

cobas[®] HBV

Количественный тест на основе амплификации нуклеиновых кислот в системах cobas[®] 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

cobas[®] HBV

P/N: 09040820190

Для использования в системе cobas[®] 5800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Для использования в системах cobas[®] 6800/8800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190 или

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 или

P/N: 09051554190

Содержание

Назначение	4
Описание теста	4
Реагенты и материалы	7
Реагенты и контроли теста cobas® HBV	7
Реагенты cobas® omni для пробоподготовки.....	10
Требования к условиям хранения реагентов	11
Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 5800/6800/8800	12
Необходимое оборудование и программное обеспечение.....	13
Меры предосторожности и правила работы.....	14
Меры предосторожности	14
Обращение с реагентами.....	15
Надлежащая лабораторная практика.....	15
Сбор, транспортировка и хранение образцов.....	16
Образцы.....	16
Инструкции по использованию.....	18
Рекомендации по процедуре	18
Постановка теста cobas® HBV в системах cobas® 5800/6800/8800	18
Результаты	21
Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии.....	21
Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4	22
Флаги контролей в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4.....	22
Интерпретация результатов для систем cobas® 5800/6800/8800	23
Интерпретация результатов в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии	23
Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4.....	24
Ограничения процедуры.....	24

Доклинические испытания теста	25
Эквивалентность систем	25
Основные характеристики.....	25
Предел обнаружения (LoD).....	25
Линейный диапазон	27
Внутрилабораторная воспроизводимость.....	29
Определение и верификация генотипов.....	32
Специфичность	35
Корреляция методов.....	37
Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови	38
Системные ошибки	38
Перекрестная контаминация	39
Оценка клинических характеристик	40
Исследование воспроизводимости	40
Вариабельность между лотами.....	40
Воспроизводимость	42
Клиническая значимость.....	44
Прогнозирование ответа на противовирусную терапию	46
Заключение	50
Дополнительная информация	51
Основные характеристики теста	51
Условные обозначения	52
Техническая поддержка.....	53
Производитель и импортёр	53
Товарные знаки и патенты.....	53
Авторское право	53
Литература	54
Редакция документа	56

Назначение

cobas® HBV

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

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

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

Набор контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit предназначен для использования в качестве положительного контроля для постановок или партий в системах cobas® 5800/6800/8800 с тестами cobas® HBV, cobas® HCV и cobas® HIV-1.

Описание теста

Введение

ВГВ является одним из нескольких вирусов, вызывающих вирусный гепатит. Свыше 2 миллиардов людей в мире инфицированы ВГВ и более 350 миллионов человек являются хроническими носителями данного вируса.¹ ВГВ является ведущей причиной заболеваний печени в Соединенных Штатах Америки (США), несмотря на снижение частоты острой инфекции в результате вакцинации и внедрения универсальных мер предосторожности при использовании игл.² В США инфицировано ВГВ в среднем от 0,3 % до 0,5 % населения, при этом от 47 % до 70 % случаев определяются у людей, родившихся вне США.² Кроме того, целевые скрининговые исследования показали, что в определенных группах иммигрантов, имеющих повышенный риск, распространенность инфекции превышает 15 %.³ Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией характеризуются высоким риском развития осложнений, включая хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.⁴⁻⁷ Серологические маркеры часто используются в качестве диагностических и прогностических индикаторов острой или хронической ВГВ-инфекции.⁸ В настоящее время Центр по контролю и профилактике заболеваний США расширил рекомендации по стандартному скринингу у лиц с высоким риском инфицирования, включив в них скрининг групп населения, в которых поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) встречается с частотой выше 2 %, таких как люди из эндемичных регионов мира (например, Азии и Африки), мужчины, имеющие секс с мужчинами, и потребители инъекционных наркотиков.²

Наиболее распространенным маркером ВГВ-инфекции является наличие HBsAg.⁸ Несмотря на то что у носителей возможно исчезновение HBsAg и появление антител к HBsAg, у них сохраняется риск серьезных осложнений со стороны печени в дальнейшем.^{9,10} HBe-антиген (HBeAg) обычно используется в качестве дополнительного маркера, который указывает на активную репликацию ВГВ, связанную с прогрессирующим заболеванием печени. Сохранение HBeAg свидетельствует о повышенном риске развития конечной стадии заболевания печени.^{9,10} Различные штаммы ВГВ, возникшие в результате пресогге-мутаций, могут утрачивать способность продуцировать

HBsAg даже при острой инфекции, что ограничивает использование данного маркера для мониторинга прогрессирования заболевания.⁷

Обоснование необходимости тестирования ВГВ

Количество ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА и сыворотке крови может определяться с помощью методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, например ПЦР.¹¹⁻¹⁴ Несколько ключевых руководств рекомендуют для количественного определения ДНК ВГВ использовать метод ПЦР в режиме реального времени, главным образом вследствие повышенной чувствительности и более широкого линейного диапазона.^{15, 16}

Принципы теста

Тест cobas® HBV является количественным тестом, выполняемым в системе cobas® 5800, cobas® 6800 или cobas® 8800. Тест cobas® HBV позволяет выявить и количественно определить ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА или сыворотке крови от инфицированных пациентов при применении как в лабораториях, участвующих в клинических испытаниях, так и в лабораториях, проводящих рутинное обследование пациентов с ВГВ. Один зонд применяется в тесте для детекции и количественного определения (но не дифференциации) генотипов А–Н. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта DNA-QS — фрагмента ДНК, не относящейся к геному ВГВ, который вносится в каждый образец во время пробоподготовки. DNA-QS также используется как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный. Положительный высокотитражный и положительный низкотитражный контроли получены путем разведения исходных материалов с концентрацией, прослеживаемой до 2-го Международного стандарта ВОЗ для ВГВ. Каждый лот набора для амплификации/детекции калибруется относительно 2-го Международного стандарта ВОЗ для ВГВ (код NIBSC 97/750).

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест cobas® HBV основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. 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 в программах cobas® 5800 или cobas® 6800/8800, которые выдают результаты всех тестов как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «ДНК ВГВ выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты полученного от пациента образца, внешних контролей и вносимых молекул защищенной ДНК (DNA-QS) выделяются одновременно.

Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах с помощью промывочного реагента, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенных температурах.

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

Мастермикс теста **cobas**® HBV содержит зонды для детекции последовательностей-мишеней ВГВ и нуклеиновой кислоты QS, соответственно. Каждый зонд, специфичный для ВГВ и DNA-QS, мечен одним из двух флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет второй краситель, который является гасителем. Сигналы от двух репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней ВГВ и DNA-QS.^{12, 13} При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'-3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Поскольку сигналы от двух специфичных репортерных красителей измеряются при разных длинах волн, происходит одновременная детекция и дифференциация амплифицированных мишеней ВГВ и DNA-QS.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HBV

Материалы, предоставляемые для теста cobas® HBV, перечислены в Табл. 1. Необходимые, но не предоставляемые материалы перечислены в Табл. 2, Табл. 3, Табл. 4, и с Табл. 9 по Табл. 11.

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

Табл. 1 cobas® HBV

cobas® HBV

Хранить при температуре 2–8 °С

Кассета на 192 тестов (P/N 09040820190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 192 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUN210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: Может вызывать аллергическую реакцию. Содержит: субтилизин, 9014-01-1	22,3 мл
Количественный стандарт ДНК (DNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящийся к ВГВ конструктор ДНК, содержащий не относящиеся к ВГВ специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная ДНК), 0,002 % поли-гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	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
HBV мастермикс реагент 2 (HBV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP и dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВГВ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВГВ и количественного стандарта ВГВ, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,1 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,10 % азид натрия	9,7 мл

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

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

Хранить при 2–8 °С

Для использования в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии (P/N 09040773190)

Для использования в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4 (P/N 06997767190 и P/N 09040773190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	  <p>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</p> <p>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).</p>
Высокотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	< 0,001 % высокотитражная синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	  <p>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</p> <p>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).</p>

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Табл. 3 Набор отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Хранить при 2–8 °С

Для использования в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии (P/N 09051554190)

Для использования в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4 (P/N 07002220190 и P/N 09051554190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная плазма человека, неактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HВс; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  <p>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</p> <p>H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию.</p> <p>P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей.</p> <p>P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.</p> <p>P280: Использовать защитные перчатки.</p> <p>P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью.</p> <p>P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.</p> <p>P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре.</p> <p>55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [ЕК № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [ЕК № 220-239-6] (3:1).</p>

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Реагенты cobas® omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas® omni для пробоподготовки

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Реагент cobas® omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат **, 5 % (м/о) полидоканол **, 2 % (м/о) дитиотреитол **, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 <p>ОПАСНО</p> <p>H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица. 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. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол</p>
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

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Требования к условиям хранения реагентов

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® HBV	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP 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 и систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в систему cobas® 5800 или системы cobas® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах, а их сроки годности отслеживаются и запрашиваются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям обращения с реагентами, приведенным в Табл. 6, Табл. 7 и Табл. 8. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности.

