

cobas[®] DPX

Дуплексный тест для выявления нуклеиновых кислот ВГА и парвовируса В19

Для диагностики *in vitro*

cobas[®] DPX – 192	P/N: 09171126190
cobas[®] DPX Control Kit	P/N: 09040749190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190
cobas[®] omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas[®] omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas[®] omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas[®] omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Содержание

Назначение	4
Описание теста	4
Реагенты и материалы	8
Реагенты и контроли cobas® DPX	8
Реагенты cobas® omni для пробоподготовки.....	10
Хранение реагентов и правила работы с ними	11
Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800	12
Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800	13
Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800	14
Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800	14
Необходимое оборудование и программное обеспечение.....	15
Меры предосторожности и правила работы	16
Меры предосторожности	16
Обращение с реагентами	17
Надлежащая лабораторная практика.....	17
Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов	18
Образцы от живых доноров	18
Инструкции по использованию.....	21
Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (опционально).....	21
Установка отсекающей величины для парвовируса B19.....	21
Система cobas® 5800	21
Системы cobas® 6800/8800	21
Рекомендации по процедуре	22
Постановка теста cobas® DPX в системе cobas® 5800	23
Постановка теста cobas® DPX в системах cobas® 6800/8800	24
Результаты	25
Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800	25
Результаты тестирования контролей в системе cobas® 5800	25
Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800	26
Интерпретация результатов	27

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800	28
Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800.....	29
Повторное тестирование индивидуальных образцов	29
Ограничения процедуры.....	30
Эквивалентность/сравнение систем.....	30
Доклинические испытания теста в системах cobas® 6800/8800.....	31
Основные характеристики набора — образцы от живых доноров	31
Предел обнаружения (LoD).....	31
Линейный диапазон количественного определения парвовируса В19	32
Воспроизводимость	33
Прецизионность	33
Способность выявлять разные генотипы ВГА	35
Верификация генотипов парвовируса В19.....	35
Аналитическая специфичность	36
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества	38
Корреляция	39
Системные ошибки	40
Перекрестная контаминация	40
Клинические испытания теста.....	41
Воспроизводимость	41
Дополнительная информация	44
Основные характеристики теста	44
Условные обозначения	45
Техническая поддержка.....	46
Производитель и импортёр.....	46
Товарные знаки и патенты	46
Авторское право.....	46
Литература.....	47
Редакция документа	51

Назначение

Тест cobas® DPX для использования с системами cobas® 5800/6800/8800 представляет собой *in vitro* тест для прямого количественного определения ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2 и 3 и прямого качественного выявления РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II и III в плазме крови человека.

Тест предназначен для количественного анализа *in vitro* ДНК парвовируса В19 отдельно либо для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса В19 и детекции РНК ВГА в плазме, предназначенной для производства и полученной от доноров цельной крови, компонентов крови или плазмы. Плазму от всех доноров можно тестировать индивидуально или в пулах, состоящих из аликвот индивидуальных образцов.

Данный тест не предназначен для тестирования образцов пуповинной крови.

Данный тест не предназначен для помощи при диагностике инфекций, вызываемых парвовирусом В19 или ВГА.

Описание теста

Введение: скрининг крови на гемотрансмиссивные инфекции

Парвовирус человека В19 — это небольшой безоболочечный вирус с геномом, представленным одноцепочечной ДНК, относящийся к роду *Erythrovirus* семейства *Parvoviridae*.¹ Эритровирусы человека разделяют на три генотипа: генотип 1 (штаммы В19), генотип 2 (штаммы А6) и генотип 3 (штаммы V9/D91/1).^{2,3} Подавляющее большинство вирусных изолятов относится к генотипу 1.¹ Генотип 2 спорадически выявляют в США, Европе и Южной Америке, преимущественно среди пациентов, рожденных до 1940 года.¹ Генотип 3 встречается преимущественно в Северной и Западной Африке, но также был выявлен во Франции.¹

Парвовирус В19 (В19V) является широко и повсеместно распространенным патогеном. Частота выявления антител класса IgG к В19, указывающих на перенесенную инфекцию, увеличивается с возрастом и составляет около 20 % у детей в возрасте от 1 до 4 лет, более 60 % у взрослых, а у пожилых людей достигает 85 %.⁴⁻⁶ Несмотря на большую частоту выявления антител в общей популяции, вирусемия или присутствие вирусной ДНК выявляются редко.⁴ Клинические проявления инфекции и их тяжесть зависят от иммунологического и гематологического статуса инфицированного организма.^{1,7,8} У иммунокомпетентных лиц инфекция часто протекает бессимптомно или приводит к умеренному, самопрекращающемуся заболеванию, проявляющемуся в виде инфекционной эритемы («пятой болезни») у детей или артропатии у взрослых.^{1,7,9,10} Парвовирус В19, однако, может вызывать тяжелые заболевания, например преходящую апластическую анемию у пациентов с гематологическими нарушениями, водянку плода, конгенитальную анемию или выкидыш у беременных женщин.^{1,7,11-13} Частота выявления парвовируса В19 среди доноров крови и плазмы варьируется от 0,16 % до 0,9 %, преимущественно с очень низкой концентрацией вирусной ДНК.¹⁴⁻¹⁸ Данные от производителей плазмы указывают на еще более низкие показатели распространенности.¹⁹

Парвовирус В19 обычно передается респираторным путем, однако также может передаваться с продуктами плазмы крови или при переливании эритроцитов.^{1, 20} В литературе описаны случаи выявления ДНК парвовируса В19 в продуктах плазмы, в том числе в концентрате фактора VIII и других факторах свертываемости, в подвергнутых сольвент-детергентной обработке пулах плазмы, а также у их реципиентов.²⁰⁻³⁰ Установлена связь между передачей вируса с продуктами плазмы и размерами пулов плазмы, случаями острой бессимптомной инфекции парвовируса В19, высокой концентрацией вирусной ДНК (до 10^{12} МЕ/мл) в вирус-содержащих донациях, а также резистентностью парвовируса В19 к большинству методов вирусной инактивации и элиминации, таких как сольвент-детергентная (С/Д) обработка и пастеризация.^{20, 21, 27-30} Описано всего несколько случаев передачи парвовируса В19 при переливании эритроцитов.²⁰ Кроме того, крайне редко регистрируются случаи инфицирования реципиентов компонентов крови, в которых ДНК парвовируса В19 содержится в низкой или средней концентрации ($< 10^6$ МЕ/мл).²⁰

Вирус гепатита А (ВГА) — это небольшой безоболочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*.³¹ ВГА распространен повсеместно и передается фекально-орально, преимущественно при тесных бытовых контактах.³²⁻³⁴ Известны несколько генотипов и субтипов вируса.³⁴ Инфекция наиболее широко распространена в развивающихся странах с низкими санитарными стандартами. В этих странах инфекция обычно переносится в раннем возрасте, что приводит к появлению протективных антител к ВГА у значительной части населения.³¹⁻³⁴ В развитых странах снижение интенсивности циркуляции ВГА и доступность вакцин привели к сдвигу заболеваемости в более старшие возрастные группы.^{31, 34} В Северной Европе, Японии, Канаде и США распространенность вируса в общей популяции крайне низка ($\sim 0,01$ %), а вспышки инфекции в основном случаются в группах риска, например среди путешественников в эндемичные регионы.^{32, 33}

Протекание инфекции ВГА может варьироваться от бессимптомной инфекции (преимущественно у детей) до фульминантного гепатита, приводящего в некоторых случаях к смерти.^{31, 32} ВГА вызывает острую инфекцию, которая никогда не переходит в хроническую форму, поэтому посттрансфузионная передача ВГА случается редко и центры крови не тестируют донации на наличие ВГА, полагаясь вместо этого на анамнез донора для исключения доноров с гепатитом в анамнезе.³⁵ Описано всего несколько случаев посттрансфузионной инфекции ВГА, приведшей к развитию умеренного заболевания печени у реципиента.^{36, 37} Несмотря на возможность присутствия инфекционного ВГА в крови в период серологического окна, риск посттрансфузионной передачи ВГА очень мал.^{35, 38} Также описаны случаи передачи ВГА от доноров с бессимптомной вiremией.³⁵⁻³⁸ ВГА не имеет липидной оболочки и поэтому с трудом инактивируется при С/Д-обработке или пастеризации, например при производстве продуктов плазмы.³⁵ По этой причине описаны случаи передачи ВГА с продуктами плазмы, преимущественно с факторами свертывания крови.^{36, 39, 40}

Одна донация гипотетически может содержать одновременно и ДНК парвовируса В19, и РНК ВГА, однако распространенность коинфекции парвовируса В19/ВГА среди доноров недостаточно изучена и мало описана в литературе.⁴¹⁻⁴³ Описаны редкие случаи коинфекции парвовируса человека В19/ВГА у детей, однако эта когорта не относится к донорской популяции.⁴¹⁻⁴³ Риск коинфекции может быть рассчитан на основании данных о распространенности каждого вируса. Распространенность ВГА среди доноров полностью не установлена, однако известно, что в общей популяции частота его выявления составляет $\sim 0,01$ % и еще ниже среди доноров плазмы ($\sim 0,0004$ %).^{32, 33, 44, 45} Учитывая, что распространенность парвовируса В19 составляет $\sim 0,9$ %¹⁴⁻¹⁸, рассчитанный риск коинфекции В19/ВГА составляет $\sim 0,0000036$ % ($0,0004$ % \times $0,9$ %) или 1 на ~ 28 000 000 донаций.

