



Rx Only

cobas[®] HCV

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

Для диагностики in vitro

cobas[®] HCV

P/N: 09040765190

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control KiT

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Содержание

Назначение	4
Описание теста	4
Реагенты и материалы	6
Реагенты и контроли теста cobas® HCV	6
Реагенты cobas omni для пробоподготовки.....	9
Хранение реагентов и правила работы с ними	10
Необходимые дополнительные материалы.....	11
Необходимое оборудование и программное обеспечение	11
Меры предосторожности и правила работы.....	12
Меры предосторожности	12
Обращение с реагентами	12
Надлежащая лабораторная практика.....	13
Сбор, транспортировка и хранение образцов	13
Образцы	13
Инструкция по работе с набором	15
Рекомендации по процедуре.....	15
Постановка теста cobas® HCV	15
Результаты	16
Контроль качества и валидности результатов	16
Интерпретация результатов.....	17
Ограничения процедуры.....	17
Доклинические испытания теста.....	18
Основные характеристики набора	18
Предел обнаружения (LoD)	18
Линейный диапазон.....	20
Внутрилабораторная воспроизводимость	23
Верификация генотипов.....	25
Специфичность	27
Аналитическая специфичность	27
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества	28

Корреляция методов	30
Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови	31
Системные ошибки	31
Перекрестная контаминация	31
Клинические испытания теста	32
Воспроизводимость и вариабельность между лотами	32
Вариабельность между лотами	32
Воспроизводимость	34
Сравнительное исследование систем cobas® 6800 и cobas® 8800 — воспроизводимость и вариабельность между лотами	36
Клиническая значимость	36
Прогнозирование ответа на противовирусную терапию	38
Сравнительное исследование систем cobas® 6800 и cobas® 8800 — клиническая значимость	40
Диагностическая значимость	41
Перекрестная реактивность у пациентов с заболеваниями печени, не связанными с ВГС	43
Сравнительное исследование диагностической эффективности систем cobas® 6800 и cobas® 8800	45
Заключение	45
Дополнительная информация	46
Основные характеристики теста	46
Условные обозначения	47
Техническая поддержка	49
Производитель и распространители	49
Товарные знаки и патенты	49
Авторское право	49
Литература	50
Редакция документа	52

Назначение

Тест **cobas® HCV** является тестом *in vitro*, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для выявления и количественного анализа РНК вируса гепатита С (ВГС) генотипов с 1 по 6 в образцах человеческой плазмы с ЭДТА или сыворотки крови, полученных от инфицированных ВГС лиц.

cobas® HCV предназначен для диагностики ВГС-инфекции у следующих групп: лица с наличием антител к ВГС и признаков заболевания печени, лица с подозрением на активную инфекцию и наличием антител к ВГС, а также лица с риском инфицирования ВГС и наличием антител к ВГС. Выявление РНК ВГС указывает на репликацию вируса и, следовательно, служит признаком активной инфекции.

Данный тест предназначен для ведения пациентов с хронической ВГС-инфекцией и должен применяться в сочетании с прочими клиническими и лабораторными маркерами инфекции. Тест может использоваться для прогнозирования вероятности раннего устойчивого вирусологического ответа (УВО) во время курса противовирусной терапии и для оценки вирусологического ответа на противовирусное лечение (управляемая ответом терапия) в соответствии с изменениями уровня РНК ВГС в сыворотке или плазме с ЭДТА. Результаты данного теста необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

Описание теста

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) считается основным этиологическим агентом в 90–95 % случаев посттрансфузионного гепатита^{1–4}. Геном ВГС представлен одноцепочечной позитивной цепью вирусной РНК длиной примерно 9500 нуклеотидов, кодирующей 3000 аминокислот. Являясь гемоконтактным вирусом, ВГС может передаваться с кровью и ее компонентами. Широкое внедрение скрининга донорской крови на ВГС привело к значительному снижению риска посттрансфузионного гепатита. Чаще всего инфицирование ВГС связано с внутривенным употреблением наркотиков, в меньшей степени — с другими чрескожными манипуляциями⁴.

