результаты для одной или нескольких комбинаций. При возникновении такого результата, например Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid, положительные и отрицательные результаты следует интерпретировать, как показано в таблице 1. В данном примере результаты для ВПЧ 18 типа являются невалидными. Исходный образец следует повторно тестировать не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

ПРИМЕЧАНИЕ. Отрицательные результаты указывают на то, что концентрации ДНК ВПЧ неопределяемы или ниже порогового значения.

ПРИМЕЧАНИЕ. Положительные результаты теста указывают на наличие любого одного или нескольких типов высокого канцерогенного риска, но, поскольку у пациенток часто встречается коинфекция типами низкого риска, это не исключает наличия типов низкого риска у пациенток со смешанной инфекцией.

ПРИМЕЧАНИЕ. Результаты этого теста следует интерпретировать только в сочетании с информацией, полученной в результате клинического обследования пациентки и истории болезни.

СПИСОК СИГНАЛЬНЫХ СООБЩЕНИЙ ДЛЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

В следующей таблице перечислены сигнальные сообщения теста **cobas**[®] 4800 HPV, которые имеют отношение к интерпретации результатов. Полный список сигнальных сообщений приведен в поддержке пользователя системы **cobas**[®] 4800.

Табл. 3.
Список сигнальных сообщений для результатов теста cobas[®] 4800 HPV

Код сигнального сообщения	Описание	Рекомендуемое действие
R20	Положительный контроль невалиден.	Результаты положительного контроля невалидны. 1. Повторите постановку целиком, используя свежие реагенты. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании Roche.
R21	Отрицательный контроль невалиден.	Результаты отрицательного контроля невалидны. Во избежание перекрестной контаминации следуйте надлежащей лабораторной практике. 1. Повторите постановку целиком, используя свежие реагенты. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании Roche.
X3	Ошибка: обнаружен сгусток. Образец не обработан.	Убедитесь в том, что работа с образцами осуществлялась в соответствии с описанием рабочего процесса. 1. Проверьте образец на наличие сгустков. 2. Повторно тестируйте образец.
X4	Ошибка: произошла ошибка пипетирования. Образец не обработан.	Наиболее вероятная причина — недостаточный объем образца или механическая ошибка при пипетировании. 1. Убедитесь в достаточном объеме образца. 2. Проверьте правильность установки пластины для сброса наконечников. 3. Повторно тестируйте образец.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Один комплект положительных и отрицательных контролей **cobas**[®] 4800 HPV включен в каждую постановку. Для каждой постановки должны быть получены валидные результаты как для положительного, так и для отрицательного контроля для программного обеспечения **cobas**[®] 4800, чтобы отобразить отчетные результаты теста **cobas**[®] 4800 HPV для этой постановки.

Положительный контроль

Результат контроля HPV (+) должен быть валидный (Valid). Если результаты контроля HPV (+) постоянно невалидны, обратитесь за технической помощью в местный офис компании Roche.

Отрицательный контроль

Результат контроля HPV (-) должен быть валидный (Valid). Если результаты контроля HPV (-) постоянно невалидны, обратитесь за технической помощью в местный офис компании Roche.

ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕДУРЫ

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной техники является условием заявленных рабочих характеристик данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

1. Тест **cobas**[®] 4800 HPV определяет ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Этот тест не выявляет ДНК типов ВПЧ низкого риска (например, 6, 11, 42, 43, 44), поэтому не предназначен для тестирования типов ВПЧ низкого риска в клинической практике³⁶.
2. Тест **cobas**[®] 4800 HPV для детекции ДНК папилломавируса человека высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не рекомендуется для оценки вероятности сексуального насилия.
3. Эффективность теста **cobas**[®] 4800 HPV не была должным образом установлена для лиц, вакцинированных против ВПЧ³⁷.
4. Распространенность инфекции ВПЧ в популяции может повлиять на рабочие характеристики теста. Прогностическая значимость положительного результата снижается при тестировании групп с низкой распространенностью или лиц без риска заражения.

5. Инфекция ВПЧ не является индикатором цитологического результата HSIL или лежащей в основе CIN высокой степени злокачественности, а также не означает однозначного возникновения CIN2–3 или рака. У большинства женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого канцерогенного риска, не возникает CIN2–3 или рак.
6. Отрицательный результат на ВПЧ высокого канцерогенного риска не исключает возможности возникновения в будущем цитологического результата HSIL, имеющейся CIN2–3 или рака.
7. Исследуйте только указанные типы образцов. Тест **cobas**[®] 4800 HPV валидирован только для использования со следующими образцами:

- цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium
- цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt[®]
- цервикальные образцы, собранных в консервирующей жидкости SurePath[™]
- образцы из влагиалища, собранные с помощью набора FLOQSwab[®] 552C.80 и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium
- образцы из влагиалища, собранные с помощью набора FLOQSwab[®] 552C.80 и суспендированные в растворе PreservCyt[®]
- образцы из влагиалища, собранные с помощью щетки Evalyn[®] Brush и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium;
- образцы из влагиалища, собранные с помощью щетки Evalyn[®] Brush и суспендированные в растворе PreservCyt[®].

Рабочие характеристики теста при использовании других сред для сбора и (или) приспособлений для сбора не были валидированы. Использование других сред для сбора и (или) приспособлений для сбора может привести к ложноположительным, ложноотрицательным или невалидным результатам.