Обоснование тестирования нуклеиновых кислот (НАТ)

Тестирование нуклеиновых кислот (НАТ) может применяться для выявления контаминации ВГА и парвовируса В19. В начале 2000-х годов некоторые производители плазмы инициировали НАТ-скрининг

производственной плазмы на РНК ВГА и ДНК парвовируса В19 в ответ на сообщения о случаях передачи обоих вирусов с продуктами плазмы.⁴⁶ Целями NAT-скрининга в ходе внутривидового тестирования были выбраковка всех ВГА-содержащих донаций и снижение нагрузки парвовируса В19 в пулах плазмы.⁴⁷ С 2004 г. согласно требованиям Европейской фармакопеи все производители должны гарантировать, что концентрация ДНК парвовируса В19 в пулах для производства анти-Д иммуноглобулина человека и в пулах плазмы человека, подвергшихся вирусной инактивации, не превышает 10^4 МЕ/мл.⁴⁸ Аналогично FDA с 2009 г. рекомендует всем производителям проводить NAT-тест на парвовирус В19 для всех производимых из плазмы продуктов, чтобы гарантировать вирусную нагрузку ДНК парвовируса В19 в производственных пулах не выше 10^4 МЕ/мл.⁴⁷ В настоящее время регулирующие органы США и Европы не требуют проведения NAT-скрининга производственных пулов плазмы на ВГА, однако согласно европейским нормативным требованиям тесты NAT, используемые для выявления ВГА в ходе внутривидового тестирования пулов, при выявлении РНК ВГА контроля должны обладать чувствительностью не менее 100 МЕ/мл.⁴⁹

Принципы теста

Тест cobas® DPX — это дуплексный тест, выполняемый в системах cobas® 5800/6800/8800. Тест cobas® DPX позволяет одновременно проводить количественный анализ ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2 и 3 и качественное выявление РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II и III в плазме человека.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест cobas® DPX основан на методе ПЦР в реальном времени с полностью автоматизированной пробоподготовкой (выделением и очисткой нуклеиновых кислот) с последующей ПЦР-амплификацией и детекцией.

Система cobas® 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы cobas® 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется программой cobas® 5800/6800/8800, которая определяет результаты количественного теста (в МЕ/мл) для парвовируса В19 относительно количественного стандарта (КС), калиброванного относительно Международного стандарта ВОЗ для В19.⁴⁷ Программа cobas® 5800/6800/8800 также выдает результаты для вируса гепатита А как неактивные, реактивные или невалидные. При использовании систем cobas® 5800/6800/8800 результаты можно просматривать непосредственно на экране системы и распечатать в виде отчета либо отправить в ЛСУИ или другую систему управления результатами.

Образцы можно тестировать индивидуально или в пулах, состоящих из нескольких образцов. Прибор cobas® р 680 или прибор Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD с программным обеспечением cobas® Synergy могут применяться на преаналитическом этапе для пулирования образцов.

Нуклеиновые кислоты образца и вносимых в образец молекул защищенной РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (ВК) (используемого для контроля всего процесса пробоподготовки и амплификации/детекции) выделяются одновременно. Внутренний контроль позволяет отследить интерференцию, которая может привести к отрицательным результатам. Потенциально затронутые образцы инвалидируются. Молекулы количественного стандарта ДНК (DNA QS) также служат для контроля процессов подготовки образцов и амплификации/детекции и выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР (такие как гемоглобин), удаляются на последующих этапах с помощью промывочного реагента, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется с магнитных стеклочастиц буфером для элюции при повышенных температурах.

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

Мастермикс теста cobas® DPX содержит зонды для детекции, специфичные к последовательностям В19 и ВГА, а также ВК и КС. Каждый зонд для детекции, специфичный к В19, ВГА, ВК и КС, мечен одним из четырех флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет еще один (пятый) краситель, который является гасителем. Сигналы от четырех репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней В19, ВГА, ВК и КС.^{53,54} Флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время этапа амплификации ПЦР зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'-3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Одновременная детекция и дифференциация ампликонов мишеней В19, ВГА, а также ВК и КС возможны благодаря измерению флуоресцентного сигнала от четырех репортерных красителей при специфичной для каждого красителя длине волны.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® DPX

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 Тест cobas® DPX

Хранить при температуре 2–8 °C

Кассета на 192 тестов (P/N 09171126190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеиназа, глицерин EUN210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: Содержит субтилизин, полученный из бактерий <i>Bacillus subtilis</i> . Может вызывать аллергическую реакцию.	22,3 мл
Внутренний контроль DPX и количественный стандарт (DPX IC/QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,01 % защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,01 % неинфекционная синтетическая ДНК КС В19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,002 % поли гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
DPX мастермикс реагент 2 (DPX MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, Tween 20, ЭДТА, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для парвовируса В19, ВГА, внутреннего контроля и количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для парвовируса В19 и ВГА, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для КС В19 и ВК ВГА, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,01 % фермент AmpEgase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл

Табл. 2 Набор контролей cobas® DPX Control Kit

Хранить при 2–8 °С
(P/N 09040749190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Двойной положительный контроль DPX (DPX D(+))С	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГА в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК парвовируса В19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к В19, негативная по РНК ВГА при тестировании методом ПЦР, с концентрацией ДНК В19, не обнаруживаемой при тестировании методом ПЦР, либо не влияющей на функциональность контроля (≤ 5 МЕ/мл) 0,1 % консервант ProClin® 300 **	8 мл (8 × 1 мл)	  ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания тумана или паров. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1).
Высокотитражный положительный контроль DPX (DPX H(+))С	< 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК парвовируса В19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к В19, негативная по РНК ВГА при тестировании методом ПЦР, с концентрацией ДНК В19, не обнаруживаемой при тестировании методом ПЦР, либо не влияющей на функциональность контроля (≤ 5 МЕ/мл) 0,1 % консервант ProClin® 300 **	8 мл (8 × 1 мл)	  ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания тумана или паров. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Табл. 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

Хранить при 2–8 °С
(P/N 09051953190)

Компонент набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
Буферный отрицательный контроль (Buffer-NC)	Трис буфер, ЭДТА, 0,002 % поли гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	16 мл (16 × 1 мл)	Неприменимо

09306838001-02RU

Реагенты cobas® omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas® omni для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas® omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат **, 5 % (м/о) полидоканол **, 2 % (м/о) дитиотреитол **, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 <p>ОПАСНО</p> <p>H302: Вредно при проглатывании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. EUH071: Коррозионное воздействие на дыхательные пути. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица/органов слуха. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 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. P391: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки.</p> <p>593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол</p>

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Промывочный реагент cobas® omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4- гидроксibenзоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор cobas® DPX. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 8 и Табл. 9).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5, Табл. 6 и Табл. 7.

Когда реагенты не загружены в системы cobas® 5800/6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

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

Реагент	Температура хранения
cobas® DPX – 192	2–8 °C
cobas® DPX Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15–30 °C

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему cobas® 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы cobas® 5800.

Табл. 6 Требования системы cobas® 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® DPX – 192	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней **
cobas® DPX Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 36 дней **
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 36 дней **
cobas® omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо
cobas® omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо
cobas® omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо
cobas® omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо

* Реагенты для однократного использования.

** Время определяется после первой загрузки реагента в систему cobas® 5800.

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы cobas® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем cobas® 6800/8800.

Табл. 7 Требования систем cobas® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® DPX – 192	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов **
cobas® DPX Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 8 часов **
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 10 часов **
cobas® omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо
cobas® omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо
cobas® omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо
cobas® omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки **	Неприменимо	Неприменимо

* Реагенты для однократного использования.