Количественное определение уровня РНК ВГС для оценки исходной вирусной нагрузки и мониторинга во время терапии является важнейшим методом оценки эффективности противовирусного ответа на комбинированную терапию пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (пегИФН/РБВ)^{5–9}. В руководствах по ведению и лечению ВГС^{10, 11} рекомендуется проводить количественный анализ уровня РНК ВГС до начала противовирусной терапии, в определенные временные интервалы во время терапии (управляемая ответом терапия) и через 12 недель или позже после окончания терапии.

Отсутствие выявления РНК ВГС в чувствительном тесте через 12 недель после терапии является целью терапии и свидетельствует о достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО)¹⁰.

Определение вирусной кинетики во время терапии используется для персонализации продолжительности лечения с применением новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) — ингибиторов вирусной протеазы телупревира и боцепревира^{12–15}.

Обоснование необходимости тестирования ВГС

Учитывая высокий темп разработки и обширный спектр перспективных лекарственных препаратов для лечения ВГС-инфекции, мониторинг вирусной нагрузки остается основным лабораторным тестом для подтверждения достижения УВО в результате терапии с применением ПППД, таких как ингибиторы протеазы второго поколения, нуклеозидные ингибиторы полимеразы ВГС и препараты с другими механизмами противовирусного действия^{16–19}.

Таким образом, тест **cobas® HCV** для применения в системах **cobas® 6800/8800** является количественным методом определения РНК ВГС и мониторинга вирусной кинетики, предназначенным для использования как в лабораториях, участвующих в клинических исследованиях, так и в лабораториях, проводящих рутинное обследование пациентов с ВГС.

09198873001-01RU

Doc Rev. 1.0

Принципы теста

cobas® HCV — это количественный тест, проводимый в системах **cobas® 6800** и **cobas® 8800**. **cobas® HCV** позволяет осуществлять детекцию и количественное определение РНК ВГС в образцах плазмы с ЭДТА или сыворотке крови от инфицированных пациентов. Два зонда применяются для детекции и количественного определения, но не дифференциации генотипов 1–6. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта — фрагмента не относящейся к геному ВГС защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS), вносимого в каждый образец во время пробоподготовки. RNA-QS также работает 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 международного стандарта ВОЗ для ВГС. Каждый лот набора для амплификации/детекции калибруется относительно международного стандарта ВОЗ для ВГС.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas® HCV** основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Системы **cobas® 6800/8800** состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе **cobas® 6800/8800**, которая выдает результаты всех тестов как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «РНК ВГС выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты образцов, взятых у пациентов, внешних контролей и вносимых в образцы молекул защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-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 отмывки от реагентов, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре.

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из клинического образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВГС. Избирательная амплификация RNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВГС. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и ПЦР-амплификации. Последовательности-мишени и последовательности RNA-QS амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон) ^{20–22}. 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 °C.

Мастермикс теста **cobas® HCV** содержит два зонда для детекции последовательностей ВГС и один зонд для детекции RNA-QS. Каждый зонд мечен мишень-специфичным флуоресцентным репортерным красителем, что позволяет проводить одновременную детекцию мишени ВГС и RNA-QS по двум разным целевым каналам ^{23, 24}. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется красителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей вирусной мишени и RNA-QS.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HCV

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

Табл. 1 cobas® HCV

cobas® HCV		
Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 192 теста (P/N 09040765190)		
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 192 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза EUN210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: Может вызывать аллергическую реакцию. Содержит: субтилизин, 9014-01-1	22,3 мл
Количественный стандарт РНК (RNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящаяся к ВГС защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля, содержащая специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (ЕВ)	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
ВГС мастермикс реагент 2 (HCV 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 ВГС, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВГС и количественного стандарта ВГС, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,1 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,1 % 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 температуре 2–8 °C (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 HBe; 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)	  ВНИМАНИЕ H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. 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-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).
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 HBe; 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)	  ВНИМАНИЕ H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

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

cobas® NHP Negative Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09051554190)			
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  ВНИМАНИЕ H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas omni для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при температуре 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 температуре 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	  ОПАСНО H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. 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 средства для защиты глаз/лица. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/под душем. 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
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при температуре 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор cobas® HCV. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Хранение реагентов и правила работы с ними

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

Когда реагенты не загружены в системы **cobas**® 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 ® HCV	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

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

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

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas ® HCV	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas ® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо ^a	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas ® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо ^a	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

^a Реагенты для однократного применения.