8. Обнаружение ВПЧ высокого канцерогенного риска зависит от количества копий, присутствующих в образце, и может зависеть от методов сбора образцов, факторов пациентки, стадии инфекции и наличия интерферирующих веществ.
9. Амплификация и обнаружение бета-глобина включены в тест **cobas**[®] 4800 HPV для дифференциации ВПЧ-отрицательных образцов от тех, в которых ВПЧ-сигнал отсутствует из-за недостаточной клеточной массы в образце. Все образцы, отрицательные на ВПЧ, должны иметь действительный сигнал бета-глобина в пределах заранее определенного диапазона, чтобы система **cobas**[®] 4800 могла идентифицировать их как валидные отрицательные.
10. Надежность результатов теста зависит от соблюдения правил сбора, транспортировки, хранения и обработки образцов. Следуйте процедурам, описанным в этом вкладыше в упаковку и поддержке пользователя системы **cobas**[®] 4800.
11. Внесение фермента AmpErase в мастермикс Master Mix **cobas**[®] 4800 HPV обеспечивает избирательность амплификации ДНК-мишеней; тем не менее, надлежащая лабораторная практика и тщательное соблюдение процедур, описанных во вкладыше в упаковку, являются необходимыми условиями предотвращения контаминации реагентов.
12. К работе с данным продуктом допускается только персонал, обученный проведению ПЦР и работе с системой **cobas**[®] 4800.
13. Для работы с данным продуктом валидированы только прибор **cobas**[®] x 480 и анализатор **cobas**[®] z 480. Другие приборы для пробоподготовки или ПЦР-системы не могут использоваться для работы с данным продуктом.
14. 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.
15. Влияние других потенциальных переменных, таких как выделения из влагиалища, использование тампонов, спринцевания и т. д., а также переменных, связанных с сбором образцов, не оценивалось.
16. В редких случаях мутации в высококонсервативных участках геномной ДНК папилломавируса человека, с которыми связываются праймеры и/или зонды теста **cobas**[®] 4800 HPV, могут помешать обнаружению вирусной ДНК.
17. Присутствие ингибиторов ПЦР может привести к ложноотрицательным или невалидным результатам.
18. Цервикальные образцы часто содержат видимую примесь цельной крови в виде розовой или светло-коричневой окраски. Такие образцы нормально обрабатываются в системе **cobas**[®] 4800. Если концентрация цельной крови превышает 2 % (темно-красная или коричневая окраска) в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt[®], или более 4 % в консервирующей жидкости SurePath[™], обработанной буфером для приготовления образцов **cobas**[®] Sample Prep Buffer, есть вероятность получения ложноотрицательного результата. Подробнее см. в результатах оценки интерференции.
19. При использовании влагиалищного увлажняющего крема Replens[®] возникали ложноотрицательные результаты образцов в консервирующей жидкости SurePath[™].
20. При использовании продуктов для гигиены влагиалища RepHresh[®] возникали ложноотрицательные результаты образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt[®].
21. Удаление эритроцитов из образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, PreservCyt[®] или SurePath[™] посредством обработки ледяной уксусной кислотой (GAA) не было валидировано для теста **cobas**[®] 4800 HPV. Любая обработка GAA в сочетании с тестом **cobas**[®] 4800 HPV должна быть одобрена испытательной лабораторией.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ

Сопоставление рабочих характеристик с тестом сравнения на ВПЧ, имеющим марку CE

Клиническую чувствительность и специфичность к статусу заболевания (\geq CIN2) теста **cobas**[®] 4800 HPV и теста сравнения на ВПЧ, имеющего марку CE³⁸ оценивали в популяции женщин в возрасте не менее 21 года с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения, определенными с помощью стандартного скрининга на рак шейки матки. Все испытания проводились с использованием цервикальных образцов в растворе PreservCyt[®]. В общей сложности 1578 пациенток с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения прошли кольпоскопию и имели валидные тесты на ВПЧ и результаты биопсии шейки матки. Статус заболевания субъектов был установлен центральной группой экспертов-патологов на основании исследования биоптатов, полученных при кольпоскопии. Результаты для популяции с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения кратко представлены в Табл. 4. и показывают, что тест **cobas**[®] 4800 HPV сопоставим с тестом сравнения по своим характеристикам.

Табл. 4.

Сопоставление рабочих характеристик теста **cobas**[®] 4800 HPV и теста сравнения на ВПЧ, имеющего марку CE, при обнаружении \geq CIN2 и \geq CIN3 в популяции с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения

	Тест cobas [®] 4800 HPV		Тест на ВПЧ с маркой CE	
	Точечная оценка	95 % ДИ	Точечная оценка	95 % ДИ
\geq CIN2				
Чувствительность (%)	90,0 (72/80)	(81,5–94,8)	87,2 (68/78) ¹	(78,0, 92,9)
Специфичность (%)	70,5 (1056/1498)	(68,1, 72,7)	71,1 (1056/1485) ²	(68,8, 73,4)
ПВС (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	13,7 (68/497)	(12,4, 15,1)
ОПЗ (%)	99,2 (1056/1064)	(98,6, 99,6)	99,1 (1056/1066)	(98,3, 99,5)
Распространенность (%)	5,1 (80/1578)	(4,1, 6,3)	5,0 (78/1563)	(4,0, 6,2)
\geq CIN3				
Чувствительность (%)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)	91,3 (42/46)	(79,7, 96,6)
Специфичность (%)	69,3 (1053/1517)	(66,9, 71,5)	70,0 (1062/1517)	(67,7, 72,3)
ПВС (%)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)	8,5 (42/497)	(7,6, 9,4)
ОПЗ (%)	99,7 (1061/1064)	(99,2, 99,9)	99,6 (1062/1066)	(99,0, 99,9)
Распространенность (%)	2,9 (43/1578)	(2,2, 3,9)	3,0 (46/1563)	(2,2, 3,9)

¹ Результаты для двух пациенток с диагнозом \geq CIN2 не удалось определить с помощью теста сравнения на ВПЧ, имеющего марку CE, из-за недостаточного объема в результате повторного тестирования.

² Результаты для тринадцати пациенток с диагнозом $<$ CIN2 не удалось определить с помощью теста сравнения на ВПЧ, имеющего марку CE, из-за недостаточного объема в результате повторного тестирования.

У женщин \geq 30 лет с нормальной цитологией риск заболевания шейки матки (\geq CIN2) при положительном результате теста **cobas**[®] 4800 HPV на ВПЧ с высоким канцерогенным риском в 7,29 раза выше, чем при отрицательном результате теста **cobas**[®] 4800 HPV. Оценки относительного риска и их 95 %-ные доверительные интервалы представлены в Табл. 5.

У женщин 30 лет и старше тест **cobas**[®] 4800 HPV может использоваться для оценки наличия или отсутствия ВПЧ генотипов 16 и 18. Риск заболевания шейки матки (\geq CIN2) при положительном результате теста **cobas**[®] 4800 HPV на ВПЧ 16 типа и/или ВПЧ 18 типа в 13,71 раза выше, чем при отрицательном результате, и при положительном результате теста **cobas**[®] 4800 HPV на ВПЧ 16 типа и/или ВПЧ 18 типа риск в 2,51 раза выше, чем при положительном результате теста **cobas**[®] 4800 HPV на ВПЧ 12 других типов высокого канцерогенного риска. Во всех случаях нижняя граница 95 %-ого доверительного интервала превышает 1, что свидетельствует о статистически более высоком риске развития заболевания шейки матки при положительном результате теста на ВПЧ.