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

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 8 Реагенты и расходные материалы для работы с системой cobas® 5800

Материал	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Мешок для твердых отходов или Мешок для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 9 Реагенты и расходные материалы для работы с системами cobas® 6800/8800

Материал	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Мешок для твердых отходов	07435967001
Мешок для твердых отходов с вставкой	08030073001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

В системе **cobas® 5800** должен быть установлен аналитический пакет **cobas® DPX** для системы **cobas® 5800**. Программное обеспечение для управления данными x800 Data Manager для системы **cobas® 5800** поставляется вместе с системой. По необходимости должно быть установлено ПО **cobas® Synergy**.

Программа **cobas® 6800/8800** и аналитический пакет **cobas® DPX** должны быть установлены на приборе (приборах). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой. По необходимости должно быть установлено ПО **cobas® Synergy**.

Табл. 10 Приборы

Оборудование	P/N
Система cobas® 5800	08707464001
Система cobas® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система cobas® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система cobas® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов для систем cobas® 6800/8800	06301037001
Для автоматизированного раскапывания и пулирования	P/N
Электронная лицензия на программное обеспечение cobas® Synergy (только для системы cobas® 5800)	09311246001
Прибор cobas® p 680	06570577001
Электронная лицензия на программное обеспечение cobas® Synergy (только для систем cobas® 6800/8800) (опционально)	09311238001
Hamilton Microlab® STAR IVD	04640535001
Hamilton Microlab® STARlet IVD	04872649001

См. дополнительную информацию в поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**. Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в руководствах пользователя прибора **cobas® p 680** или в руководстве пользователя ПО **cobas® Synergy**.

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

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

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

- Только для диагностики *in vitro*.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4.^{55, 56} Только персонал, обученный работе с инфицированными материалами, а также работе с тестом **cobas® DPX**, системами **cobas® 5800/6800/8800** и прибором **cobas® p 680** (для систем **cobas® 6800/8800**) или прибором **Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD** с программным обеспечением **cobas® Synergy**, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,6%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Набор контролей **cobas® DPX Control Kit** содержит плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к B19 IgG и IgM. Тестирование нормальной плазмы человека методом ПЦР подтвердило отсутствие РНК ВГА, а также что концентрация ДНК В19 либо не обнаруживается, либо не влияет на функциональность позитивных контролей DPX. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Не замораживайте цельную кровь.
- Рекомендуется использовать стерильные одноразовые дозаторы и свободные от нуклеаз наконечники. Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (ПБ) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Нарушение границы раздела клеток и плазмы или диффузия материала после центрифугирования могут привести к более высокому уровню невалидных результатов.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган и производителю.

Обращение с реагентами

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

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в лабораторных перчатках, лабораторном халате и используйте средства для защиты глаз. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas® DPX** и **cobas® omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности в лаборатории свежеприготовленным 0,6%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде, затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлинии реагентов или образцов в приборе **cobas® 6800/8800** проведите очистку и дезинфекцию поверхности приборов в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800**.
- При разлинии материала в приборе **cobas® 5800** проведите очистку и дезинфекцию поверхностей прибора в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя системы **cobas® 5800**.

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов

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

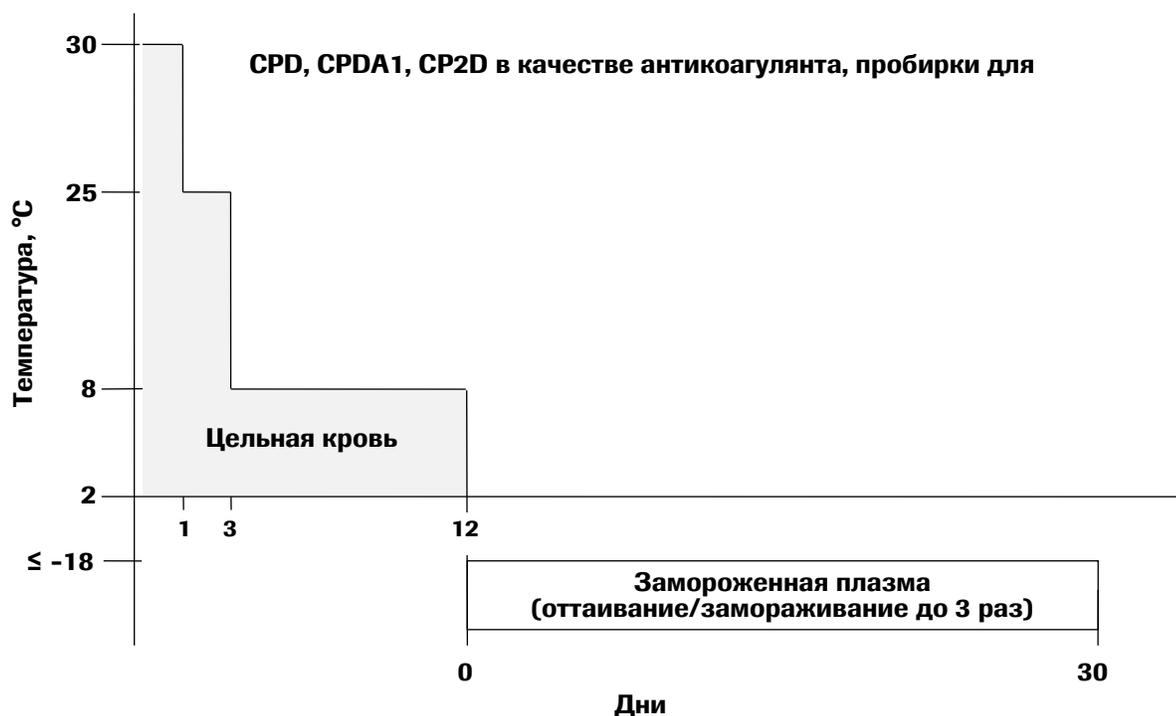
Храните все донорские образцы при указанной температуре.

Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

Образцы от живых доноров

- Для работы с тестом **cobas® DPX** можно использовать плазму, собранную с ЭДТА, CPD, CPDA1, CP2D или 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок/мешков для сбора образцов по работе с образцами и их центрифугированию.
- Кровь, собранную с ЭДТА в качестве антикоагулянта, в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) можно подвергнуть дополнительному центрифугированию при 600 × g в течение 5 минут перед загрузкой, дополнительным пулированием или повторным тестированием.
- Кровь, собранная с CPD, CPDA1, CP2D в качестве антикоагулянта, а также кровь в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) может храниться до 12 дней при следующих условиях:
 - Образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови.
 - При хранении при температуре выше 8 °C образцы можно хранить не более 72 часов при температуре до 25 °C и не более 24 часов (в пределах этих 72 часов) при температуре до 30 °C.
 - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 30 дней при температуре ≤ –18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 1.

Рис. 1 Условия хранения донорских образцов



- Кровь, собранная в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, может храниться до 12 дней при следующих условиях:
 - Образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови.
 - При хранении при температуре выше 8 °С образцы можно хранить не более 72 часов при температуре до 25 °С и не более 24 часов (в пределах этих 72 часов) при температуре до 30 °С.
 - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °С. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ -18 °С с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 2.

Рис. 2 Условия хранения донорских образцов



- Плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 30 дней при температуре 2–8 °С.
 - при хранении при температуре выше 8 °С образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 25 °С (в течение 72 часов) и при температуре до 30 °С (в течение 24 часов).
 - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °С. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ -18 °С с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания (см. Рис. 3).
- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и/или международными правилами.

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

Инструкции по использованию

Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (опционально)

Прибор cobas® p 680 или Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD с программным обеспечением cobas® Synergy можно использовать как дополнительные к системам cobas® 6800/8800 компоненты для автоматизированного пипетирования и пулирования аликвот нескольких первичных образцов в один пулированный образец.

Прибор Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD с программным обеспечением cobas® Synergy можно использовать как дополнение к системе cobas® 5800 для автоматизированного пипетирования и пулирования аликвот нескольких первичных образцов в один пулированный образец.

Более подробные сведения приведены в поддержке пользователя прибора cobas® p 680 и в поддержке пользователя ПО cobas® Synergy.

Установка отсекающей величины для парвовируса В19

Система cobas® 5800

Система cobas® 5800 показывает титр парвовируса В19 в пользовательском интерфейсе программного обеспечения cobas® 5800. Однако отсекающую величину для получения соответствующего результата качественного выявления можно задать только в программном обеспечении cobas® Synergy. См. поддержку пользователя программного обеспечения cobas® Synergy.

Системы cobas® 6800/8800

Руководитель лаборатории задает отсекающую величину титра парвовируса В19, выбрав настройку отсекающей для пула из 1. Введенная здесь величина используется программой для назначения результата «В19V < отсекающая величина» или «В19V ≥ отсекающая величина» (Табл. 13). Программа автоматически рассчитывает результат на основании заданной отсекающей величины и размера пула.

Ввести отсекающую величину титра парвовируса В19 можно описанными ниже способами.