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

Необходимые дополнительные материалы

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

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов cobas omni	05534917001
Планшет для амплификации cobas omni	05534941001
Наконечники cobas omni	05534925001
Контейнер для жидких отходов cobas omni	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или	07435967001 и 07094361001 или
Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	08030073001 и 08387281001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

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

Табл. 8 Приборы

Оборудование	P/N
Система cobas® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система cobas® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система cobas® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001

Дополнительную информацию см. в поддержке пользователя и/или руководстве пользователя систем **cobas®** 6800/8800.

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

Меры предосторожности и правила работы

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® HCV не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ВГС в крови и ее продуктах.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4^{25, 26}. Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом cobas® HCV и 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 в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) 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 человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, HBsAg и антителам к HBc. Тестирование нормальной человеческой плазмы методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1 (групп М и О), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ.

Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.

- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- Не используйте образцы объемом 200 мкл, если ожидается, что вирусная нагрузка составит < 100 МЕ/мл.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

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 наборов **cobas®** HCV, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилуэнт для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов залейте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте с любыми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas®** HCV и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизированной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разливе материала в приборе **cobas®** 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и/или руководстве пользователя 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 °C) до полного оттаивания, затем быстро перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 секунд) и осадите в центрифуге весь объем образца на дно пробирки.

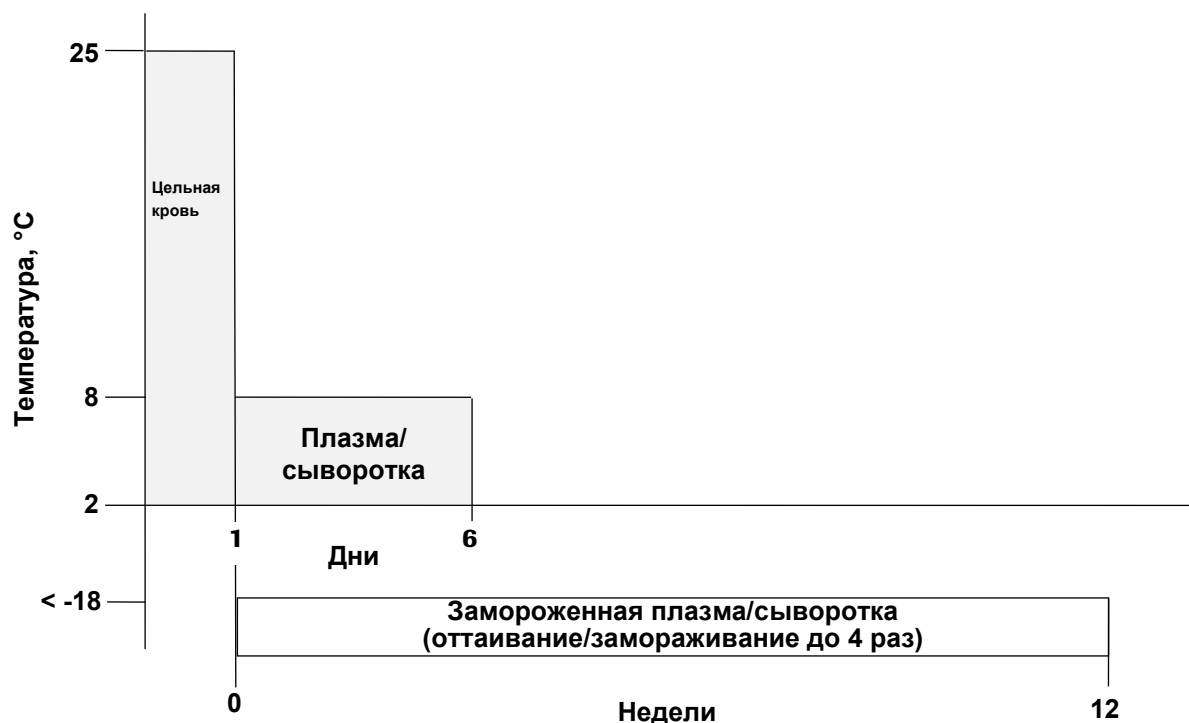
Образцы

Кровь должна быть собрана в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок.