Информация об остаточной стабильности открытого набора и количестве случаев использования набора для тест-специфичных реагентов доступна через пользовательский интерфейс системы.

Табл. 6 Требования к срокам хранения реагентов, отслеживаемым и запрашиваемым системой cobas® 5800

Реагент	Стабильность открытого набора	Количество случаев использования набора	Стабильность на борту
cobas® HBV	90 дней после первого использования	40	36 дней после загрузки
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Флакон для однократного применения	8	36 дней после загрузки
cobas® NHP Negative Control Kit	Флакон для однократного применения	16	36 дней после загрузки

Табл. 7 Требования к срокам хранения реагентов, отслеживаемым и контролируемым системами **cobas® 6800/8800**

Реагент	Стабильность открытого набора	Количество случаев использования набора	Стабильность после загрузки (вне встроенного холодильника)
cobas® HBV	90 дней после первого использования	40	40 часов после загрузки
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Флакон для однократного применения	8	8 часов после загрузки
cobas® NHP Negative Control Kit	Флакон для однократного применения	16	10 часов после загрузки

Табл. 8 содержит информацию о стабильности открытого набора реагентов **cobas® omni**. Перед каждой постановкой система проверяет стабильность открытого набора и убеждается в достаточности объема заполнения. Поэтому для этих реагентов не указывается количество случаев использования или стабильность после загрузки.

Табл. 8 Требования к сроку хранения реагентов **cobas® omni**, отслеживаемому и запрашиваемому системами **cobas® 5800/6800/8800**

Реагент	Стабильность открытого набора
cobas® omni Lysis Reagent	30 дней после загрузки
cobas® omni MGP Reagent	30 дней после первого использования
cobas® omni Specimen Diluent	30 дней после загрузки
cobas® omni Wash Reagent	30 дней после загрузки

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas® 5800/6800/8800**

Табл. 9 Материалы для использования в системах **cobas® 5800/6800/8800**

Материал	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Табл. 10 Расходные материалы для использования в системе **cobas® 5800 ***

Материал
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл
cobas® omni Liquid Waste Container
Мешок для твердых отходов или мешок с вкладышем для твердых отходов
16-позиционный S-держатель пробирок, полный
Держатель 5-позиционных штативов

* Каталожные номера см. в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800**.

Табл. 11 Расходные материалы для использования в системах **cobas® 6800/8800** *

Материал
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Мешок для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или мешок с вкладышем для твердых отходов и выдвижной контейнер

* Каталожные номера см. в Поддержке пользователя систем **cobas® 6800/8800**.

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Должны быть установлены программное обеспечение **cobas® 5800**, программное обеспечение систем **cobas® 6800/8800** и аналитический пакет **cobas® HBV (ASAP)** для систем **cobas® 5800/6800/8800**.

Для системы **cobas® 5800** и систем **cobas® 6800/8800** с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии вместе с системой предоставляется программное обеспечение менеджера данных **x800 Data Manager** и ПК (или сервер).

Для систем **cobas® 6800/8800** с программным обеспечением версии 1.4 вместе с системой предоставляется сервер **Instrument Gateway (IG)**.

Табл. 12 Приборы

Оборудование	P/N
Система cobas® 5800	08707464001
Система cobas® 6800	05524245001 и 09575154001
Система cobas® 8800	05412722001 и 09575146001
Модуль подачи образцов для систем cobas® 6800/8800	06301037001 и 09936882001

См. дополнительную информацию в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**.

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*.
- Тест **cobas**® HBV не был валидирован для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГВ в крови или ее продуктах или диагностического теста для подтверждения ВГВ-инфекции.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Bio-medical Laboratories и CLSI Document M29-A4.^{19, 20} Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® HBV и системой **cobas**® 5800 или системами **cobas**® 6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия или калия в дистиллированной или деионизованной воде или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit и набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из крови человека. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, HBsAg и антителам к Hbc. Тестирование нормальной плазмы человека методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1 (групп М и О), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (ПБ) доступны по запросу у вашего местного представителя компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- 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, дилуэнт, 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 набора **cobas® HBV**, реагент **cobas® omni** MGP Reagent и дилуэнт для образцов **cobas® omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas® omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия или калия. 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® HBV** и **cobas® omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности в лаборатории свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия или калия в дистиллированной или деионизованной воде, затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разливе материала в приборе **cobas® 5800** или **cobas® 6800/8800** проведите очистку и деконтаминацию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

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

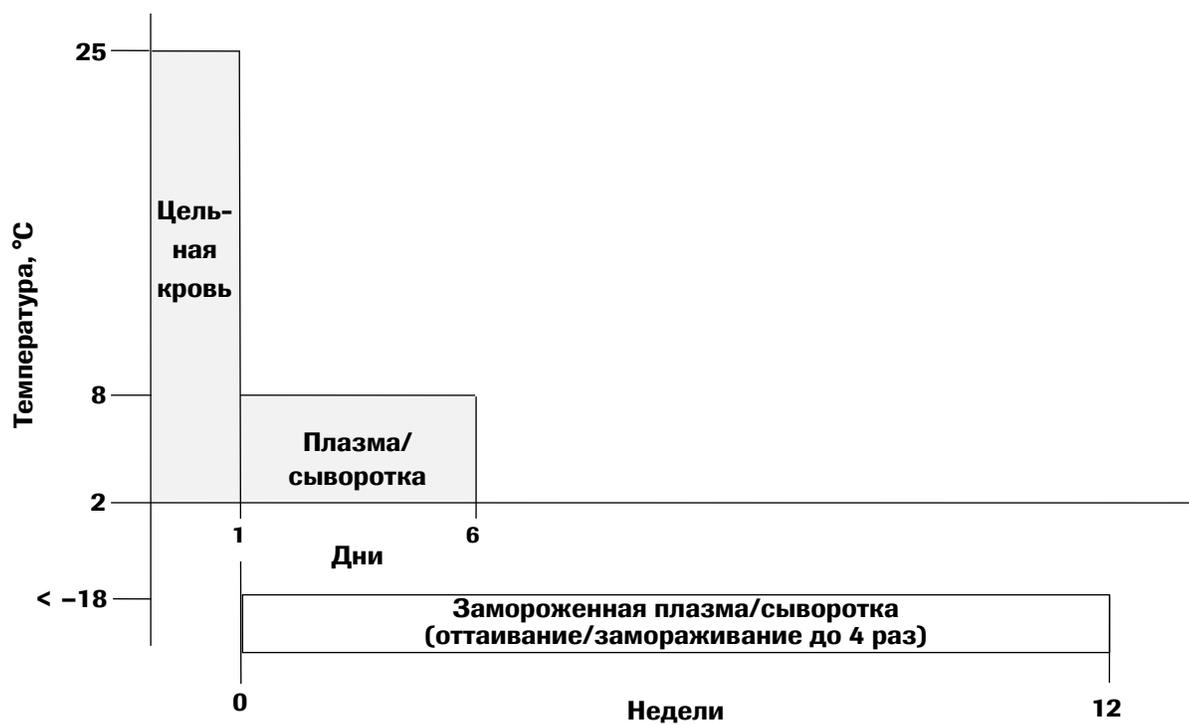
Храните все образцы при рекомендованных температурах.

Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

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

Образцы

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

Рис. 1 Условия хранения образцов

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

Инструкции по использованию

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas® HBV**, набор контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, набор отрицательных контролей **cobas® NHP Negative Control Kit** и реагенты **cobas® omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Тест **cobas® HBV** можно проводить для двух минимально необходимых объемов образца — 350 мкл (обрабатываемый объем образца равен 200 мкл) и 650 мкл (обрабатываемый объем образца равен 500 мкл). На Рис. 2 и Рис. 3 ниже приведены краткие схемы постановки теста.

Постановка теста **cobas® HBV** в системах **cobas® 5800/6800/8800**

- Подробная информация об эксплуатации прибора приведена в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**.
- Инструкции по обслуживанию приборов приведены в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**.
- Убедитесь, что этикетки со штрихкодом на пробирках для образцов видны через отверстия сбоку штативов RD5 или MPA. В Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800** приведены описания соответствующих штрихкодов и дополнительная информация о загрузке пробирок для образцов.