Табл. 5.
Относительный риск заболевания шейки матки (\geq CIN2 по данным Central Pathology Review) у женщин \geq 30 лет с нормальной цитологией *

Результат выявления ВПЧ	Оценки относительного риска	95 % ДИ *
Положительный в сравнении с отрицательным	7,29	(3,99, 22,11)
16+/18+ в сравнении с отрицательным	13,71	(7,31, 41,92)
16+/18+ в сравнении с другими 12 генотипами ВР+	2,51	(1,73, 3,61)
Примечание. 0,5 было добавлено к нулевой ячейке предполагаемого количества больных в любой из 1000 бутстрэп-выборок. * 95 %-ный ДИ составляет 2,5 и 97,5 процентиля ДИ, определенный методом бутстрэпа, на основе 1000 бутстрэп-выборок.		

Популяция пациенток NILM (\geq 30 лет) — исследование рабочих характеристик

Для популяции пациенток NILM (\geq 30 лет) оценка чувствительности и специфичности наряду с 95 %-ым доверительным интервалом для положительных результатов на ВПЧ ВР по сравнению с отрицательными результатами на ВПЧ ВР представлена в Табл. 6. без корректировок.

Нескорректированная чувствительность и специфичность теста для гистологических результатов \geq CIN2 составили 83,2 % (109/131) с 95 %-ым доверительным интервалом: от 75,9 % до 88,6 % и 60,4 % (2492/4127) с 95 %-ым доверительным интервалом: от 58,9 % до 61,9 % соответственно. Нескорректированная чувствительность и специфичность теста **cobas**[®] HPV для обнаружения \geq CIN3 по гистологическим критериям составили 90,0 % (72/80) с 95 %-ым доверительным интервалом: от 81,5 % до 94,8 % и 60,0 % (2506/4178) с 95 %-ым доверительным интервалом: от 58,5 % до 61,5 % соответственно.

Табл. 6.
Результаты тестирования тестом **cobas[®] 4800 HPV в популяции пациенток NILM (\geq 30 лет) (нескорректированные оценки)**

Диагноз центральной группы патологов	Результаты	Оценка	95 % ДИ
\geq CIN2	Чувствительность (%)	83,2 (109/131)	(75,9, 88,6)
	Специфичность (%)	60,4 (2492/4127)	(58,9, 61,9)
	ПВС (%)	6,3 (109/1744)	(5,8, 6,8)
	ОПЗ (%)	99,1 (2492/2514)	(98,7, 99,4)
	Распространенность (%)	3,1 (131/4258)	(2,6, 3,6)
\geq CIN3	Чувствительность (%)	90,0 (72/80)	(81,5–94,8)
	Специфичность (%)	60,0 (2506/4178)	(58,5, 61,5)
	ПВС (%)	4,1 (72/1744)	(3,8, 4,5)
	ОПЗ (%)	99,7 (2506/2514)	(99,4, 99,8)
	Распространенность (%)	1,9 (80/4258)	(1,5, 2,3)

Общая (\geq 25 лет) популяция — сравнение результатов тестирования на ВПЧ и цитологии

Клиническая эффективность теста **cobas**[®] HPV и жидкостной цитологии (PreservCyt[®]) была определена в популяции из 40 901 женщин от 25 лет независимо от цитологического статуса (общая популяция). Оценка чувствительности и специфичности теста **cobas**[®] HPV в сравнении с цитологией для обнаружения \geq CIN2 и \geq CIN3 в общей популяции (\geq 25 лет) представлена ³⁸ в Табл. 7. Нескорректированная чувствительность теста **cobas**[®] HPV и цитологии для обнаружения \geq CIN2 составила 88,2 % (380/431) с 95 %-ым доверительным интервалом 84,8–90,9 % и 51,5 % (222/431) с доверительным интервалом 46,8–56,2 % соответственно. Нескорректированная чувствительность теста **cobas**[®] HPV и цитологии для обнаружения \geq CIN3 составила 92,0 % (252/274) с 95 %-ым доверительным интервалом 88,1–94,6 % и 53,3 % (146/274) с доверительным интервалом 47,4–59,1 % соответственно. Специфичность теста **cobas**[®] HPV и цитологии для обнаружения \geq CIN2 с поправкой на систематическую погрешность верификации составила 90,5 % (36343/40163) с доверительным интервалом 90,2–90,8 % и 94,1 % (37811/40163) с доверительным интервалом 93,9–94,4 % соответственно.

Табл. 7.
Сравнение результатов теста cobas® 4800 HPV и цитологического исследования для обнаружения \geq CIN2 и \geq CIN3 в общей (\geq 25 лет) популяции

	Цитологическое исследование		Тест cobas® HPV	
	% (n)	95 % ДИ	% (n)	95 % ДИ
\geq CIN2				
Чувствительность	51,5 (222/431)	(46,8–56,2)	88,2 (380/431)	(84,8–90,9)
Специфичность	73,4 (5428/7392)	(72,4–74,4)	57,8 (4270/7392)	(56,6–58,9)
ПВС	10,2 (222/2186)	(9,3–11,1)	10,9 (380/3502)	(10,4–11,3)
ОПЗ	96,3 (5428/5637)	(95,9–96,6)	98,8 (4270/4321)	(98,5–99,1)
\geq CIN3				
Чувствительность	53,3 (146/274)	(47,4–59,1)	92,0 (252/274)	(88,1–94,6)
Специфичность	73,0 (5509/7549)	(72,0–74,0)	56,9 (4299/7549)	(55,8–58,1)
ПВС	6,7 (146/2186)	(6,0–7,4)	7,2 (252/3502)	(6,9–7,5)
ОПЗ	97,7 (5509/5637)	(97,4–98,0)	99,5 (4299/4321)	(99,2–99,7)

Предел обнаружения: раствор PreservCyt® и консервирующая жидкость SurePath™

Был определен предел обнаружения (LoD) генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска типов 16, 18 и 31 тестом **cobas® 4800 HPV**. LoD оценивали с использованием 1) плазмид ВПЧ 31, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 на фоне объединенных образцов пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™, и 2) положительных клеточных линий на ВПЧ SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™, содержащих фон отрицательной линии клеток ВПЧ (HCT-15). Плазмиды и клеточные линии разводили до концентраций ниже, выше и соответствующих ожидаемому LoD. Для каждой концентрации плазмиды или клеточной линии в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ было протестировано не менее 60 повторов для каждого из 3 лотов реагентов. Все испытания на фоне образца в SurePath™ проводились с использованием буфера для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer**. LoD — это уровень ДНК ВПЧ в образце, который дает положительные результаты теста как минимум в 95 % случаев. Таблицы 8 и 9 содержат результаты для лота набора реагентов, дающей наиболее консервативный (самый высокий) LoD в анализе для раствора PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ соответственно.