Отсекающую величину DPX-B19V можно найти в интерфейсе пользователя через Administration (Администрирование) → Settings (Настройки) → Processing settings (Настройки обработки) → Roche tests (Тесты Roche). В разделе «Settings» (Настройки) тест-специфичных аналитических пакетов (ASAP) для тестов DPX и DPX-B19 отсекающую величину можно задать с помощью кнопки «Edit» (Редактировать).

При использовании решения cobas® Synergy

В сочетании с аналитическими пакетами (ASAP) для тестов DPX-S и DPX-B19-S конечные результаты тестов В19 и DPX доступны только в ПО cobas® Synergy, но не в системах cobas® 6800/8800.

Чтобы ввести отсекающие величины титра парвовируса В19 (в МЕ/мл на объем пула), следуйте инструкциям в поддержке пользователя ПО cobas® Synergy. Для программного обеспечения cobas® 6800/8800 рекомендуется устанавливать отсекающую величину равную 1.

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas® DPX**, набор контролей **cobas® DPX Control Kit**, набор отрицательных контролей **cobas® Buffer Negative Control Kit** и реагенты **cobas® omni** после истечения их сроков годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя системы **cobas® 5800**.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя систем **cobas® 6800/8800**.
- Подробное описание дополнительных процедур пулирования и инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов см. в поддержке пользователя программного обеспечения **cobas® Synergy**.
- На валидность результатов может повлиять множество факторов, включая (но не ограничиваясь ими) свойства образцов, наличие интерферирующих веществ и примененные преаналитические процедуры.

Постановка теста cobas® DPX в системе cobas® 5800

Подробное описание процедуры теста приведено в руководстве пользователя системы cobas® 5800. Рис. 4 ниже отражает схему постановки теста. Подробное описание дополнительных процедур пулирования см. в поддержке пользователя программного обеспечения cobas® Synergy.

Рис. 4 Процедура теста cobas® DPX в системе cobas® 5800

1	Пипетирование и пулирование
2	Загрузка штативов с образцами в систему: <ul style="list-style-type: none"> • Загрузить штативы с образцами в систему • Если нет доступных заданий из ЛИС, задать тесты вручную
3	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: <ul style="list-style-type: none"> • Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Загрузить мини-штативы контролей • Загрузить наконечники обработки • Загрузить наконечники элюата • Загрузить планшеты обработки • Загрузить планшеты для жидких отходов • Загрузить амплификационные планшеты • Загрузить кассету MGP • Пополнить дилуэнт для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
4	Запустите постановку, вручную нажав кнопку «Старт» в пользовательском интерфейсе. Все последующие постановки будут запускаться автоматически, если их запуск не отложен вручную.
5	Просмотр результатов
6	Удалить все пробирки с образцами Очистка прибора: <ul style="list-style-type: none"> • Выгрузить кассеты реагентов • Выгрузить мини-штативы контролей • Освободить секцию для амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Постановка теста cobas® DPX в системах cobas® 6800/8800

Подробное описание процедуры теста приведено в поддержке пользователя систем cobas® 6800/8800. Подробное описание дополнительных процедур пулирования см. в поддержке пользователя прибора cobas® p 680 или в поддержке пользователя программного обеспечения cobas® Synergy, соответственно.

Рис. 5 Процедура теста cobas® DPX в системах cobas® 6800/8800

1	Пипетирование и пулирование
2	Создание задания
3	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: <ul style="list-style-type: none"> • Повторно загрузить промывочный реагент, лизирующий реагент и дилуэнт • Повторно загрузить планшеты для обработки и амплификации • Повторно загрузить магнитные стеклочастицы • Повторно загрузить тест-специфичные реагенты • Повторно загрузить кассеты с контролями • Повторно загрузить штативы с наконечниками • Заменить штатив для засоренных наконечников
4	Запуск постановки теста: <ul style="list-style-type: none"> • Загрузить штативы с образцами • Выбрать кнопку «Старт» на интерфейсе
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Выгрузка расходных материалов <ul style="list-style-type: none"> • Удалить амплификационные планшеты из аналитического модуля • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Удалить твердые отходы • Удалить жидкие отходы

Результаты

Системы **cobas® 5800** и **cobas® 6800/8800** автоматически определяют концентрацию ДНК парвовируса В19 в донорских образцах и контролях. Концентрация ДНК парвовируса В19 выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл). Кроме того, системы **cobas® 5800** и **cobas® 6800/8800** автоматически выявляют РНК ВГА в образцах и контролях.

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas® 5800**

Система **cobas® 5800** поставляется со стандартными настройками включения контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое включение в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Для этого следует обратиться к сервисному инженеру Roche или в службу технической поддержки Roche.

- В системе **cobas® 5800** и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Связанные с контролями образцы валидны, если ни для одного из трех контролей нет флагов.

Невалидность результатов определяется системой **cobas® 5800** автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Результаты тестирования контролей в системе **cobas® 5800**

Результаты для контролей отображаются в программе **cobas® 5800** в приложении «Контроли».

- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все или одна мишень контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если положительный контроль невалиден, повторите тестирование положительных контролей и всех связанных с ними образцов. Если отрицательный контроль невалиден, повторите тестирование всех контролей и всех связанных с ними образцов.

Табл. 11 Флаги отрицательного и положительных контролей в системе cobas® 5800

Отрицательный контроль	Флаг	Результат	Интерпретация
(-) Ctrl	Отображается флаг	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (-) Ctrl.
Положительный контроль	Флаг	Результат	Интерпретация
DPX D (+) C	Отображается флаг	Invalid	Невалидный результат, рассчитанный титр парвовируса В19 находится вне заданного диапазона, или нереактивный результат по ВГА. Только для В19: невалидный результат по соответствующему КС, или рассчитанный титр парвовируса В19 находится вне заданного диапазона. Только для ВГА: невалидный результат по соответствующему ВК, или нереактивный результат по ВГА. Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для DPX D (+) C.
DPX H (+) C	Отображается флаг	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона. Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для DPX H (+) C.

Если один из контролей невалиден, повторите тестирование соответствующих контролей и всех связанных с ними образцов.

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- Один отрицательный [(-) Ctrl] и два положительных контроля [DPX D (+) C и DPX H (+) C] включаются в каждую постановку.
- В программе cobas® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка валидна, если ни для одного из трех контролей нет сигнальных сообщений.

Невалидность результатов определяется программой cobas® 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Результаты тестирования контролей в системах cobas® 6800/8800

Табл. 12 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Флаг	Результат	Интерпретация
(-) Ctrl	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (-) Ctrl.
Положительный контроль	Флаг	Результат	Интерпретация
DPX D (+) C	Q02	Invalid	Невалидный результат, рассчитанный титр парвовируса В19 находится вне заданного диапазона, или нереактивный результат по ВГА. Только для В19: невалидный результат по соответствующему КС, или рассчитанный титр парвовируса В19 находится вне заданного диапазона. Только для ВГА: невалидный результат по соответствующему ВК, или нереактивный результат по ВГА. Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для DPX D (+) C.
DPX H (+) C	Q02	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона. Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для DPX H (+) C.

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

Интерпретация результатов

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе систем cobas® 5800/6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

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

Для каждого образца одновременно измеряются четыре параметра: для парвовируса В19, для ВГА, для количественного стандарта и для внутреннего контроля. Конечные результаты теста cobas® DPX для каждого образца выдаются программой. Донорские образцы, вошедшие в невалидный пул, необходимо тестировать повторно. В программном обеспечении cobas® 5800/6800/8800 отображаются результаты для отдельных мишеней, которые необходимо интерпретировать, как указано в Табл. 13. Помимо этого, в системе cobas® 6800/8800 отображается общий результат, который представляет собой совокупность результатов для двух мишеней.

Табл. 13 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результат мишени	Интерпретация
HAV Non-Reactive	Сигнал мишени ВГА отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HAV Reactive	Сигнал мишени ВГА обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
B19 Target Not Detected	Сигнал мишени ДНК В19 не обнаружен, сигнал КС присутствует.
B19 < Titer Min	В19 обнаружен, и рассчитанный титр ниже предела количественного определения (LLoQ) теста.
B19 > Titer Max	В19 обнаружен, и рассчитанный титр выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста ^a .
B19 Titer	Результат титра В19: В19 обнаружен, и рассчитанный титр в пределах верхнего предела количественного определения (ULoQ) и нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста.
B19 < отсекающая величина (за исключением системы cobas® 5800 без ПО cobas® Synergy)	Титр В19 ниже отсекающей величины, заданной пользователем; величина титра указывается. Примечание. cobas® р 680: отсекающая величина для теста В19 отображается в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800. cobas® Synergy: отсекающая величина для теста В19 отображается в ПО cobas® Synergy.
B19 ≥ отсекающая величина (за исключением системы cobas® 5800 без ПО cobas® Synergy)	Титр В19 превышает отсекающую величину, заданную пользователем; величина титра указывается. Примечание. cobas® р 680: отсекающая величина для теста В19 отображается в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800. cobas® Synergy: отсекающая величина для теста В19 отображается в ПО cobas® Synergy.
Invalid	Мишень ВГА и/или внутренний контроль не соответствуют критериям валидности. Нереактивные по ВГА результаты будут выдаваться как невалидные, если титр В19 > 10 ⁶ МЕ/мл. Сигнал КС В19 не обнаружен, сигнал мишени В19 может быть или отсутствовать.