Рис. 2 Процедура теста cobas® HBV в системе cobas® 5800

1	Войти в систему
2	Загрузка образцов в систему: <ul style="list-style-type: none">• Загрузить штативы с образцами в систему• Система подготовится автоматически• Задать тесты
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 дилюэнт для образцов• Пополнить лизирующий реагент• Пополнить промывочный реагент
4	Запустить постановку нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: <ul style="list-style-type: none">• Выгрузить пустые мини-штативы контролей• Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов• Освободить секцию для амплификационных планшетов• Удалить жидкие отходы• Удалить твердые отходы

Рис. 3 Процедура теста cobas® HBV в системах cobas® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Задать тесты
2	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: <ul style="list-style-type: none">• Загрузить тест-специфичную кассету реагентов• Загрузить кассеты с контролями• Загрузить наконечники для дозаторов• Загрузить планшеты обработки• Загрузить реагент MGP• Загрузить амплификационные планшеты• Пополнить дилуэнт для образцов• Пополнить лизирующий реагент• Пополнить промывочный реагент
3	Загрузка образцов в систему: <ul style="list-style-type: none">• Загрузить штативы с образцами и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов• Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Ручной старт» в пользовательском интерфейсе, в ином случае постановка начнется автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: <ul style="list-style-type: none">• Выгрузить пустые кассеты для контролей• Освободить секцию для амплификационных планшетов• Удалить жидкие отходы• Удалить твердые отходы

Результаты

Система cobas® 5800 и системы cobas® 6800/8800 автоматически определяют концентрацию ДНК ВГВ в образцах и контролях. Концентрация ДНК ВГВ выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл).

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии

- Один отрицательный контроль cobas® NHP Negative Control [(-) C] и два положительных контроля cobas® HBV/HCV/HIV-1 Positive Control — низкотитражный положительный контроль [HxV L (+) C] и высокотитражный положительный контроль [HxV H (+) C] — обрабатываются не реже чем каждые 72 часа или с каждым новым лотом набора. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- В программном обеспечении и (или) в отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для подтверждения валидности партии (см. «Список кодов флага» в поддержке пользователя менеджера данных x800 Data Manager).
- Результаты для контролей отображаются в приложении «Контроли» программного обеспечения.
- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат для контроля», если соответствующая мишень контроля признана валидной. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат для контроля», если соответствующая мишень контроля признана невалидной.
- 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 один из контролей невалиден, необходимо повторить тестирование всех контролей и всех связанных образцов.

Валидация результатов выполняется программным обеспечением прибора автоматически на основании результатов для контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система cobas® 5800 и системы cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии поставляются со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но могут быть настроены на менее частое включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche и (или) в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4

- Один отрицательный контроль cobas® NHP Negative Control [(-) C] и два положительных контроля cobas® HBV/HCV/HIV-1 Positive Control — низкотитражный положительный контроль [HxV L (+) C] и высокотитражный положительный контроль [HxV H (+) C] — присутствуют в каждой постановке.
- В программном обеспечении и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для подтверждения валидности партии.
- Все флаги описаны в Поддержке пользователя систем cobas® 6800/8800.
- Постановка валидна, если ни для одного из контролей нет сигнальных сообщений. Если партия невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста.

Валидация результатов выполняется программным обеспечением прибора автоматически на основании результатов для контролей.

Флаги контролей в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4

Табл. 13 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Флаг	Результат	Интерпретация
(-) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	Флаг	Результат	Интерпретация
HxV L (+) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
HxV H (+) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Интерпретация результатов для систем cobas® 5800/6800/8800

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программном обеспечении системы cobas® 5800 и систем cobas® 6800/8800 и (или) отчетах. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.

Табл. 14 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

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

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

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии

Результаты образцов отображаются в приложении «Результаты» программного обеспечения.

При получении валидных результатов постановки для контрольной партии проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программном обеспечении и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны валидными. Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны невалидными.
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату 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 результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 14 выше.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программном обеспечении отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.

Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4

При получении валидных результатов партии проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программном обеспечении и (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. 14 выше.

Ограничения процедуры

- Тест cobas® HBV валидирован только для работы с набором контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набором отрицательных контролей cobas® NHP Negative Control Kit, реагентом cobas® omni MGP Reagent, лизирующим реагентом cobas® omni Lysis Reagent, дилуентом для образцов cobas® omni Specimen Diluent и промывочным реагентом cobas® omni Wash Reagent в системах cobas® 5800/6800/8800.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Данный тест валидирован только для работы с образцами плазмы с ЭДТА и сыворотки. Тестирование образцов другого типа может привести к получению неточных результатов.
- Количественное определение ДНК ВГВ зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста cobas® HBV, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к определению заниженного количества вируса или получению ложноотрицательного результата.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов в лаборатории, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест cobas® HBV не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГВ в крови или ее продуктах или диагностического теста для подтверждения ВГВ-инфекции.

Доклинические испытания теста

Эквивалентность систем

Эквивалентность систем cobas® 5800, cobas® 6800 и cobas® 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик.

Данные, приведенные в этих инструкциях по использованию, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Основные характеристики

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения для теста cobas® HBV определяли методом анализа разведений Международного стандарта ВОЗ для ДНК вируса гепатита В для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (2-й Международный стандарт ВОЗ, код NIBSC 97/750) генотипа А, полученного от Американского национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC), в ВГВ-негативной плазме человека с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для образцов объемом 500 мкл и 200 мкл. Панели из восьми концентраций с негативным образцом тестировали для объема образцов 500 мкл и из девяти концентраций — для объема образцов 200 мкл с использованием трех лотов наборов реагентов теста cobas® HBV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови для обоих объемов образцов приведены в Табл. 15 до Табл. 18 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест cobas® HBV выявляет ДНК ВГВ в концентрации 3 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 500 мкл и в концентрации 17,5 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 200 мкл в образцах плазмы с ЭДТА. Для сыворотки крови полученные результаты продемонстрировали, что тест cobas® HBV выявляет ДНК ВГВ в концентрации 3 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 500 мкл и в концентрации 15 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 95\%$ для объема 200 мкл.

Табл. 15 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

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

Табл. 16 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (500 мкл)

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

Табл. 17 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

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

Табл. 18 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (200 мкл)

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

Линейный диапазон

Линейность теста **cobas**® HBV определяли методом тестирования серий разведений, которая включала 15 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа (генотип А). Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК ВГВ, образцы панели с меньшим титром готовили из клинических образцов. Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрытие величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas**® HBV составляет от LLoQ (нижний предел количественного определения; 10 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и 25 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (верхний предел количественного определения; $1,00 \times 10^9$ МЕ/мл). Линейная панель была подготовлена для диапазона от одной концентрации ниже LLoQ (например, 7,5 МЕ/мл) до одной концентрации выше ULoQ (например, $2,0 \times 10^9$ МЕ/мл), с включением клинически важных значений. Кроме того, она в большинстве случаев имела шаг, равный $1,0 \log_{10}$ на протяжении линейного диапазона. Для каждого образца панели указывалась номинальная концентрация в МЕ/мл и источник ДНК ВГВ.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл тест **cobas**® HBV является линейным в диапазоне от 10 МЕ/мл до $1,00 \times 10^9$ МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем $\pm 0,2 \log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,24 \log_{10}$.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл тест **cobas**® HBV является линейным в диапазоне от 25 МЕ/мл до $1,00 \times 10^9$ МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем $\pm 0,2 \log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,24 \log_{10}$.

Соответствующие результаты приведены на Рис. 4 до Рис. 7.