Табл. 8.
Пределы обнаружения для ВПЧ типов 31, 16, 18 и клеточных линий SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) в растворе PreservCyt®

Тип ВПЧ	Титр (копий или клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	300	59/61	97 %	89 %	100 %
31	150	49/60	82 %	70 %	90 %
16	1500	60/60	100 %	94 %	100 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	300	55/61	90 %	80 %	96 %
18	1500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	600	60/60	100 %	94 %	100 %
18	300	42/61	69 %	56 %	80 %
SiHa (ВПЧ 16)	200	66/66	100 %	95 %	100 %
SiHa (ВПЧ 16)	100	64/65	98 %	92 %	100 %
SiHa (ВПЧ 16)	50	57/60	95 %	86 %	99 %
HeLa (ВПЧ 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (ВПЧ 18)	40	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (ВПЧ 18)	20	56/60	93 %	84 %	98 %

Табл. 9.
Пределы обнаружения для ВПЧ типов 31, 16, 18 и клеточных линий SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) в консервирующей жидкости SurePath™

Тип ВПЧ	Титр (копий или клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	300	59/59	100 %	94 %	100 %
31	150	54/60	90 %	80 %	96 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	300	59/60	98 %	91 %	100 %
16	150	40/60	67 %	53 %	78 %
18	1500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	600	60/60	100 %	94 %	100 %
18	300	55/59	93 %	84 %	98 %
SiHa (ВПЧ 16)	400	60/60	100 %	94 %	100 %
SiHa (ВПЧ 16)	200	60/60	100 %	94 %	100 %
SiHa (ВПЧ 16)	100	55/60	92 %	82 %	97 %
HeLa (ВПЧ 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (ВПЧ 18)	40	59/60	98 %	91 %	100 %
HeLa (ВПЧ 18)	20	43/60	72 %	59 %	83 %

Предел обнаружения: среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium

Панели разведения плазмиды ВПЧ 31, линий клеток ВПЧ 16 и ВПЧ 18 на фоне объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствор PreservCyt®, тестировали параллельно. Предел обнаружения для теста **cobas® 4800 HPV** был соизмеримым.

Верификация инклюзивности

Чтобы убедиться, что тест **cobas**[®] 4800 HPV способен точно определять все генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска, был определен предел обнаружения (LoD) (таблицы 10 и 11) для генотипов 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Чувствительность теста **cobas**[®] 4800 HPV для генотипов ВПЧ 16, 18 и 31 установлена в исследовании пределов обнаружения, описанном выше в этом вкладыше в упаковку. Концентрированные образцы плазмид каждого генотипа ВПЧ известной концентрации разводили либо в растворе PreservCyt[®], либо в консервирующей жидкости SurePath[™], содержащей ВПЧ-отрицательные клетки HCT-15, до концентраций ниже, выше и соответствующих ожидаемому LoD. Использовали один лот реагентов для получения минимум 48 повторов для каждого положительного уровня в каждой среде. Для тестирования в консервирующей жидкости SurePath[™] с обработкой буфером для пробоподготовки **cobas**[®] Sample Prep Buffer (Табл. 11.) исходный материал был подготовлен из цервикальных образцов, собранных в консервирующей жидкости SurePath[™] и протестирован в 24 повторах с двумя лотами реагентов. Для каждого типа ВПЧ указанный LoD был определен как самая низкая исследованная концентрация, дающая $\geq 95\%$ положительных результатов, при этом более высокие концентрации дают положительный результат не менее чем в 95 % случаев.

Табл. 10.

Резюме пределов обнаружения генотипа высокого канцерогенного риска в исследовании инклюзивности генотипов **cobas[®] 4800 HPV (раствор PreservCyt[®])**

Тип ДНК ВПЧ	LoD (копий/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	Частота выявления	95 %-ый доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
33	190	46/48	96 %	86 %	99 %
35	480	48/48	100 %	93 %	100 %
39	80	48/48	100 %	93 %	100 %
45	190	46/48	96 %	86 %	99 %
51	100	46/48	96 %	86 %	99 %
52	2400	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1400	48/48	100 %	93 %	100 %
58	480	47/48	98 %	89 %	100 %
59	190	46/48	96 %	86 %	99 %
66	640	48/48	100 %	93 %	100 %
68	450	48/48	100 %	93 %	100 %

Табл. 11.

Резюме пределов обнаружения генотипа высокого канцерогенного риска в исследовании инклюзивности генотипов **cobas[®] 4800 HPV (консервирующая жидкость SurePath[™])**

Тип ДНК ВПЧ	LoD (копий/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	Частота выявления	95 %-ый доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
33	300	48/48	100 %	93 %	100 %
35	600	47/48	100 %	89 %	100 %
39	150	48/48	100 %	93 %	100 %
45	300	48/48	100 %	93 %	100 %
51	600	46/48	96 %	86 %	99 %
52	4800	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1200	46/48	96 %	86 %	99 %
58	600	48/48	100 %	93 %	100 %
59	600	48/48	100 %	93 %	100 %
66	1200	48/48	100 %	93 %	100 %
68	300	48/48	100 %	93 %	100 %

Воспроизводимость: раствор PreservCyt[®] и консервирующая жидкость SurePath[™]

Собственная воспроизводимость была проверена с использованием образцов панели, подготовленных для исследования пределов обнаружения, описанного в этом вкладыше. Для анализа воспроизводимости использовались концентрации, соответствующие пределу обнаружения и выше. Панели готовили путем добавления плазмид ВПЧ 31, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 к объединенным образцам пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранным в растворе PreservCyt[®] и консервирующей жидкости SurePath[™]. Все испытания на фоне образца в SurePath[™] проводились с использованием буфера для пробоподготовки **cobas**[®] Sample Prep Buffer.