^a Если необходим количественный результат, исходный образец необходимо развести негативной по парвовирусу В19 плазмой с ЭДТА и повторить тест. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения. При использовании программного обеспечения cobas® Synergy просматривать расчеты окончательного результата можно в программном обеспечении cobas® Synergy.

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800

Результаты образцов отображаются в системе cobas® 5800. Для просмотра результатов рекомендуется использовать программное обеспечение cobas® Synergy.

- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей (в соответствии с настройками контролей системы), отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля». Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля».
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результатам будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
 - Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
 - Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.

- Значения в колонке «Результаты» для результатов для отдельных мишеней образца следует интерпретировать, как показано в Табл. 13 выше.
 - Система **cobas® 5800** отобразит результаты для отдельных мишеней для качественного анализа ВГА и количественного анализа В19. Результат для В19, основанный на заданной пользователем отсекающей величине, недоступен в системе **cobas® 5800**; он будет отображен только при просмотре в программном обеспечении **cobas® Synergy**.
 - Общий результат недоступен в пользовательском интерфейсе системы **cobas® 5800**. Он будет отображен только при просмотре в программном обеспечении **cobas® Synergy**.
 - Дополнительные сведения о результатах образцов и флагах см. в поддержке пользователя системы **cobas® 5800**.

Интерпретация результатов в системах **cobas® 6800/8800**

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

- Образцы получают отметку «Да» в колонке «Валидно», если все требуемые результаты для мишеней признаны валидными. Для образцов с отметкой «Нет» в колонке «Валидно» могут потребоваться дополнительные сведения и действия.
- Значения для результата отдельной мишени образца должны быть интерпретированы как показано в Табл. 13 выше.
- Дополнительные сведения о результатах образцов и флагах см. в поддержке пользователя систем **cobas® 6800/8800**.

Повторное тестирование индивидуальных образцов

Пробирки с образцами, для которых по одной мишени получен результат «Невалидно», должны быть протестированы повторно независимо от валидности результатов по остальным мишеням. Повторный результат теста, который был невалидным для мишени ВГА вследствие высокого титра В19 ($> 10^6$ МЕ/мл), также будет невалидным. Дополнительное центрифугирование при $600 \times g$ в течение 5 минут может способствовать сокращению количества повторных невалидных результатов для образцов крови, собранных с ЭДТА в качестве антикоагулянта, в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™).

Ограничения процедуры

- Тест **cobas® DPX** валидирован только для работы с набором контролей **cobas® DPX Control Kit**, набором отрицательных контролей **cobas® Buffer Negative Control Kit**, реагентом **cobas® omni MGP Reagent**, лизирующим реагентом **cobas® omni Lysis Reagent**, дилуентом для образцов **cobas® omni Specimen Diluent** и промывочным реагентом **cobas® omni Wash Reagent** в системах **cobas® 5800/6800/8800**.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Не используйте для данного теста гепаринизированную плазму, так как гепарин может ингибировать ПЦР.
- Детекция ДНК парвовируса В19 и РНК ВГА зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, методов сбора, хранения и анализа образцов, факторов пациента (например, возраст, наличие симптомов) и/или стадии инфекции, а также объема пула.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусных геномов, являющихся мишенями теста **cobas® DPX**, могут препятствовать посадке праймеров или зонда и приводить к занижению титра или получению ложноотрицательного результата теста.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas® 5800** и **cobas® 6800/8800** была подтверждена исследованиями эквивалентности.

Результаты, приведенные в данной инструкции по использованию, основаны на эквивалентности рабочих характеристик всех систем.

Доклинические испытания теста в системах cobas® 6800/8800

Основные характеристики набора — образцы от живых доноров

Предел обнаружения (LoD)

Международные стандарты ВОЗ

Предел обнаружения (LoD) теста cobas® DPX при детекции РНК ВГА и ДНК парвовируса В19 определяли с помощью Международных стандартов ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560) и парвовируса В19 (код NIBSC 99/802).

Готовили три независимых серии разведений каждого вирусного стандарта в пулированной вирус-негативной человеческой плазме с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Каждую серию разведений тестировали с тремя лотами наборов реагентов cobas® DPX в среднем в 21 повторе для лота, всего в среднем 189 повторов для каждой концентрации. Для расчета LoD и двустороннего 95%-го фидуциального доверительного интервала для каждого вируса применялся PROBIT-анализ объединенных данных, полученных для всех тестируемых повторов.

Суммарные результаты измерения предела обнаружения приведены в Табл. 14 – Табл. 16.

Табл. 14 Результаты PROBIT-анализа LoD для данных, полученных по вирусным стандартам в плазме с ЭДТА

Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГА	МЕ/мл	1,1	0,9	1,3
Парвовирус В19	МЕ/мл	13,9	11,7	17,4

Табл. 15 Частота выявления ВГА в плазме с ЭДТА

Концентрация РНК ВГА (МЕ/мл)	Число реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
6	189	189	100 %	98,4 %
3	189	189	100 %	98,4 %
1,5	186	189	98,4 %	95,9 %
0,75	165	189	87,3 %	82,6 %
0,375	119	189	63,0 %	56,8 %

Табл. 16 Частота выявления парвовируса В19 в плазме с ЭДТА

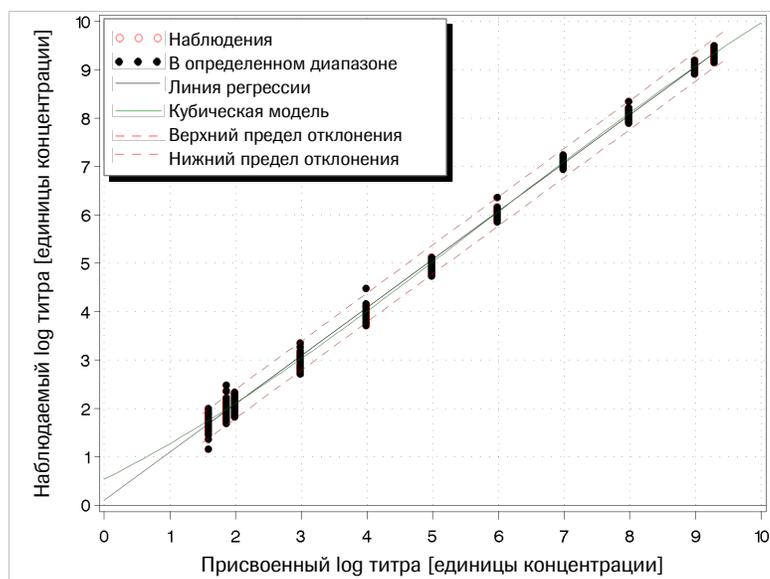
Концентрация ДНК парвовируса В19 (МЕ/мл)	Число реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
40	187	189	98,9 %	96,7 %
20	184	189	97,4 %	94,5 %
10	175	189	92,6 %	88,7 %
5	145	189	76,7 %	71,1 %
2,5	91	189	48,1 %	42,0 %

Линейный диапазон количественного определения парвовируса В19

Линейность количественного определения парвовируса В19 в тесте **cobas® DPX** определяли методом тестирования серии разведений, которая включала 12 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа 1 парвовируса В19. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP6-A. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов в трех системах **cobas® 6800/8800** с участием трех операторов, всего 16 повторов для каждой концентрации и каждого лота набора на протяжении 12 дней.

Исследование проводили с тремя лотами набора реагентов. Линейный диапазон составил от 40 МЕ/мл до 1,00E+09 МЕ/мл (38,5–1,93E+09 МЕ/мл) при абсолютном отклонении от оптимальной нелинейной регрессии менее $\pm 0,3 \log_{10}$ в человеческой плазме с ЭДТА (см. Табл. 6).

Рис. 6 Определение линейного диапазона для парвовируса В19 в плазме с ЭДТА



Воспроизводимость

Воспроизводимость теста cobas® DPX определяли между тремя лотами набора реагентов в течение трех дней между четырьмя сочетаниями системы/оператора и между постановками. Результаты для лотов набора реагентов приведены в Табл. 17.