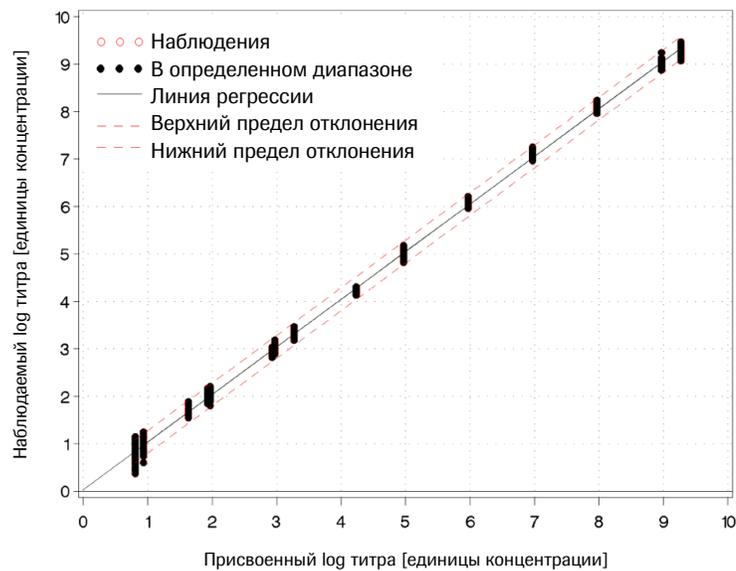
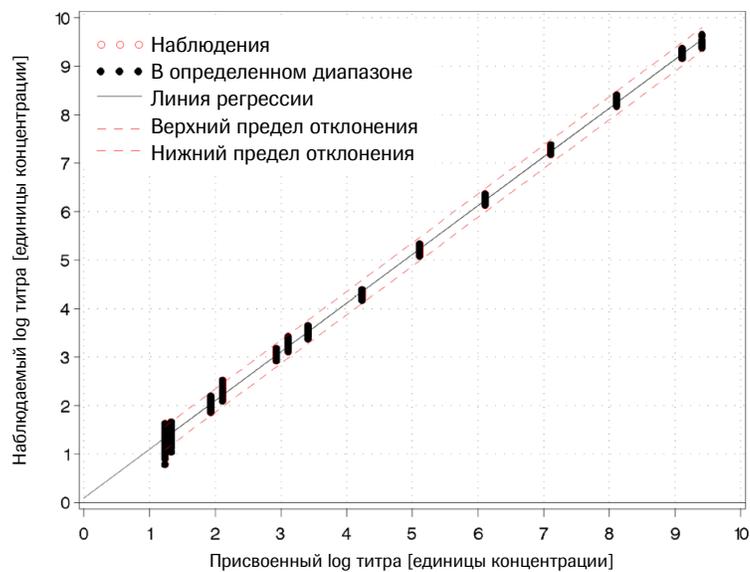
Рис. 4 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (500 мкл)**Рис. 5** Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (200 мкл)

Рис. 6 Линейный диапазон определения в сыворотке (500 мкл)

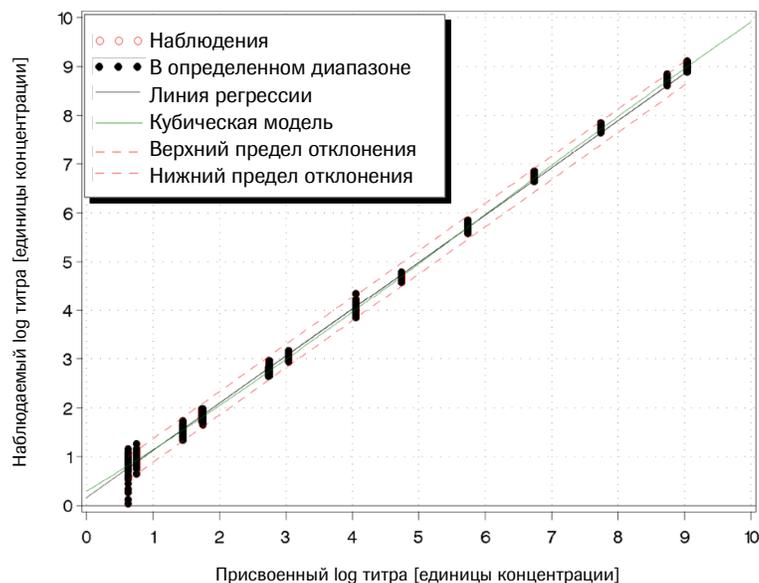
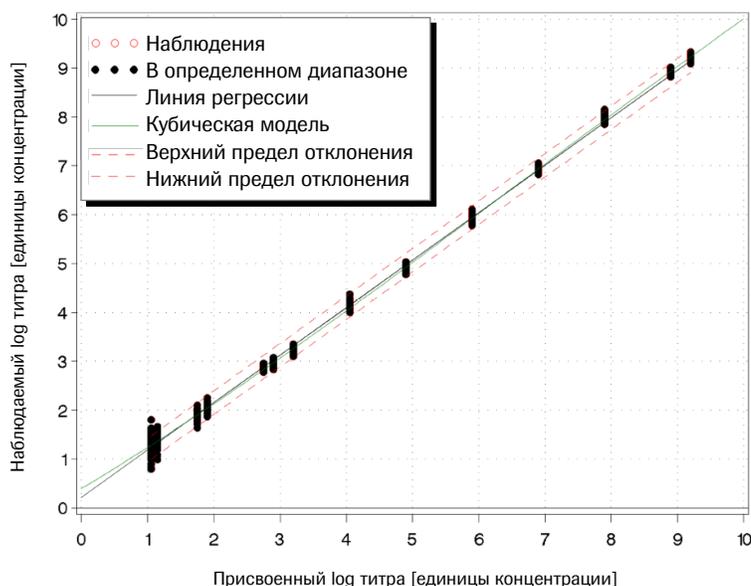


Рис. 7 Линейный диапазон определения в сыворотке (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® HBV определяли методом анализа серии разведений клинических образцов (КО), содержащих ВГВ (генотип А), или плазмидной ДНК ВГВ в ВГВ-негативной плазме с ЭДТА или сыворотке крови. Всего тестировали 10–12 разведений в 48 повторах для каждого разведения и объема образца с тремя лотами набора реагентов теста **cobas**® HBV в трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas**® HBV в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 19 до Табл. 22.

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

Табл. 19 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл) *

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

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

Табл. 20 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы сыворотки объемом 500 мкл) *

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

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

Табл. 21 Внутривлабораторная воспроизводимость теста **cobas® HBV** (образцы плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл) *

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

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

Табл. 22 Внутривлабораторная воспроизводимость теста **cobas® HBV** (образцы сыворотки объемом 200 мкл) *

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

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

Определение и верификация генотипов

Способность теста cobas® HBV выявлять генотипы ВГВ определяли следующим образом.

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

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

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

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл приведены в Табл. 23 и Табл. 24 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест cobas® HBV выявляет все генотипы ВГВ с пределом обнаружения (LoD), аналогичным генотипу А ВГВ.

Табл. 23 Предел обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА (500 мкл)

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

Табл. 24 Предел обнаружения для генотипа ДНК ВГВ в сыворотке крови (500 мкл)

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

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

Клинические образцы с ДНК ВГВ всех генотипов (В, С, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта пресоре (G1896A; C1858T) разводили до трех разных концентраций в плазме с ЭДТА и сыворотке крови. Частоту выявления определяли при тестировании в 63 повторях для каждой концентрации. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas® HBV**. Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл приведены в Табл. 25 и Табл. 26. Полученные результаты подтвердили способность теста **cobas® HBV** выявлять ДНК ВГВ семи разных генотипов и распространенного мутанта пресоре в концентрации 12,50 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 93,65$ % с верхним односторонним 95%-м доверительным интервалом 97,80 %.

Табл. 25 Верификация предела обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА (200 мкл)

Генотип	6,25 МЕ/мл			12,50 МЕ/мл			18,75 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
В	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
С	63	45	71,43 (80,65)	63	62	98,41 (99,92)	62	62	100,00 (100,00)
D	61	49	80,33 (88,24)	63	63	100,00 (100,00)	62	61	98,39 (99,92)
E	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	54	85,71 (92,34)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
G	63	46	73,02 (82,02)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	33	52,38 (63,26)	63	59	93,65 (97,80)	63	59	93,65 (97,80)
Мутант пресоре	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Табл. 26 Верификация предела обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в сыворотке крови (200 мкл)

Генотип	6,25 МЕ/мл			12,50 МЕ/мл			18,75 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
D	63	53	84,13 (91,13)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
E	63	54	85,71 (92,34)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	59	93,65 (97,80)	63	63	100,00 (100,00)	62	62	100,00 (100,00)
G	63	59	93,65 (97,80)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	47	74,60 (83,37)	63	61	96,83 (99,43)	63	62	98,41 (99,92)
Мутант пресcore	63	60	95,24 (98,69)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Линейность для генотипов от В до Н и распространенного мутанта пресcore

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

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

Специфичность

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

Аналитическая специфичность

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

Табл. 27 Микроорганизмы, тестируемые для определения перекрестной реактивности

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

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (34,5 г/л), прямого билирубина (0,25 г/л), непрямого билирубина (0,25 г/л), альбумина (58,7 г/л), гемоглобина (2,9 г/л) и человеческой ДНК (2 мг/л) тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ. Было показано, что протестированные эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест cobas® HBV.

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

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 28, тестировали в концентрациях, превышающих в 3 раза C_{\max} в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ.