Частота правильного определения положительных образцов панели (раствор PreservCyt[®] и консервирующая жидкость SurePath[™]) при концентрации, соответствующей LoD и выше, показана в таблицах 12 и 13 соответственно. Частота совпадений была выше 95 % для всех концентраций плазмидной панели. Были проанализированы различия в Ct для теста и вычислено влияние лота набора реагентов, систем, случайных факторов в пределах постановки и между постановками; результаты

кратко представлены в Табл. 14. для раствора PreservCyt® и в Табл. 15. для консервирующей жидкости SurePath™. Табл. 16. демонстрирует CO значения Ct и % CO компонентов вариации в растворе PreservCyt®. Табл. 17. демонстрирует CO значения Ct и % CO компонентов вариации в консервирующей жидкости SurePath™.

Табл. 12.

Резюме частоты правильного определения при исследовании воспроизводимости cobas® 4800 HPV при LoD или более высокой концентрации (в растворе PreservCyt®)

Мишень	Уровень панели	Концентрация (копий или клеток/мл)	N тестов	N положительных результатов	Частота выявления	95 %-ый ДИ для частоты выявления	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ВПЧ 31	> LoD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LoD	300	187	184	98 %	95 %	100 %
ВПЧ 16	> LoD	1500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LoD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
ВПЧ 18	> LoD	1500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LoD	600	186	186	100 %	98 %	100 %

Табл. 13.

Резюме частоты правильного определения при исследовании воспроизводимости cobas® 4800 HPV при LoD или более высокой концентрации (в консервирующей жидкости SurePath™)

Мишень	Уровень панели	Концентрация (копий или клеток/мл)	N тестов	N положительных результатов	Частота выявления	95 %-ый ДИ для частоты выявления	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ВПЧ 31	> LoD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LoD	150	180	175	97 %	94 %	99 %
ВПЧ 16	> LoD	600	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LoD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
ВПЧ 18	> LoD	1500	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LoD	600	180	180	100 %	98 %	100 %

Табл. 14.

Анализ компонентов дисперсии значения Ct для образцов панели в растворе PreservCyt® при исследовании воспроизводимости cobas® 4800 HPV

Мишень	Уровень панели	N	Среднее значение перегиба кривой	Компоненты дисперсии / процентный вклад				
				Лот реагента	Система	Постановка	Случайные факторы	Всего
ВПЧ 16	> LoD	186	36,3	0,038	0	0,111	0,079	0,228
				17 %	0 %	49 %	35 %	100 %
	= LoD	186	37,5	0,025	0	0,042	0,161	0,228
				11 %	0 %	18 %	71 %	100 %
ВПЧ 18	> LoD	186	36,6	0,043	0	0,149	0,067	0,259
				16 %	0 %	58 %	26 %	100 %
	= LoD	186	37,8	0,027	0	0,050	0,184	0,261
				10 %	0 %	19 %	71 %	100 %
ВПЧ 31	> LoD	186	36,5	0,003	0,002	0,105	0,187	0,297
				1 %	1 %	35 %	63 %	100 %
	= LoD	187	37,6	0,020	0	0,157	0,489	0,666
				3 %	0 %	24 %	73 %	100 %

Табл. 15.

Анализ компонентов дисперсии значения C_t для образцов панели в консервирующей жидкости SurePath™ при исследовании воспроизводимости cobas® 4800 HPV

Мишень	Уровень панели	N	Среднее значение перегиба кривой	Компоненты дисперсии / процентный вклад				
				Лот реагента	Система	Постановка	Случайные факторы	Всего
ВПЧ 16	> LoD	180	37,2	0,014	0	0,039	0,157	0,209
				7 %	0 %	18 %	75 %	100 %
	= LoD	180	38,2	0	0	0,090	0,316	0,405
				0 %	0 %	22 %	78 %	100 %
ВПЧ 18	> LoD	180	36,3	0,011	0	0,119	0,073	0,204
				5 %	0 %	58 %	36 %	100 %
	= LoD	180	37,7	0	0	0,148	0,219	0,366
				0 %	0 %	40 %	60 %	100 %
ВПЧ 31	> LoD	180	37,2	0	0	0,099	0,393	0,493
				0 %	0 %	20 %	80 %	100 %
	= LoD	180	38,1	0,026	0,015	0,038	0,684	0,764
				3 %	2 %	5 %	90 %	100 %

Табл. 16.

Анализ CO значения C_t и % CO для образцов панели в растворе PreservCyt® при исследовании воспроизводимости cobas® 4800 HPV

Мишень	Уровень панели	N	Среднее значение перегиба кривой	Компонента CO / % CV				
				Лот реагента	Система	Постановка	Случайные факторы	Всего
ВПЧ 16	> LoD	186	36,3	0,19	0	0,33	0,28	0,48
				0,50 %	0,00 %	0,90 %	0,80 %	1,30 %
	= LoD	186	37,5	0,16	0	0,20	0,40	0,48
				0,40 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,30 %
ВПЧ 18	> LoD	186	36,6	0,21	0	0,39	0,26	0,51
				0,60 %	0,00 %	1,10 %	0,70 %	1,40 %
	= LoD	186	37,8	0,16	0	0,22	0,43	0,51
				0,40 %	0,00 %	0,60 %	1,10 %	1,30 %
ВПЧ 31	> LoD	186	36,5	0,05	0,05	0,32	0,43	0,54
				0,10 %	0,10 %	0,90 %	1,20 %	1,50 %
	= LoD	187	37,6	0,14	0	0,40	0,70	0,82
				0,40 %	0,00 %	1,10 %	1,90 %	2,20 %

Табл. 17.