Табл. 17 Воспроизводимость между лотами набора реагентов

Аналит	Концентрация	Лот набора реагентов	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГА	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		2	96,8 % (61/63)	89,0 %	99,6 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	79,4 % (50/63)	67,3 %	88,5 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %

Прецизионность

Точность теста cobas® DPX определяли для парвовируса В19 методом анализа серий разведений образца, содержащего парвовирус В19, в негативной плазме с ЭДТА. Восемь разведений тестировали в 48 повторах для каждой концентрации с тремя лотами набора реагентов cobas® DPX с участием трех приборов и трех операторов в течение 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста cobas® DPX в полностью автоматизированных системах cobas® 6800/8800. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 18.

Тест cobas® DPX продемонстрировал высокую точность выявления парвовируса В19 для трех лотов набора реагентов в диапазоне концентраций от 1,00E+03 МЕ/мл до 2,0E+09 МЕ/мл.

Табл. 18 Внутривлабораторная точность теста cobas® DPX *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
2,00E+09	1,93E+09	Клинический образец	0,08	0,05	0,04	0,06
1,00E+09	9,63E+08	Клинический образец	0,05	0,06	0,04	0,05
1,00E+08	9,63E+07	Клинический образец	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+07	9,63E+06	Клинический образец	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	9,63E+05	Клинический образец	0,12	0,04	0,04	0,08
1,00E+05	9,63E+04	Клинический образец	0,06	0,05	0,02	0,05
1,00E+04	9,63E+03	Клинический образец	0,06	0,12	0,04	0,08
1,00E+03	9,63E+02	Клинический образец	0,05	0,09	0,04	0,06

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log₁₀. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Способность выявлять разные генотипы ВГА

Способность теста cobas® DPX выявлять три генотипа ВГА определяли методом тестирования 12 индивидуальных клинических образцов, стандарта ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560) и восьми культуральных изолятов ВГА с известным генотипом. Все образцы были количественно охарактеризованы в тесте cobas® DPX относительно калибратора. Все клинические образцы тестировали неразведенными и после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГА) человеческой плазмой с ЭДТА до $3,6 \times \text{LoD}$ теста cobas® DPX. Все восемь культуральных изолятов и стандарт ВОЗ для ВГА тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГА) человеческой плазмой с ЭДТА до $3,6 \times \text{LoD}$ теста cobas® DPX. Все клинические образцы и культуральные изоляты дали положительный результат при тестировании неразведенных образцов и/или в разведении до $3,6 \times \text{LoD}$ (Табл. 19).

Табл. 19 Клинические образцы и культуральные изоляты ВГА

Генотип	Клинические образцы		Культуральные изоляты
	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) без разведения	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведение до $3,6 \times \text{LoD}$	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведение до $3,6 \times \text{LoD}$
I A	100,0 % (11/11)	100,0 % (12/12) **	Не исследовался *
I B	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
II A	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
II B	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
III A	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (3/3)
III B	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (2/2)

* Недостаточный объем для тестирования в неразведенном/разведенном виде.

** Включая международный стандарт ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560).

Верификация генотипов парвовируса В19

Способность теста cobas® DPX выявлять парвовирус В19 разных генотипов определяли на основании:

- верификации предела обнаружения генотипов 1, 2 и 3;
- верификации линейности для генотипов 2 и 3.

Верификация предела обнаружения генотипов с 1 по 3

Клинические образцы, содержащие ДНК парвовируса В19 трех разных генотипов (1, 2, 3а), разводили до одной концентрации в плазме с ЭДТА. Плазмид для генотипа 3b парвовируса В19 разводили до одной концентрации в плазме с ЭДТА. Частоту реактивности определяли в 21 повторе. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов cobas® DPX. Результаты, полученные для образцов плазмы с ЭДТА, приведены в Табл. 20. Полученные результаты свидетельствуют, что тест cobas® DPX выявил ДНК парвовируса В19 трех разных генотипов в диапазоне концентрации 10,3–17,4 МЕ/мл с частотой реактивности 100 %.

Табл. 20 Выявление генотипов парвовируса B19

Генотип	Концентрация	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
1	17,4 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
2	10,3 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3a	10,3 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3b	17,4 МЕ/мл	100 % (20/20)	83,2 %	100,0 %

Верификация линейного диапазона для генотипов 2 и 3a

Серия разведений, использовавшаяся для верификации линейности при детекции разных генотипов в тесте **cobas® DPX**, состояла из семи образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из высокотитражной стоковой концентрации плазмидной ДНК, тогда как низкотитражные образцы панели готовили из Первой международной референсной панели ВОЗ для генотипов парвовируса B19 (1st WHO International Reference Panel for parvovirus B19 Genotypes) (код NIBSC 09/110). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрытие величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Линейный диапазон теста **cobas® DPX** составлял от LLoQ (40 МЕ/мл) до ULoQ ($1,00E+09$ МЕ/мл) и содержал одно клинически важное значение. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов **cobas® DPX**; каждое разведение в плазме с ЭДТА тестировали в 11 повторах. Линейный диапазон теста **cobas® DPX** был верифицирован для обоих генотипов (2 и 3a). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало $0,3 \log_{10}$.

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas® DPX** оценивали методом оценки перекрестной реактивности при тестировании 27 микроорганизмов в концентрации 10^6 частиц, МЕ, копий или КОЕ/мл, приведенных в Табл. 21. Микроорганизмы вводили в нормальную вирус-негативную пулированную человеческую плазму и тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА и парвовируса B19, внесенных в концентрации примерно $3 \times \text{LoD}$ для ВГА и $5 \times \text{LLoQ}$ для парвовируса B19 теста **cobas® DPX**. Нерезультативные результаты были получены в тесте **cobas® DPX** для всех содержащих микроорганизмы образцов, в которые не вносили ВГА или парвовирус B19; реактивные результаты были получены для всех содержащих микроорганизмы образцов, в которые вносили ВГА или парвовирус B19. Кроме того, средний \log_{10} титра каждого образца, содержащего парвовирус B19 и потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, не отличался более чем на $\pm 0,5 \log_{10}$ от среднего \log_{10} титра соответствующего контроля. Тестируемые микроорганизмы не вызывали перекрестную реактивность при проведении теста **cobas® DPX**.

Тестируемые микроорганизмы не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas® DPX**.

Табл. 21 Микроорганизмы, тестируемые для определения аналитической специфичности

Вирусы	Флавивирус	Бактерии	Дрожжи
Аденовирус типа 5	Вирус Западного Нила (ВЗН)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Вирус чикунгунья	Вирус Денге типа 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Вирус Усугу	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Вирус гепатита В (ВГВ)	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Вирус гепатита С (ВГС)	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Вирус гепатита Е (ВГЕ)	-	-	-
Вирус гепатита G (ВГГ)	-	-	-
Вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1)	-	-	-
Вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2)	-	-	-
Вирус герпеса человека, тип 6А (ВГЧ-6)	-	-	-
Вирус иммунодефицита человека (субтипы ВИЧ-1 группы М и ВИЧ-2)	-	-	-
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I (ТЛВЧ-I)	-	-	-
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II (ТЛВЧ-II)	-	-	-
Вирус гриппа А	-	-	-
Вирус варицелла зостер (ВВЗ)	-	-	-

Образцы плазмы, полученные от пациентов с инфекциями, приведенными в Табл. 22, тестировали в отсутствие или в присутствии ВГА и парвовируса В19, внесенных в концентрации примерно $3 \times \text{LoD}$ для ВГА и $5 \times \text{LLoQ}$ для парвовируса В19 теста cobas® DPX. Нереактивные результаты были получены в тесте cobas® DPX для всех образцов, в которые не вносили ВГА или парвовирус В19. Реактивные результаты были получены в тесте cobas® DPX для всех образцов, в которые вносили ВГА или парвовирус В19. Кроме того, средний \log_{10} титра каждого образца, содержащего парвовирус В19 и потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, не отличался более чем на $\pm 0,5 \log_{10}$ от среднего \log_{10} титра соответствующего контроля. Данные заболевания не вызывали интерференции в тесте cobas® DPX.

Табл. 22 Образцы от пациентов с клинически подтвержденным заболеванием, тестируемые для определения аналитической специфичности

Заболевание		
Аденовирус типа 5	Вирус гепатита С	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I
Цитомегаловирус	Вирус гепатита Е	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II
Вирус Денге	Вирус простого герпеса типа 1	Вирус Западного Нила
Вирус Эпштейна – Барр	Вирус простого герпеса типа 2	-
Вирус гепатита В	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1 группы М)	-

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Эндогенные интерферирующие вещества

Образцы плазмы с аномально повышенными уровнями триглицеридов (до 33 г/л), гемоглобина (до 2 г/л), непрямого билирубина (до 0,2 г/л), прямого билирубина (до 0,2 г/л), альбумина (до 60 г/л) или человеческой ДНК (до 1,8 мг/л) тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА или парвовируса В19, внесенных в концентрации примерно $3 \times \text{LoD}$ для ВГА и $5 \times \text{LLoQ}$ для парвовируса В19 теста cobas® DPX. Было показано, что тестируемые эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на чувствительность, показатели количественного анализа и специфичность теста cobas® DPX.