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

Табл. 28 Лекарственные препараты, тестируемые для определения интерферирующего влияния на количественное определение ДНК ВГВ в тесте cobas® HBV

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

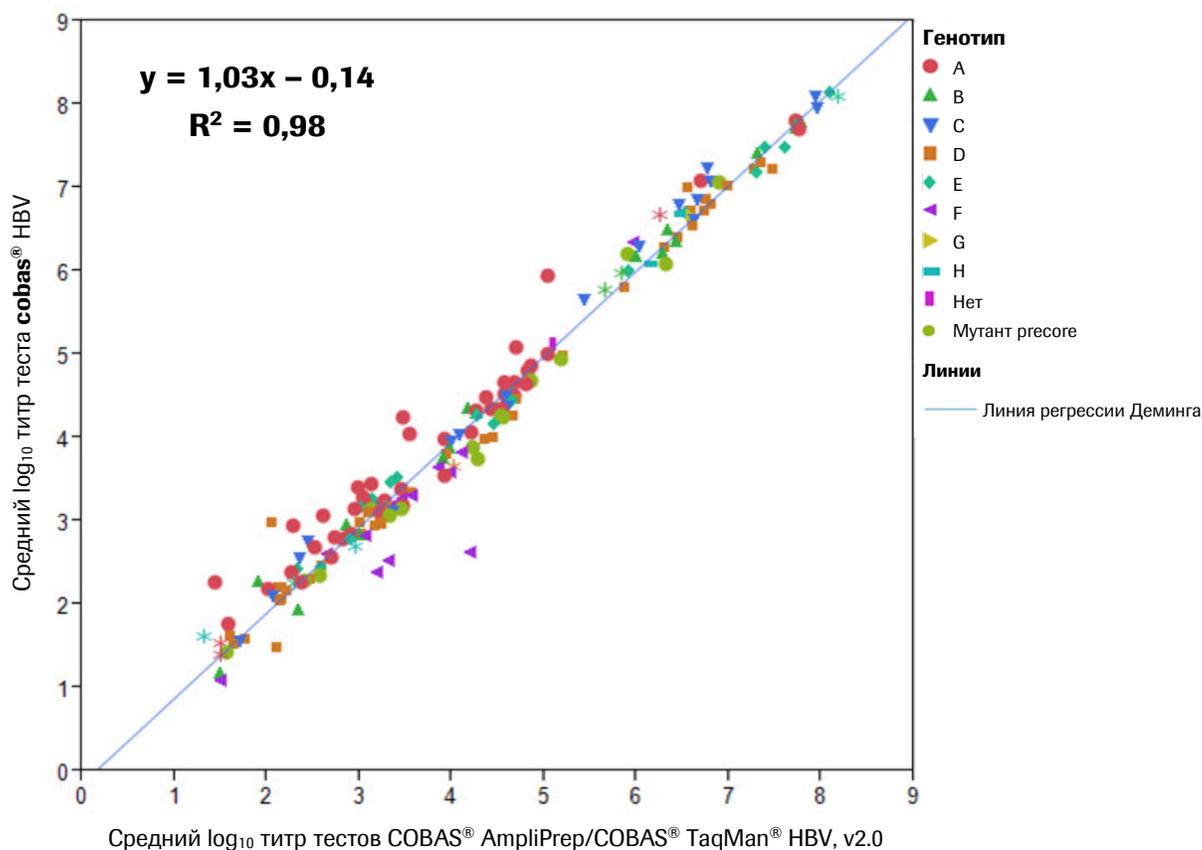
Корреляция методов

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

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

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 8.

Рис. 8 Регрессионный анализ результатов тестов cobas® HBV и TaqMan® HBV v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови

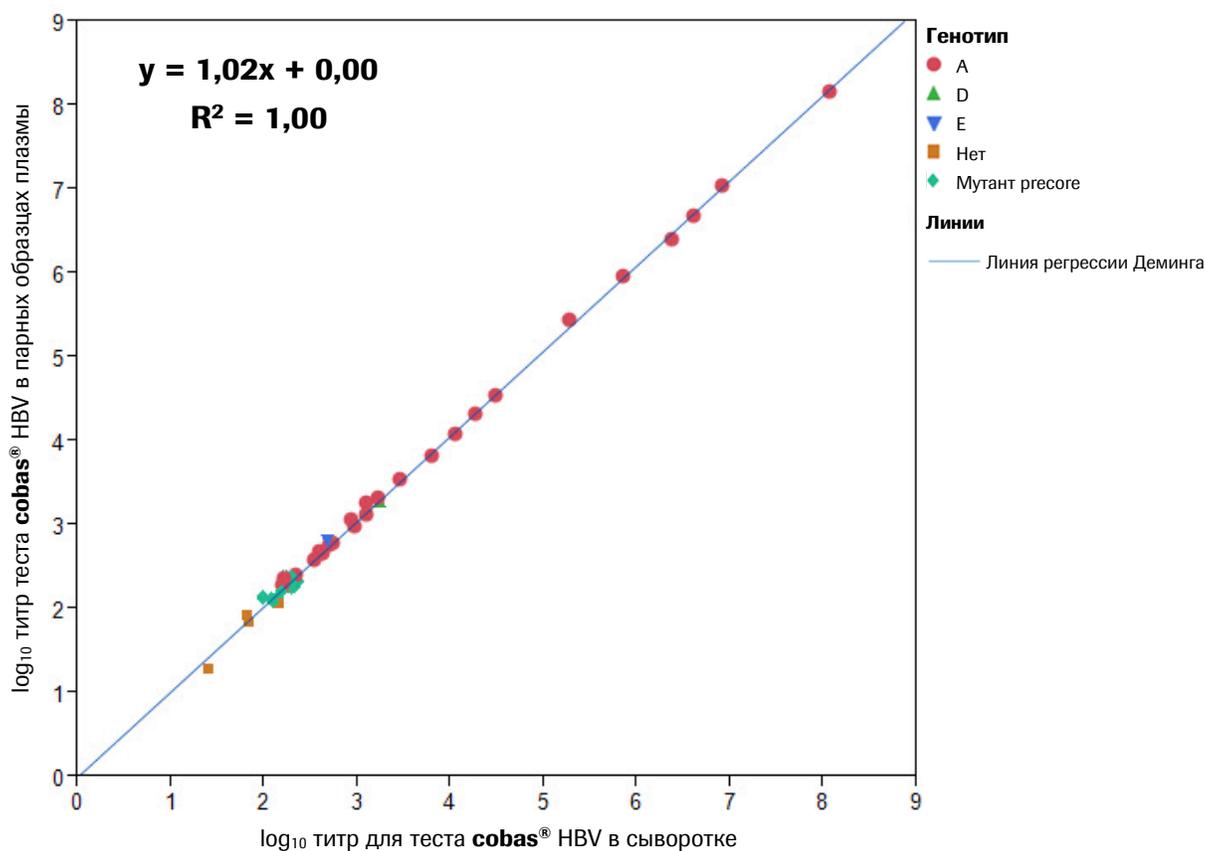


Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови

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

В исследованных образцах была продемонстрирована эквивалентность результатов со средним отклонением значений концентрации $0,05 \log_{10}$ (Рис. 9).

Рис. 9 Эквивалентность результатов при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



Системные ошибки

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

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

Перекрестная контаминация

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

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

Оценка клинических характеристик

Исследование воспроизводимости

Воспроизводимость и вариабельность между лотами теста cobas® HBV оценивались с использованием плазмы с ЭДТА в системе cobas® 6800. Для оценки общей дисперсии использовалась смешанная модель.

Результаты оценки приведены в Табл. 29 – Табл. 32 далее.

Вариабельность между лотами

Исследование вариабельности между лотами проводилось для генотипов А и С в одной лаборатории с использованием трех лотов набора реагентов. Два оператора в лаборатории тестировали каждый лот на протяжении шести дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 29 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, общие стандартные отклонения (СО) показателя воспроизводимости и логнормальные коэффициенты вариации (КВ) по генотипам, а также ожидаемые \log_{10} концентрации ДНК ВГВ для системы cobas® 6800.