Анализ CO значения C_t и % CL для образцов панели в консервирующей жидкости SurePath™ при исследовании воспроизводимости cobas® 4800 HPV

Мишень	Уровень панели	N	Среднее значение перегиба кривой	Компонента CO / % CV				
				Лот реагента	Система	Постановка	Случайные факторы	Всего
ВПЧ 16	> LoD	180	37,2	0,12	0	0,20	0,40	0,46
				0,30 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,20 %
	= LoD	180	38,2	0	0	0,30	0,56	0,64
				0,00 %	0,00 %	0,80 %	1,50 %	1,70 %
ВПЧ 18	> LoD	180	36,3	0,11	0	0,34	0,27	0,45
				0,30 %	0,00 %	1,00 %	0,70 %	1,20 %
	= LoD	180	37,7	0	0	0,38	0,47	0,61
				0,00 %	0,00 %	1,00 %	1,20 %	1,60 %
ВПЧ 31	> LoD	180	37,2	0	0,02	0,32	0,63	0,70
				0,00 %	0,10 %	0,80 %	1,70 %	1,90 %
	= LoD	180	38,1	0,16	0,12	0,20	0,83	0,87
				0,40 %	0,30 %	0,50 %	2,20 %	2,30 %

Воспроизводимость: среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium

Панели готовили путем добавления ДНК клеточной линии ВПЧ 16 и ДНК клеточной линии ВПЧ 18 к фону объединенных ВПЧ-отрицательных образцов от пациенток, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium в концентрации, соответствующей LoD и выше. Воспроизводимость при тестировании панелей образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium была сопоставима с наблюдаемой с панелями образцов в растворе PreservCyt®.

Аналитическая специфичность

Панель бактерий, грибов и вирусов, включая те, которые обычно встречаются в женских мочеполовых путях, а также несколько типов папилломавируса человека, классифицированных как имеющие низкий или неопределенный канцерогенный риск, были протестированы с помощью теста **cobas**® 4800 HPV для оценки аналитической специфичности. Микроорганизмы, перечисленные в Табл. 18., были добавлены в высоких концентрациях ($\geq 1 \times 10^3$ единиц на реакцию) в фон образца в растворе PreservCyt®, отрицательного на ВПЧ, и в образца в растворе PreservCyt®, отрицательного на ВПЧ, с добавлением плазмидной ДНК ВПЧ 31, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 в 3 раза больше LoD. Организмы, отмеченные звездочкой, также были протестированы на фоне образца в консервирующей жидкости SurePath™ в тех же условиях. Организмы, отмеченные двойной звездочкой, были протестированы только на фоне образца в SurePath™. Все испытания на фоне образца в SurePath™ проводились с использованием буфера для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer. Результаты показали, что ни один из этих организмов не мешал обнаружению плазмидной ДНК ВПЧ 31, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 и не давал ложноположительный результат в образце, отрицательном на ВПЧ.

Табл. 18.
Микроорганизмы, протестированные на аналитическую специфичность

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Acinetobacter calcaceticus</i>	Вирус гепатита В (ВГВ)	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Вирус простого герпеса типа 1 *	<i>Streptococcus faecalis</i> **
<i>Acinetobacter sp., геновид 3</i>	Вирус простого герпеса типа 2 *	<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Actinomyces israelii</i>	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1)	<i>Streptococcus sanguis</i>
Аденовирус *	<i>Kingella kingae</i>	SV40
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae ss ozaenae</i> *	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> *	<i>Trichomonas vaginalis</i> *
<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Lactobacillus crispus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Bacteroides caccae</i> **	<i>Lactobacillus delbrueckii s. lactis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> *	<i>Legionella pneumophila</i>	ВПЧ 6 *
<i>Bifidobacterium brevi</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	ВПЧ 11 *
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Mobiluncus curtisii s. curtisii</i>	ВПЧ 26 *
<i>Candida albicans</i> *	<i>Moraxella osloensis</i>	ВПЧ 30 **
<i>Chlamydia trachomatis</i> *	<i>Morganella morganii</i>	ВПЧ 34 **
<i>Chromobacter violaceum</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	ВПЧ 40
<i>Citrobacter braakii</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	ВПЧ 42
<i>Clostridium adolescentis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	ВПЧ 53 **
<i>Clostridium beijerinckii</i> **	<i>Mycoplasma hominis</i>	ВПЧ 54
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	ВПЧ 55B
<i>Corynebacterium genitalium</i> **	<i>Neisseria meningitidis, серогруппа A</i>	ВПЧ 61
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	ВПЧ 62
Цитомегаловирус *	<i>Pediococcus acidilactici</i>	ВПЧ 64
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> *	ВПЧ 67 *
<i>Enterobacter aerogenes</i> **	<i>Propionibacterium acnes</i>	ВПЧ 69 *
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i> *	ВПЧ 70 *
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	ВПЧ 71
<i>Enterococcus faecium</i> *	<i>Providencia stuartii</i>	ВПЧ 72
Вирус Эпштейна — Барр *	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ВПЧ 73 *
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i> **	ВПЧ 81
<i>Escherichia coli</i> *	<i>Ruminococcus productus</i>	ВПЧ 82 *
<i>Ewingella americana</i>	<i>Salmonella minnesota</i>	ВПЧ 83
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Serratia marcescens</i>	ВПЧ 84
<i>Fusobacterium varium</i> **	<i>Staphylococcus aureus</i> *	ВПЧ 85 **
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	ВПЧ 89 (CP6108)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-

* Протестировано на фоне образцов в PreservCyt® и SurePath™

** Протестировано только на фоне образцов в SurePath™

Интерферирующие вещества

Цервикальные образцы, положительные и отрицательные на ВПЧ, а также скомпонованные образцы были использованы для оценки воздействия эндогенных и экзогенных интерферирующих веществ, которые потенциально могут присутствовать в образцах из шейки матки. Материалы для тестирования, использованные в этих исследованиях, описаны в Табл. 19. Протестированные концентрации эндогенных и экзогенных веществ отражают условия, которые могут возникнуть во время сбора образцов.

Цельная кровь, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и цервикальная слизь были протестированы как потенциальные эндогенные интерферирующие вещества, обнаруженные в образцах из шейки матки. Все испытания на фоне образца в SurePath™ проводились с использованием буфера для пробоподготовки **cobas®** Sample Prep Buffer. Концентрации каждого тестируемого потенциально интерферирующего вещества и наблюдения за характеристиками описаны в Табл. 20. Не было замечено интерферирующего влияния МКПК или цервикальной слизи на всех протестированных уровнях. Цельная кровь не мешала интерференции, когда присутствовала в видимых количествах до 2 % в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®. Цельная кровь не мешала интерференции, когда присутствовала в видимых количествах до 4 % в консервирующей жидкости SurePath™.