Экзогенные интерферирующие вещества

Образцы нормальной вирус-негативной человеческой плазмы с ЭДТА, содержащие аномально повышенные концентрации лекарственных препаратов (Табл. 23), тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА и парвовируса В19, внесенных в концентрации $3 \times \text{LoD}$ для ВГА и $5 \times \text{LLoQ}$ для парвовируса В19 теста cobas® DPX. Данные экзогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на чувствительность, показатели количественного анализа и специфичность теста cobas® DPX.

Табл. 23 Клинические образцы, тестируемые с лекарственными препаратами

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

Корреляция

Сравнительные испытания теста cobas® DPX и теста cobas® TaqScreen DPX

Сравнительные испытания тестов cobas® DPX и cobas® TaqScreen DPX проводили методом параллельного тестирования 84 образцов плазмы, позитивных в NAT по ВГА, 100 образцов, позитивных в NAT по парвовирусу В19, и 100 образцов, негативных по ВГА и парвовирусу В19.

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

При тестировании ВГА-положительных образцов тесты cobas® DPX и cobas® TaqScreen DPX дали согласованные результаты в 84 из 84 образцов (Табл. 24). Полученные результаты свидетельствуют о 100%-ной согласованности положительных результатов тестов.

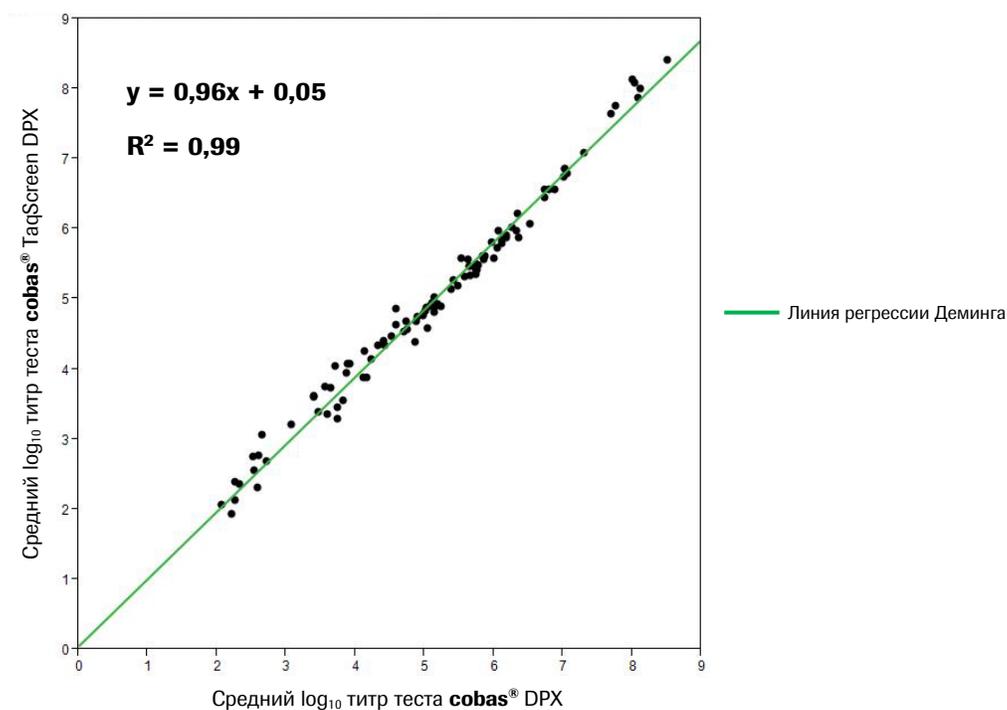
Табл. 24 Корреляция при тестировании ВГА-положительных/негативных образцов

Методы		Результаты выявления ВГА	
cobas® TaqScreen DPX	cobas® DPX	Положительные образцы	Негативные образцы
Нереактивный	Нереактивный	0	100
Реактивный	Нереактивный	0	0
Нереактивный	Реактивный	0	0
Реактивный	Реактивный	84	0
Всего		84	100
Тест Мак-Немара, значение p (двусторонний, $\alpha = 0,05$)		1,00	1,00

Содержащие парвовирус В19 образцы тестировали параллельно в тесте cobas® DPX и в тесте cobas® TaqScreen DPX. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестируемых образцов в двух тестах составило $0,15 \log_{10}$. Кроме того, в диапазоне концентраций $1,0E+03$ – $1,0E+06$ МЕ/мл среднее отклонение титра в двух тестах составило $0,14 \log_{10}$.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 7.

Рис. 7 Регрессионный анализ результатов тестов **cobas® DPX** и **cobas® TaqScreen DPX** для 100 образцов, содержащих парвовирус В19



Системные ошибки

Частоту системной ошибки для теста **cobas® DPX** определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВГА и парвовирус В19. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно $3 \times \text{LoD}$ в пулах по одному образцу (неразведенными). Тестирование проводили в системе **cobas® 8800** с прибором **cobas® p 680** (раскапывание и пулирование).

Полученные результаты показали, что все повторы дали реактивный по парвовирусу В19 результат, то есть частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 3,62 % [0 %: 3,62 %].

Полученные результаты показали, что 99 из 100 повторов дали реактивный по ВГА результат, то есть частота системной ошибки составила 1 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 5,45 % [0 %: 5,45 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas® DPX** определяли путем тестирования 239 повторов буферного отрицательного контроля и 223 повторов высокотитражного образца, содержащего парвовирус В19 в концентрации $1,00\text{E}+08$ МЕ/мл. Исследование проводили в системе **cobas® 8800**. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 239 повторов буферного отрицательного контроля дали неактивный результат, то есть частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,53 % [0 %: 1,53 %].

Клинические испытания теста

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® DPX определяли путем тестирования панели из 16 образцов. Панель содержала два образца плазмы, негативной по ВГА и с концентрацией парвовируса В19 меньше нижнего предела количественного определения (LLOQ), а также 14 положительных образцов плазмы: по два образца, положительных по ВГА в каждой из 3-х концентраций (приблизительно $0,5 \times$, $1,0 \times$ и $3,0 \times$ LoD теста **cobas**® DPX для детекции ВГА), и по два образца с парвовирусом В19 в 4-х различных концентрациях (от 10^3 до 10^6 МЕ/мл).

В каждом из трех центров исследования теста **cobas**® DPX операторы выполняли тестирование в течение пяти дней с использованием 3-х лотов набора реагентов **cobas**® DPX, чтобы получить по две валидные постановки за каждый день. Каждую концентрацию тестировали в двух повторах для того, чтобы получить результаты до 180 тестов для каждого вируса, содержащегося в образцах панели: в каждой из трех концентраций ВГА и в каждой из четырех концентраций парвовируса В19.

В отношении ВГА все валидные постановки и результаты тестов анализировались путем расчета процента реактивных результатов теста для каждого образца панели и процента неактивных результатов теста для отрицательного контроля панели (Табл. 25). Результаты исследования продемонстрировали, что результаты теста **cobas**® DPX воспроизводимы для всех оцениваемых переменных (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) при тестировании каждой из трех различных концентраций ВГА.

Табл. 25 Результаты тестов на ВГА, обобщенные по категориям: исследовательский центр/прибор, лот, день и постанровка (положительные образцы панели)

				Количество реактивных тестов / общее количество валидных результатов											
Концент-рация ВГА	Сред-ний Ct	CO Ct	КВ% Ct	Лот			Лаборатория/прибор			День			Постановка		
				ИД	Реактив-ные/валидные	%	ИД	Реактив-ные/валидные	%	ИД	Реактив-ные/валидные	%	ИД	Реактив-ные/валидные	%
0,5 × LoD	37,50	0,799	2,1	1	53/60	88,3	1	48/60	80,0	1	30/36	83,3	1	76/90	84,4
				2	48/60	80,0	2	51/60	85,0	2	33/36	91,7	2	77/90	85,6
				3	52/60	86,7	3	54/60	90,0	3	31/36	86,1			
										4	26/36	72,2			
										5	33/36	91,7			
1,0 × LoD	37,04	0,763	2,1	1	57/59	96,6	1	55/60	91,7	1	34/36	94,4	1	88/89	98,9
				2	58/60	96,7	2	59/59	100,0	2	35/35	100,0	2	85/90	94,4
				3	58/60	96,7	3	59/60	98,3	3	36/36	100,0			
										4	34/36	94,4			
										5	34/36	94,4			
3,0 × LoD	35,95	0,725	2,0	1	60/60	100,0	1	60/60	100,0	1	36/36	100,0	1	90/90	100,0
				2	60/60	100,0	2	60/60	100,0	2	36/36	100,0	2	90/90	100,0
				3	60/60	100,0	3	60/60	100,0	3	36/36	100,0			
										4	36/36	100,0			
										5	36/36	100,0			

Примечание. Ct = пороговый цикл.