Табл. 29 Процентные доли общей дисперсии, общие стандартные отклонения показателя воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации ДНК ВГВ (\log_{10} МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели (между лотами) в системе cobas® 6800 (воспроизводимость)

Генотип	Концентрация ДНК ВГВ (\log_{10} МЕ/мл)		Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение ^а		Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО ^в	Логнормальный КВ (%) ^г
А	1,48	1,50	107	13 % (12,90)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	87 % (34,68)	0,157	37,27
	2,70	2,72	108	52 % (11,96)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	48 % (11,56)	0,072	16,69
	3,70	3,64	108	60 % (14,29)	0 % (0,00)	4 % (3,55)	1 % (1,57)	36 % (11,01)	0,080	18,53
	4,70	4,65	107	47 % (13,05)	0 % (0,00)	3 % (3,22)	1 % (2,32)	49 % (13,29)	0,082	19,14
	5,70	5,67	107	53 % (13,66)	2 % (2,59)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	45 % (12,54)	0,081	18,80
	6,70	6,71	105	50 % (11,66)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	5 % (3,82)	44 % (10,92)	0,071	16,48
	7,70	7,41	108	55 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	4 % (3,59)	40 % (11,18)	0,076	17,65
	8,70	8,41	107	51 % (12,52)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (5,61)	38 % (10,75)	0,075	17,51

Генотип	Концентрация ДНК ВГВ (log ₁₀ МЕ/мл)		Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение ^а		Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО ^в	Логнормальный КВ (%) ^г
С	1,48	1,49	107	23 % (13,62)	1 % (2,83)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	76 % (25,26)	0,124	29,05
	2,70	2,71	105	53 % (13,92)	2 % (2,63)	3 % (3,48)	0 % (0,00)	41 % (12,27)	0,082	19,16
	3,70	3,64	107	61 % (11,67)	0 % (0,00)	0 % (0,80)	0 % (0,00)	39 % (9,37)	0,065	15,02
	4,70	4,65	106	47 % (11,44)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	53 % (12,25)	0,073	16,82
	5,70	5,69	107	60 % (14,76)	0 % (0,00)	1 % (1,51)	0 % (0,00)	39 % (11,86)	0,082	19,08
	6,70	6,69	107	48 % (11,79)	0 % (0,00)	2 % (2,31)	0 % (0,00)	50 % (12,13)	0,074	17,14
	7,70	7,38	107	51 % (11,22)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	1 % (1,57)	48 % (10,94)	0,068	15,80
	8,70	8,42	106	56 % (13,92)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	4 % (3,54)	40 % (11,72)	0,080	18,62

Примечание. В данной таблице показаны результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. В диапазоне теста находятся результаты от 1,0E+01 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл.

^а С использованием процедуры SAS MIXED.

^б Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

^в С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.

^г Логнормальный КВ (%) = кор. кв. $(10^{[CO^2 \times \ln(10)]} - 1) \times 100$.

КВ (%) — коэффициент вариации в процентах; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ВГВ — вирус гепатита В; Кол-во — количество; СО — стандартное отклонение; кор. кв. — корень квадратный.

В Табл. 30 ниже процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) для системы cobas® 6800 для тестов с отрицательными образцами панели составил 100 %.

Табл. 30 Процент согласованности отрицательных результатов для отрицательных образцов панели (между лотами)

Ожидаемая концентрация ДНК ВГВ	Кол-во валидных тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов ^а	95 % ДИ ^б
Отрицательный	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

^а ПСО = (количество отрицательных результатов / общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.

^б С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.

ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ВГВ — вирус гепатита В; Кол-во — количество;

ПСО — процент согласованности отрицательных результатов.

Воспроизводимость

Исследование воспроизводимости проводилось для генотипов А и С в трех лабораториях с использованием одного лота набора реагентов. Два оператора в каждой лаборатории проводили тесты на протяжении 6 дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 31 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, общие СО показателя воспроизводимости и логнормальные КВ по генотипам, а также ожидаемые \log_{10} концентрации ДНК ВГВ для системы cobas® 6800.

Табл. 31 Процентные доли общей дисперсии, общие стандартные отклонения показателя воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации ДНК ВГВ (\log_{10} МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели (воспроизводимость)

-	Концентрация ДНК ВГВ (\log_{10} МЕ/мл)		-	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение ^а		Кол-во тестов ^б	Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО ^в
Генотип										
А	1,48	1,48	107	1 % (4,21)	0 % (0,00)	5 % (7,75)	1 % (3,56)	93 % (34,98)	0,153	36,41
	2,70	2,66	108	34 % (9,53)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	16 % (6,40)	50 % (11,52)	0,070	16,33
	3,70	3,60	108	34 % (7,49)	2 % (1,90)	7 % (3,42)	0 % (0,00)	56 % (9,58)	0,055	12,80
	4,70	4,62	107	13 % (5,40)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	12 % (5,28)	75 % (13,05)	0,065	15,12
	5,70	5,63	107	37 % (7,82)	1 % (1,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	62 % (10,04)	0,055	12,81
	6,70	6,67	106	20 % (5,99)	3 % (2,16)	4 % (2,57)	15 % (5,16)	60 % (10,48)	0,059	13,59
	7,70	7,37	108	3 % (2,70)	2 % (2,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	95 % (15,12)	0,067	15,50
	8,70	8,36	107	12 % (4,32)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (1,53)	86 % (11,46)	0,053	12,36

Генотип	Концентрация ДНК ВГВ (log ₁₀ МЕ/мл)		Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение ^а		Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО ^в	Логнор- мальный КВ (%) ^г
С	1,48	1,48	107	2 % (11,79)	1 % (7,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	97 % (84,30)	0,324	86,20
	2,70	2,67	105	19 % (5,94)	3 % (2,22)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	79 % (12,27)	0,060	13,84
	3,70	3,61	107	14 % (4,49)	0 % (0,00)	7 % (3,15)	0 % (0,00)	78 % (10,48)	0,051	11,84
	4,70	4,62	106	24 % (6,45)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	76 % (11,59)	0,057	13,29
	5,70	5,65	107	18 % (5,96)	0 % (0,00)	3 % (2,29)	0 % (0,00)	80 % (12,68)	0,061	14,22
	6,70	6,65	107	23 % (6,35)	6 % (3,26)	0 % (0,00)	1 % (1,33)	70 % (11,10)	0,057	13,29
	7,70	7,34	106	0 % (0,00)	3 % (2,38)	0 % (0,00)	13 % (5,12)	84 % (13,11)	0,062	14,30
	8,70	8,36	107	4 % (2,24)	0 % (0,00)	16 % (4,35)	10 % (3,46)	70 % (9,09)	0,047	10,91

Примечание. В данной таблице показаны результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. В диапазоне теста находятся результаты от 1,0E+01 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл.

^а С использованием процедуры SAS MIXED.

^б Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

^в С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.

^г Логнормальный КВ (%) = кор. кв. $(10^{[CO^2 \times \ln(10)]} - 1) \times 100$.

КВ (%) — коэффициент вариации в процентах; ВГВ — вирус гепатита В; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; Кол-во — количество; СО — стандартное отклонение; кор. кв. — корень квадратный.

ПСО составил 100 % (106/106, 95 % ДИ: от 96,58 % до 100 %) при тестировании с отрицательным образцом панели в системе cobas® 6800 (см. Табл. 32 ниже).

Табл. 32 Процент согласованности отрицательных результатов при тестировании с отрицательным образцом панели (воспроизводимость) в системе cobas® 6800

Ожидаемая концентрация ДНК ВГВ	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов ^а	95 % ДИ ^б
Отрицательный	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

^а ПСО = (количество отрицательных результатов / общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.

^б С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.

ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ВГВ — вирус гепатита В; Кол-во — количество;

ПСО — процент согласованности отрицательных результатов.

Клиническая значимость

Целью данного исследования была оценка способности теста прогнозировать клинический результат.

Для анализа использовались остаточные образцы, полученные от приблизительно 300 пациентов, которые были рандомизированы для получения терапии энтекавиром и тенофовиром или монотерапии энтекавиром на протяжении 100 недель в ходе фармацевтического клинического испытания. Дополнительно были проанализированы образцы от приблизительно 70 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией и статусом HBeAg (-), которые получали монотерапию тенофовиром в ходе стандартной лечебной практики (Табл. 33).

Табл. 33 Группы лечения

Клиническое исследование	Статус HBeAg	Лечение	Группа лечения
Фармацевтическое клиническое испытание ²¹	HBeAg (+)	Монотерапия энтекавиром	Группа 1
		Энтекавир + тенофовир	Группа 2
	HBeAg (-)	Монотерапия энтекавиром	Группа 3 (включает до 17 пациентов, получавших лечение в ходе стандартной лечебной практики)
		Энтекавир + тенофовир	Группа 4
Лечебная практика	HBeAg (-)	Монотерапия тенофовиром	Группа 5

HBeAg — антиген гепатита В.

Тесты **cobas**® HBV проводились в трех лабораториях. Каждая из них была оснащена системой **cobas**® 6800.

В исследовании было использовано три лота набора реагентов; каждый образец тестировался с помощью одного из лотов набора. Табл. 34 ниже демонстрирует демографические и исходные показатели пациентов, чьи образцы тестировались с использованием системы **cobas**® 6800. В данное исследование были включены пациенты как со статусом HBeAg (+), так и HBeAg (-). Данные для этих групп анализировались отдельно.