Табл. 19.
Описания образцов для проверки интерферирующего влияния

Тип образцов	Описание
Цервикальные образцы, положительные на ВПЧ	Из 10 отдельных образцов, положительных на ВПЧ, в растворе PreservCyt®, были приготовлены аликвоты для тестирования с эндогенными интерферирующими веществами и без них.
Цервикальные образцы, отрицательные на ВПЧ	Из 10 отдельных образцов, отрицательных на ВПЧ, в растворе PreservCyt®, были приготовлены аликвоты для тестирования с эндогенными интерферирующими веществами и без них.
Скомпонованные цервикальные образцы, положительные на ВПЧ	Положительные на ВПЧ (канал 1) образцы в растворе PreservCyt® разводили образцами, отрицательными на ВПЧ, до уровня приблизительно 3 × LoD. Затем добавляли плазмиды ВПЧ типов 16 (канал 2) и 18 (канал 3) при ~3 × LoD. Плазмиду ВПЧ 31, ДНК клеточной линии ВПЧ 16 и ДНК клеточной линии ВПЧ 18 добавляли в ~3 × LoD к ВПЧ-отрицательным образцам, собранным в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium.
3 × LoD в пулах раствора PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™	Каждую из плазмид ВПЧ 31, 16, 18 разводили до 3 × LoD в пулах отрицательных образцов в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Табл. 20.
Результаты испытаний на интерференцию с эндогенными компонентами

Исследованные интерферирующие компоненты	Исследованные концентрации	Наблюдаемая интерференция	
		PreservCyt®	SurePath™
Цельная кровь	1 %, 1,5 %, 2 %, 3 %, 4 %, 6 %, 8 % о/о	Выше 2 %	Выше 4 %
МКПК	10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ клеток/мл	Нет	Нет
Цервикальная слизь	Слизь, полученная в результате стандартной процедуры очистки шейки матки	Нет	Нет

В общей сложности 18 безрецептурных женских средств гигиены и контрацепции были исследованы на потенциальную интерференцию. Типы исследованных потенциально интерферирующих компонентов и результаты оценки рабочих характеристик при тестировании объединенных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ с концентрацией 3 × LoD описаны в Табл. 21.

Табл. 21.
Результаты испытаний на интерференцию с экзогенными компонентами

Описание интерферирующего компонента	Наблюдаемая интерференция
Контрацептивные гели, пенки	Нет
Вагинальные лубриканты	Да *
Препарат для спринцевания	Нет
Противогрибковые кремы, содержащие 1 % клотримазола, феназопиридин гидрохлорида, 1 % гидрокортизона, 2 % нитрата миконазола, 6,5 % тиоконазоловой мази, 20 % бензокаина	Нет

* Replens® (гель против сухости для местного применения) дал отрицательные результаты при анализе образцов 3 × LoD в консервирующей жидкости SurePath™ в нескольких повторах. Эта интерференция наблюдалась также при обработке материала SurePath™ буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer. Продукты для гигиены влагалища RepHresh® дали отрицательные результаты при анализе пулов 3 × LoD в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®.

Стабильность образцов в SurePath™ в течение 6 недель при температуре 2–30 °С при обработке буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer

В три пула образцов в SurePath™, отрицательных на ВПЧ, добавляли положительный на ВПЧ типа 51 материал образцов в SurePath™ для получения пулов положительных, высоко положительных и низкоположительных образцов. Пул с низкоположительным результатом был на уровне ~предела обнаружения (LoD) для теста в день 0 до обработки буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer. Эти пулы хранили при температуре 32 °С и тестировали с интервалами до 6 недель. Объединенные материалы обрабатывали для устранения перекрестных шивок, вызванных матриксом, с последующим анализом с помощью теста **cobas**® 4800 HPV в каждый момент времени. Во всех трех пулах средние значения Ct оставались ниже клинического порога для ВПЧ 51 типа (40,0 для канала 1) в течение 6-недельного периода хранения (см. Табл. 22.).

Табл. 22.
Результаты исследования стабильности образцов в SurePath™ в течение 6 недель с обработкой буфером для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer**

Пулы в SurePath™	Средние значения Ct *				
	День 0	Неделя 1	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6
Высокоположительный	28,7	30,1	30,3	30,6	31,1
Положительный	32,9	33,5	34,1	33,9	34,6
Низкоположительный (~LoD)	36,9	37,9	38,0	38,8	38,7

* Низкоположительные образцы в каждый указанный срок протестированы в 40 повторах; положительные — в 30 повторах; высокоположительные — в 20 повторах.

Корреляция между результатами тестирования образцов, собранных самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80 и образцов, собранных медицинскими работниками

Сравнение результатов тестирования самостоятельно собранных образцов из влагалища и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов проводилось с использованием парных образцов, полученных у 744 женщин, отвечающих критериям скрининга.

Сначала каждая женщина самостоятельно собрала образец с помощью тампона FLOQSwab® 552C.80 (Coraп, Италия), и после сбора образец суспендировали в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®. Затем в рамках того же визита медицинский работник собирал второй образец по протоколу стандартного лечения. Собранный медицинским работником образец суспендировали в среде того же типа, что и самостоятельно собранный образец.

Частота невалидных результатов для самостоятельно собранных и собранных медицинскими работниками образцов составила 4,6 % и 0,3 % соответственно. Для корреляционного анализа использовалось в общей сложности 708 валидных парных результатов. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВР); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95 %-ные доверительные интервалы приведены в Табл. 23.

Табл. 23

Корреляция между результатами теста образцов из влагалища, самостоятельно собранных с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов

		Собранные медицинскими работниками цервикальные образцы: результаты анализа на 14 ВПЧ ВР		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Образец из влагалища, собранный самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80: результаты анализа на 14 ВПЧ ВР	Положительный	161	48	209
	Отрицательный	22	477	499
Всего		183	525	708

	Результат (%)	95 %-ый доверительный интервал
Процент согласованности положительных результатов	88,0 %	82,5–91,9 %
Процент согласованности отрицательных результатов	90,8 %	88,1–93,0 %
Общий процент согласованности	90,1 %	87,7–92,1 %

Корреляция между результатами тестирования образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush, и образцов, собранных медицинскими работниками

Сравнение результатов тестирования самостоятельно собранных образцов из влагалища и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов проводилось с использованием парных образцов, полученных у 784 женщин, отвечающих критериям скрининга.

Сначала каждая женщина самостоятельно собрала образец с помощью щетки Evalyn® Brush (Rovers, Нидерланды), и после сбора образец суспендировали в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®. Затем в рамках того же визита медицинский работник собирал второй образец по протоколу стандартного лечения. Собранный медицинским работником образец суспендировали в среде того же типа, что и самостоятельно собранный образец.