В отношении парвовируса В19 все валидные постановки и результаты тестов анализировались путем расчета стандартного отклонения для каждой переменной (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) и общего стандартного отклонения показателя воспроизводимости для каждой концентрации В19 (Табл. 26). Результаты исследования продемонстрировали, что результаты теста cobas® DPX воспроизводимы для всех оцениваемых переменных (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) при тестировании каждой из четырех различных концентраций парвовируса В19.

Табл. 26 Результаты тестов на парвовирус В19, обобщенные по категориям: исследовательский центр/прибор, лот, день и постановка (положительные образцы панели)

Ожидаемая концентрация ДНК В19 (\log_{10} МЕ/мл)	Ожидаемая концентрация ДНК В19 (МЕ/мл)	Среднее концентрации ДНК В19 (\log_{10} МЕ/мл)	Логнормальное среднее концентрации ДНК В19 (МЕ/мл) ^a	Кол-во тестов ^б	Лот	Центр/прибор	День	Постановка	Внутри постановки	Общее стандартное отклонение \log_{10} концентрации ДНК В19
3,000	1 000	3,09	1 252	176	0,0444	0,0092	0,0000	0,0000	0,0559	0,072
4,000	10 000	4,04	11 008	178	0,0348	0,0141	0,0248	0,0135	0,0543	0,072
5,000	100 000	5,04	111 745	179	0,0305	0,0221	0,0000	0,0265	0,0663	0,081
6,000	1 000 000	6,08	1 216 471	179	0,0248	0,0181	0,0166	0,0141	0,0718	0,081

^a Логнормальное среднее = $10^{\hat{\mu} + \hat{\sigma}^2 \cdot 1.151}$, где среднее значение и стандартное отклонение прогнозируются по модели со случайными эффектами.

^б Количество тестов с детектируемой вирусной нагрузкой. Было запланировано получение данных по крайней мере для 180 тестов/образцов панели. Тесты с невалидными результатами не выполнялись повторно.

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма *
Необходимый объем образца	1000 мкл
Обрабатываемый объем образца	850 мкл

* У пробирок, используемых для тестирования, может быть иной мертвый объем, и требуемый минимальный объем может быть больше или меньше. Обратитесь к местному представителю сервисной службы Roche за дополнительной информацией.

Условные обозначения

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

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

 Age/DOB Возраст или дата рождения	 Устройство не для тестирования по месту лечения	 QS IU/PCR ME KC на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) KC на ПЦР-реакцию.
 SW Вспомогательное программное обеспечение	 Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования	 SN Серийный номер
 Assigned Range [copies/mL] Заданный диапазон (копий/мл)	 Дистрибьютер <small>(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)</small>	 Site Лаборатория
 Assigned Range [IU/mL] Заданный диапазон (МЕ/мл)	 Не использовать повторно	 Procedure Standard Стандартная процедура
 EC REP Авторизованный представитель в Европейском сообществе	 Женский	 STERILE EO Стерилизовано этиленоксидом
 BARCODE Список штрихкодов	 Только для испытаний IVD	 Хранить в темноте
 LOT Номер лота	 GTIN Глобальный номер товара	 Температурный диапазон
 Биологическая опасность	 Импортёр	 TDF Файл с описанием теста
 REF Номер по каталогу	 IVD Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>	 Этай стороной вверх
 CE CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>	 LLR Нижний предел заданного диапазона	 Procedure UltraSensitive Сверхчувствительная процедура
 Collect Date Дата сбора	 Мужской	 UDI Уникальный идентификатор устройства
 Обратитесь к инструкции	 Производитель	 ULR Верхний предел заданного диапазона
 Рассчитано на <n> тестов	 CONTROL - Отрицательный контроль	 Urine Fill Line Линия заполнения мочой
 CONTENT Состав набора	 NON STERILE Нестерильно	 Rx Only Для США: Осторожно! Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
 CONTROL Контроль	 Ф. И. О. пациента	 Использовать до
 Дата производства	 Номер пациента	
 Устройство для тестирования по месту лечения	 Оторвите здесь	
 Устройство для самостоятельного тестирования	 CONTROL + Положительный контроль	
	 QS copies / PCR Копии количественного стандарта (KC) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий KC на ПЦР-реакцию.	

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

Табл. 28 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>

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2024.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Литература

1. Blümel J, Burger R, Drosten C, et al. Parvovirus B19-Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:339-50.
2. Molenaar-de Backer MW, Lukashov VV, van Binnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS One*. 2012;7:e43206.
3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-34.
4. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485-505.
5. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1354-62.
6. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1564-75.
7. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 2013;92:179-84.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-97.
9. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011;21:24-31.
10. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Intern Med*. 2007;46:1975-8.
11. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803-7.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118:175-86.
13. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jennum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG*. 2009;116:1492-8.
14. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47:1756-64.
15. Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84:300-7.
16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78:12169-78.
17. Plentz A, Hahn J, Knöll A, et al. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45:1811-5.

18. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, et al. Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion*. 2011;51:1896-908.
19. Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*. 2004;44:97-103.
20. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677-83.
21. Wu C-G, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45:1003-10.
22. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996;93:714-9.
23. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, et al. Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost*. 1996;76:1120.
24. Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-35.
25. Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983;2:482-4.
26. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39:228-30.
27. Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42:1473-81.
28. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40:1203-6.
29. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-22.
30. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, et al. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47:883-9.
31. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006;43:S164-72.
32. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012;86:1027-34.
33. Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:227-37.
34. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-43.

35. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-99.
36. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion*. 2004;44:1555-61.
37. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-40.
38. Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *J Med Virol*. 2004;72:10-6.
39. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*. 1998;38:573-9.
40. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol*. 1999;57:91-9.
41. Kishore J, Sen M. Parvovirus B19-induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfecting with hepatitis A and E viruses. *J Trop Pediatr*. 2009;55:335-7.
42. Ozçay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:148-50.
43. Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S, Tripathi G, Dhole TN. Coinfection of parvovirus b19 with other hepatitis viruses leading to fulminant hepatitis of unfavorable outcome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:649-50.
44. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion*. 2014;54:2202-6.
45. Jones S, Leighton K, Chapa J, et al. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and high-titer parvovirus B19 in recovered and source plasma donations. Poster SP395 presented at: ABB Annual Meeting and CTTXPO; 2013 October 12-15; Denver, CO. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 2):211A.
46. Müller MM, Fraile MI, Hourfar MK, et al. Evaluation of two, commercial, multi-dye, nucleic acid amplification technology tests, for HBV/HCV/HIV-1/HIV-2 and B19V/HAV, for screening blood and plasma for further manufacture. *Vox Sang*. 2013;104:19-29.
47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products. Updated July 2009; Accessed: 09 September 2022. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry---Nucleic-Acid-Testing--to-Reduce-the-Possible-Risk-of-Parvovirus-B19-Transmission-by-Plasma-Derived-Products.pdf>.
48. Council of Europe. Human anti-D immunoglobulin (monograph 0557) (since 1/1/2004); Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (monograph 1527) (since 1/1/2004); Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/7/2004). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.

49. Council of Europe. Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/2011). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Supplement 6.3. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
50. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
51. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.
52. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
54. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
55. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 2.0 12/2024	<p>По всему документу добавлено упоминание прибора cobas® 5800.</p> <p>По всему документу обновлены фирменное оформление и регистрационная информация.</p> <p>Отредактирован раздел Процедуры, лежащие в основе теста.</p> <p>Добавлен раздел Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800.</p> <p>Добавлен раздел Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800.</p> <p>Отредактирован раздел Необходимое оборудование и программное обеспечение.</p> <p>Отредактирован раздел Меры предосторожности и правила работы.</p> <p>Отредактирован раздел Инструкции по использованию.</p> <p>Отредактирован раздел Результаты и добавлен раздел Эквивалентность/сравнение систем.</p> <p>Удален символ «Rx Only» на первой странице.</p> <p>Обновлена страница символов.</p> <p>В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представителем Roche.</p>

С кратким отчетом по безопасности и эффективности можно ознакомиться по следующей ссылке:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>