Табл. 34 Демографические и исходные показатели пациентов

Характеристики	Статистика
Всего, N	396
Возрастная группа (лет), n (%)	-
< 40	186 (47,0 %)
≥ 40	210 (53,0 %)
Возраст (лет)	-
Среднее значение ± СО	42 ± 15,2
Медиана	42
Диапазон	17–81
Пол, n (%)	-
Мужской	276 (69,7 %)
Женский	120 (30,3 %)

Характеристики	Статистика
Раса, n (%)	-
Монголоидная	204 (51,5 %)
Негроидная/афроамериканцы	14 (3,5 %)
Европеоидная	169 (42,7 %)
Другая	9 (2,3 %)
Генотип, n (%)	-
A	64 (16,2 %)
A и G	1 (0,3 %)
B	62 (15,7 %)
C	74 (18,7 %)
D	105 (26,5 %)
E	4 (1,0 %)
F	10 (2,5 %)
Смешанный	1 (0,3 %)
Неизвестно	75 (18,9 %)
Нормальный исходный уровень АЛТ, n (%)	-
Да	23 (5,8 %)
Нет	361 (91,2 %)
Неизвестно	12 (3,0 %)
Исходный уровень АЛТ (МЕ/л)	-
Среднее значение ± СО	140 ± 169,9
Медиана	96
Диапазон	14–1583
ДНК ВГВ (log₁₀ МЕ/мл) на исходном уровне	-
Среднее значение ± СО	6,6 ± 2,38
Медиана	7,4
Диапазон	-0,0–10,1
Категория ДНК ВГВ, n (%)	-
< 2,0 × 10 ³ МЕ/мл	41 (10,4 %)
От 2,0 × 10 ³ МЕ/мл до 2,0 × 10 ⁴ МЕ/мл	13 (3,3 %)
> 2,0 × 10 ⁴ МЕ/мл	330 (83,3 %)
Неизвестно	12 (3,0 %)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ВГВ — вирус гепатита В; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение.

Прогнозирование ответа на противовирусную терапию

Определения:

- Вирусологический ответ (ВО), через 12 недель — снижение ДНК ВГВ на 2 log₁₀ по сравнению с исходным уровнем
- ВО, через 24 недель — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (-))
- ВО, через 48 недель — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (-))
- ВО, через 96 недель — ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл (конечная точка ВО)
- Конечная точка без ВО — ДНК ВГВ > 50 МЕ/мл на 96 неделе
- Биохимический ответ (БО) — нормализация АЛТ по сравнению с исходным уровнем; для мужчин АЛТ < 30 МЕ/л, для женщин АЛТ < 19 МЕ/л
- Исчезновение HBeAg — изменение статуса HBeAg (+) на HBeAg (-) во время лечения

Прогнозирование вирусологического ответа на 96 неделе

В данном исследовании для оценки способности теста прогнозировать результат терапии (ВО, БО или исчезновение HBeAg) на 96 неделе использовались такие данные, как исходная концентрация ДНК ВГВ, а также ВО на 12, 24 и 48 неделях. ВО₉₆ (ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл) оценивался с использованием результатов одобренного теста для выявления ДНК ВГВ.

Использование теста cobas® HBV для измерения уровня ДНК ВГВ показало высокую корреляцию между исходной концентрацией ДНК ВГВ < 10⁸ МЕ/мл и ВО на 12, 24 и 48 неделях и вероятностью достижения ВО₉₆ для всех групп в данном исследовании (ППЗ от 79,6 % до 100 %) (см. Табл. 35 и Табл. 36 ниже).

Табл. 35 Вероятность получения вирусологического ответа на 96 неделе, если исходный уровень ДНК ВГВ < 10⁸ МЕ/мл (по группам лечения)

-			ППЗ (%)		ОПЗ (%)		СР
Визит во время лечения	Группа лечения	Оцениваемые пациенты	Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)
Исходные значения	Группа 1	103	93,5 (82,5; 97,8)	43 / 46	31,6 (21,0; 44,5)	18 / 57	6,62 (1,81; 24,20)
-	Группа 2	102	96,2 (87,0; 98,9)	50 / 52	4,0 (1,1; 13,5)	2 / 50	1,04 (0,14; 7,69)
-	Группа 3	49	100,0 (92,1; 100,0)	45 / 45	25,0 (4,6; 69,9)	1 / 4	30,00 (0,83; 1087,42)
-	Группа 4	48	97,9 (88,9; 99,6)	46 / 47	100,0 (20,7; 100,0)	1 / 1	92,00 (1,81; 4686,43)
-	Группа 5	30	90,0 (74,4; 96,5)	27 / 30	НД	0	9,00 (0,15; 541,69)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП / (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения ВО₉₆ при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО / (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия ВО₉₆ при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) / (ЛП × ЛО).

95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.

Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.

ВО, 96 неделя — ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл (конечная точка ВО) по результатам теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, версия 2.

Исходная концентрация ДНК ВГВ < 1Е8 МЕ/мл по результатам детекции в системе cobas® 6800.

Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).

Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).

Группа 3: монотерапия энтекавиром (HBeAg (-)).

Группа 4: энтекавир + тенофовир (HBeAg (-)).

Группа 5: монотерапия тенофовиром (HBeAg (-)).

ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; HBeAg — антиген гепатита В; ВГВ — вирус гепатита В; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО); ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; ВО96 — вирусологический ответ на 96 неделе.

Табл. 36 Вероятность получения вирусологического ответа на 96 неделе при наличии вирусологического ответа на указанном визите (по группам лечения)

Визит во время лечения	Группа лечения	Пациенты, соответствующие критериям участия	ППЗ (%)		ОПЗ (%)		СР
			Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)
Неделя 12	Группа 1	103	79,6 (70,8; 86,3)	82 / 103	НД	0	3,90 (0,08; 202,63)
-	Группа 2	100	97,0 (91,5; 99,0)	97 / 100	НД	0	32,33 (0,54; 1921,79)
-	Группа 3	48	97,8 (88,7; 99,6)	45 / 46	0,0 (0,0; 65,8)	0 / 2	11,25 (0,28; 445,33)
-	Группа 4	48	95,8 (86,0; 98,8)	46 / 48	НД	0	23,00 (0,36; 1485,21)
-	Группа 5	21	85,7 (48,7; 97,4)	6 / 7	7,1 (1,3; 31,5)	1 / 14	0,46 (0,02; 8,69)
Неделя 24	Группа 1	103	96,1 (89,2; 98,7)	74 / 77	69,2 (50,0; 83,5)	18 / 26	55,50 (13,37; 230,39)
-	Группа 2	102	96,7 (90,8; 98,9)	89 / 92	10,0 (1,8; 40,4)	1 / 10	3,30 (0,31; 35,08)
-	Группа 3	47	100,0 (89,8; 100,0)	34 / 34	7,7 (1,4; 33,3)	1 / 13	5,67 (0,18; 179,94)
-	Группа 4	49	97,7 (87,9; 99,6)	42 / 43	16,7 (3,0; 56,4)	1 / 6	8,40 (0,45; 156,19)
-	Группа 5	20	94,1 (73,0; 99,0)	16 / 17	33,3 (6,1; 79,2)	1 / 3	8,00 (0,35; 184,38)
Неделя 48	Группа 1	101	89,9 (81,9; 94,6)	80 / 89	91,7 (64,6; 98,5)	11 / 12	97,78 (11,28; 847,86)
-	Группа 2	97	95,9 (89,9; 98,4)	93 / 97	НД	0	23,25 (0,41; 1328,83)
-	Группа 3	46	100,0 (91,6; 100,0)	42 / 42	25,0 (4,6; 69,9)	1 / 4	28,00 (0,77; 1015,78)
-	Группа 4	48	97,8 (88,4; 99,6)	44 / 45	33,3 (6,1; 79,2)	1 / 3	22,00 (0,98; 494,79)
-	Группа 5	28	92,3 (75,9; 97,9)	24 / 26	50,0 (9,5; 90,5)	1 / 2	12,00 (0,53; 273,05)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП / (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения ВО96 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО / (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия ВО96 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) / (ЛП × ЛО).

95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.

Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.

ВО96 считается достигнутым, если на 96 неделе у пациента выявляется уровень ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл согласно тесту COBAS® TaqMan® HBV Test For Use with the High Pure System.

ВО, 12 неделя — снижение ДНК ВГВ > 2 log₁₀ от исходного уровня; ВО, 24 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (-)); ВО, 48 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (-)).

Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).

Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).

Группа 3: монотерапия энтекавиром (HBeAg (-)).

Группа 4: энтекавир + тенофовир (HBeAg (-)).

Группа 5: монотерапия тенофовиром (HBeAg (-)).

ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный;

HBeAg — антиген гепатита В; ВГВ — вирус гепатита В; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО);

ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; ВО96 — вирусологический ответ на 96 неделе.

Прогнозирование биохимического ответа на 96 неделе

Вероятность получения биохимического ответа на 96 неделе при наличии ВО в ходе лечения на неделях 12, 24 или 48 представлена в Табл. 37.

Значения ВО на 12, 24 или 48 неделях в качестве предиктора БО96 варьировались в зависимости от недели ВО и группы лечения.