Частота невалидных результатов для самостоятельно собранных и собранных медицинскими работниками образцов составила 4,7 % и 0,4 % соответственно. Для корреляционного анализа использовалось в общей сложности 742 валидных парных результатов. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВР); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95 %-ные доверительные интервалы приведены в табл. 24.

Табл. 24

Корреляция между результатами тестирования образцов из влагалища, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush, и цервикальных образцов, собранных медицинскими работниками

		Собранные медицинскими работниками цервикальные образцы: результаты анализа на 14 ВПЧ ВР		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Образцы из влагалища, собранные самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush: результаты анализа на 14 ВПЧ ВР	Положительный	195	37	232
	Отрицательный	25	485	510
Всего		220	522	742

	Результат (%)	95 %-ый доверительный интервал
Процент согласованности положительных результатов	88,6 %	83,8–92,2 %
Процент согласованности отрицательных результатов	92,9 %	90,4–94,8 %
Общий процент согласованности	91,6 %	89,4–93,4 %

ЛИТЕРАТУРА

1. Burd, Eileen M. 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. **16**:1-17.
2. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat Rev Cancer*. **2(5)**:342-50.
3. Walboomers, Jan M.M., Jacobs, Marcel V., Manos, M.M., et al. 1999. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *Journal of Pathology*. **189**:12-19.
4. Bernard HU. Review: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn, L. Review: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; **122**:3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; **324**:17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; **91**:506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**:328-37.
10. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al. 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 87, No. **11**:796-802.
11. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, K.V. Shah (2002) "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer" *J Clin Path* **55**:244-265.
12. Muñoz N, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J.F. Snijders, and Chris J.L.M. Meijer, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003) "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" *N Engl J Med* **348(6)**:518-527.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; **88**:63-73.
14. Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. **102(5A)**:3-8.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;**191**:731-738.
16. Moscicki, A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; **24(S3)**:42-51.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul **1**;**190(1)**:37-45.
18. Palmer Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun **1**;**191(11)**:1808-16.
19. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal I, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis; long term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;**195**:300-306.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix, *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:252-58.
21. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001; **358(9295)**:1782-1783.
22. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;**119**:1095-1101.
23. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;**155**:687,697, W214-5.
24. Myers, T.W. and Gelfand, D.H. 1991. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. **30**:7661-7666.
25. Davies, P., Kornegay, J., Iftner, T. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 15, No. **5**:677-700.
26. Birch, D.E., et al. 1996. The use of a thermally activated DNA polymerase PCR gives improved specificity, sensitivity and product yield without additives or extra process steps. *Nature*. Vol 381, **No 6581**:445-446.

27. Meng, Q., et al. 2001. Automated Multiplex Assay System for Simultaneous Detection of Hepatitis B Virus DNA, Hepatitis C Virus RNA, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA. *J Clin Microbiol.* Vol 39, **No 8**:2937-2945.
28. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* **93**:125-128.
29. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
30. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
31. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition.* CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
33. International Air Transport Association. *Dangerous Goods Regulations, 48th Edition.* 2007.
34. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* **101**:475-487.
35. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst.* **97**:1072-1079.
36. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**:346-355.
37. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Can Jour Clin* **53**:342-362.
38. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA(Addressing The Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011 Mar;**135(3)**:468-475.

Сведения о редакции документа	
<p>Doc Rev. 22.0 11/2022</p>	<p>В раздел Необходимые, но не предоставляемые материалы добавлена информация о приспособлениях для сбора.</p> <p>В раздел Сбор, транспортировка и хранение образцов добавлена информация о самостоятельно собранных образцах.</p> <p>В разделе Инструкция по применению добавлена инструкция по приготовлению суспензии образца, собранного самостоятельно с помощью щетки Evalyn Brush, и обновлены утвержденные типы образцов.</p> <p>В раздел Ограничения процедуры добавлена информация об утвержденных для теста типах образцов.</p> <p>Раздел Клиническая эффективность при использовании клинических образцов дополнен данными об эффективности при использовании образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn Brush.</p> <p>Обновлен раздел Товарные знаки и патенты, в том числе ссылка.</p> <p>Исправлено форматирование (по мере необходимости).</p> <p>В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.</p>
<p>Doc Rev. 23.0 11/2023</p>	<p>Исправлена Таблица 23.</p> <p>Исправлено форматирование согласно требованиям.</p> <p>Обновлено фирменное оформление cobas[®].</p> <p>В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.</p>

Сводный отчет по безопасности и эффективности доступен по следующей ссылке: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

См. <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

© Roche Molecular Systems, Inc., 2023.




Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



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

Age/DOB Возраст или дата рождения

 **SW** Вспомогательное программное обеспечение


Assigned Range [copies/mL] Заданный диапазон (копий/мл)

Assigned Range [IU/mL] Заданный диапазон (МЕ/мл)

EC REP Авторизованный представитель в Европейском сообществе

BARCODE Список штрихкодов


LOT Номер лота


 Биологическая опасность

REF Номер по каталогу

CE CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*


Collect Date Дата сбора


 Обратитесь к инструкции


 Рассчитано на <n> тестов


CONTENT Состав набора


CONTROL Контроль


 Дата производства


 Устройство для исследования по месту лечения

 Устройство для самостоятельного тестирования


 Устройство не для исследования по месту лечения

 Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования

 Дистрибьютер (Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)

 Не использовать повторно

 Женский

 Только для испытаний IVD

GTIN Глобальный номер товара

 Импортёр

IVD Медицинское устройство для диагностики *in vitro*


LLR Нижний предел заданного диапазона


 Мужской


 Производитель

CONTROL - Отрицательный контроль

 Нестерильно

 Ф. И. О. пациента

 Номер пациента

 Оторвите здесь

CONTROL + Положительный контроль

QS copies / PCR Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.


QS IU/PCR МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.


SN Серийный номер


Site Лаборатория


Procedure Standard Стандартная процедура

STERILE EO Стерилизовано этиленоксидом

 Хранить в темноте

 Температурный диапазон

 Файл с описанием теста

 Этой стороной вверх

Procedure UltraSensitive Сверхчувствительная процедура

UDI Уникальный идентификатор устройства

ULR Верхний предел заданного диапазона

Urine Fill Line Линия заполнения мочой

Rx Only Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.

 Использовать до