Табл. 37 Вероятность биохимического ответа на 96 неделе при наличии вирусологического ответа на указанном визите (по группам лечения)

Визит во время лечения	Группа лечения	Пациенты, соответствующие критериям участия	ППЗ (%)		ОПЗ (%)		СР
			Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)
Неделя 12	Группа 1	101	62,4 (52,6; 71,2)	63 / 101	НД	0	1,66 (0,03; 85,30)
-	Группа 2	100	43,0 (33,7; 52,8)	43 / 100	НД	0	0,75 (0,01; 38,79)
-	Группа 3	49	50,0 (36,1; 63,9)	23 / 46	66,7 (20,8; 93,9)	2 / 3	2,00 (0,17; 23,62)
-	Группа 4	49	32,7 (21,2; 46,6)	16 / 49	НД	0	0,48 (0,01; 25,57)
-	Группа 5	21	40,0 (16,8; 68,7)	4 / 10	90,9 (62,3; 98,4)	10 / 11	6,67 (0,60; 74,51)
Неделя 24	Группа 1	102	66,2 (55,1; 75,8)	51 / 77	60,0 (40,7; 76,6)	15 / 25	2,94 (1,16; 7,45)
-	Группа 2	103	44,6 (34,8; 54,7)	41 / 92	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	3,62 (0,74; 17,68)
-	Группа 3	51	47,2 (32,0; 63,0)	17 / 36	33,3 (15,2; 58,3)	5 / 15	0,45 (0,13; 1,57)
-	Группа 4	50	38,6 (25,7; 53,4)	17 / 44	100,0 (61,0; 100,0)	6 / 6	7,56 (0,40; 144,09)
-	Группа 5	24	42,1 (23,1; 63,7)	8 / 19	80,0 (37,6; 96,4)	4 / 5	2,91 (0,27; 31,22)

Неделя 48	Группа 1	100	65,2 (54,8; 74,3)	58 / 89	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	8,42 (1,71; 41,41)
-	Группа 2	97	43,3 (33,9; 53,2)	42 / 97	НД	0	0,76 (0,01; 39,29)
-	Группа 3	49	52,3 (37,9; 66,2)	23 / 44	40,0 (11,8; 76,9)	2 / 5	0,73 (0,11; 4,81)
-	Группа 4	49	37,0 (24,5; 51,4)	17 / 46	100,0 (43,9; 100,0)	3 / 3	3,52 (0,17; 74,51)
-	Группа 5	28	33,3 (18,0; 53,3)	8 / 24	75,0 (30,1; 95,4)	3 / 4	1,50 (0,13; 16,82)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП / (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения БО96 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО / (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия БО96 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) / (ЛП × ЛО).

95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.

Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.

Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).

Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).

Группа 3: монотерапия энтекавиром (HBeAg (-)).

Группа 4: энтекавир + тенофовир (HBeAg (-)).

Группа 5: монотерапия тенофовиром (HBeAg (-)).

Биохимический ответ для пациентов с исходным повышенным уровнем АЛТ определяется как нормализация уровня АЛТ (для мужчин АЛТ < 30 МЕ/л, для женщин АЛТ < 19 МЕ/л) на 96 неделе по сравнению с исходным уровнем.

ВО, 12 неделя — снижение ДНК ВГВ > 2 log₁₀ по сравнению с исходным уровнем. ВО, 24 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (-)). ВО, 48 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (-)).

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; HBeAg — антиген гепатита В; ВГВ — вирус гепатита В; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО); ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ;

БО96 — биохимический ответ на 96 неделе.

Прогнозирование исчезновения HBeAg

Оценка исчезновения HBeAg возможна только для пациентов с исходным статусом HBeAg (+).

Отсутствие ВО на 24 неделе тесно коррелировало с сохранением HBeAg (ОПЗ ≥ 80,0 % для групп 1 и 2),

а отсутствие ВО на 48 неделе коррелировало с сохранением антигена у пациентов группы 1 (ОПЗ = 100 %)

(см. Табл. 38). Так как все пациенты, получавшие комбинированную терапию (группа 2), достигли ВО к 48 неделе, расчет ОПЗ для данной группы на момент анализа не был доступен.

Табл. 38 Вероятность исчезновения у пациентов HBeAg на 96 неделе при наличии вирусологического ответа на указанном визите (по группам лечения)

-			ППЗ (%)		ОПЗ (%)		СР
Визит во время лечения	Группа лечения	Пациенты, соответствующие критериям участия	Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)	n / N	Оценка (95 % ДИ)
Неделя 12	Группа 1	102	46,1 (36,7; 55,7)	47 / 102	НД	0	0,85 (0,02; 43,91)
-	Группа 2	101	41,6 (32,5; 51,3)	42 / 101	НД	0	0,71 (0,01; 36,60)
Неделя 24	Группа 1	103	52,6 (41,6; 63,3)	41 / 78	80,0 (60,9; 91,1)	20 / 25	4,43 (1,51; 13,00)
-	Группа 2	104	44,1 (34,4; 54,2)	41 / 93	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	3,55 (0,73; 17,33)
Неделя 48	Группа 1	101	51,1 (41,0; 61,2)	46 / 90	100,0 (74,1; 100,0)	11 / 11	23,00 (1,31; 403,28)
-	Группа 2	98	40,8 (31,6; 50,7)	40 / 98	НД	0	0,69 (0,01; 35,48)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП / (ИП + ЛП) и означает вероятность исчезновения HBeAg на 96 неделе при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО / (ЛО + ИО) и означает вероятность сохранения HBeAg на 96 неделе при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) / (ЛП × ЛО).

95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.

Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.

Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).

Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).

Исчезновение HBeAg считается достигнутым, если исчезновение HBeAg произошло во время терапии.

ВО, 12 неделя — снижение ДНК ВГВ > 2 log₁₀ от исходного уровня; ВО, 24 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)); ВО, 48 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)).

ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный;

HBeAg — антиген гепатита В; ВГВ — вирус гепатита В; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО);

ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; БО96 — биохимический ответ на 96 неделе.

Результаты показывают, что тест **cobas**® HBV является эффективным средством мониторинга вирусной нагрузки у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией в начале и на протяжении антивирусной терапии. Исследование показывает, что концентрация ДНК ВГВ на исходном уровне, снижение концентрации ДНК ВГВ к 12 неделе или концентрация ДНК ВГВ ниже указанных пороговых значений на 24 или 48 неделе лечения означают ответ на терапию. В исследовании были выявлены пациенты, достигшие вирусологического ответа, биохимического ответа, а также пациенты, у которых на 96 неделе лечения HBeAg не обнаруживался.

Заключение

Тест **cobas**® HBV позволяет количественно определить уровень ДНК ВГВ для мониторинга и прогнозирования ответа на противовирусную терапию. Результаты исследования показывают, что данный тест обладает клинической значимостью, так как позволяет фиксировать ранний ответ на терапию у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией.

Дополнительная информация

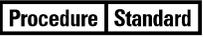
Основные характеристики теста

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

Условные обозначения

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

Табл. 39 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 QS на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) QS 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 врачом 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 (QS) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий QS 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. 40 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., 2025.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Литература

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:S158-68. PMID: 15602165.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-20. PMID: 18802412.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1824-33. PMID: 18479498.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1486-500. PMID: 18832247.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:100-7. PMID: 19207972.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-52. PMID: 18096267.
7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652-6. PMID: 18350595.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:553-62. PMID: 19072403.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135:1192-9. PMID: 18722377.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1337-46. PMID: 19242792.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009;150:104-10. PMID: 19124811.
12. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y).* 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
13. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
14. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology.* 2008;134:405-15. PMID: 18242209.

16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63-71. PMID: 11339072.
17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.
21. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2012;143:619-28.e1. PMID: 22643350.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 3.1 12/2024	<p>Добавлена информация о системном программном обеспечении версии 2.0 для систем cobas® 6800/8800.</p> <p>В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представителем Roche.</p>
Doc Rev. 4.0 03/2025	<p>Текст документа приведен в соответствие с регламентом IVDR, включая информацию об использовании импортеров в ЕС и кратком отчете по безопасности и эффективности.</p> <p>Удален символ «Rx Only» на первой странице.</p> <p>Обновлена информация о безопасности наборов контролей HxV.</p> <p>Обновлена страница символов.</p> <p>Добавлены сведения, относящиеся к системе cobas® 5800.</p> <p>Исправлены типографические ошибки в Табл. 25 и в Табл. 26.</p> <p>Добавлена информация о назначении набора контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit.</p> <p>Обновлено фирменное оформление cobas®.</p> <p>Добавлена информация о системном программном обеспечении версии 2.0 для систем cobas® 6800/8800.</p> <p>Удалены номера P/N расходных материалов, дается ссылка на подробную информацию о расходных материалах в Поддержке пользователя системы cobas® 5800 и систем cobas® 6800/8800.</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>