- 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 °C до 25 °C. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.
- После отделения плазмы с ЭДТА или сыворотки образцы могут храниться во вторичных пробирках до 6 дней при температуре от 2 до 8 °C или до 12 недель при температуре ≤ –18 °C. Для более длительного хранения рекомендуется температура ≤ –60 °C.

- Образцы плазмы/сыворотки стабильны до четырех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ -18 °C.
- Необходимо обеспечить достаточный объем образцов цельной крови, позволяющий получить оптимальный для обработки объем плазмы с ЭДТА или сыворотки, который составляет 500 мкл (минимально необходимый объем образца составляет 650 мкл), если это возможно.
- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

Рис. 1 Условия хранения образцов



Инструкция по работе с набором

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas® HCV**, набор контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, набор отрицательных контролей **cobas® NHP Negative Control Kit** и реагенты **cobas omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и/или руководстве пользователя систем **cobas® 6800/8800**.

Постановка теста cobas® HCV

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

- **Примечание.** Не используйте обрабатываемый объем 200 мкл, если ожидается, что вирусная нагрузка составит ≤ 100 МЕ/мл. Необходимо обеспечить достаточный объем образцов крови, чтобы получить оптимальный для обработки объем плазмы с ЭДТА или сыворотки, который составляет 500 мкл (минимально необходимый объем образца составляет 650 мкл).

Рис. 2 Процедура теста **cobas® HCV**

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Назначить тесты
2	Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты для обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить планшеты для амплификации • Пополнить дилуэнт для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузить образцы в систему • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Убедиться, 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	Обзор и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты контролей • Опустошить секцию с планшетами для амплификации • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Результаты

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

Контроль качества и валидности результатов

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

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

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 9 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
(-) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
HxV L(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или 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.

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

HxV L(+)C соответствует низкотитражному положительному контролю **cobas**® HBV/HCV/HIV-1, а HxV H(+)C соответствует высокотитражному положительному контролю **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 в программе **cobas**® 6800/8800.

Интерпретация результатов

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

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

Табл. 10 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	РНК ВГС не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВГС не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГС выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 15 МЕ/мл (500 мкл) Минимальная концентрация = 40 МЕ/мл (200 мкл)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВГС выявлена».
> Titer Max ^a	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГС выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E+08 МЕ/мл (500 мкл и 200 мкл)

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

Ограничения процедуры

- Тест **cobas**® HCV валидирован только для работы с набором контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit, реагентом **cobas**® **omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas**® **omni** Lysis Reagent, дилуентом для образцов **cobas**® **omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas**® **omni** Wash Reagent в системах **cobas**® 6800/8800.
- 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 РНК ВГС 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**® HCV, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к заниженной оценке вирусной концентрации или неспособности обнаружить вирус.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест **cobas**® HCV не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГС в крови или ее продуктах.

Доклинические испытания теста

Основные характеристики набора

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения для теста **cobas® HCV** определяли методом анализа разведений Международного стандарта ВОЗ для РНК вируса гепатита С для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (4-й Международный стандарт ВОЗ) генотипа 1a, полученного от Американского национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC), в ВГС-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для образцов объемом 500 мкл и 200 мкл. Для обработки в системах **cobas® 6800/8800** минимально необходимый объем образца составил 650 мкл и 350 мкл соответственно. Панели из шести концентраций с негативным образцом тестировали для объема образцов 500 мкл и из семи концентраций — для объема образцов 200 мкл с использованием трех лотов наборов реагентов теста **cobas® HCV** в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови для обоих объемов образцов приведены в Табл. 11 до Табл. 14 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas® HCV** выявляет РНК ВГС в концентрации 8,46 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 7,50–9,79 МЕ/мл в образцах плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл и в концентрации 9,61 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 8,70–10,95 МЕ/мл в образцах сыворотки объемом 500 мкл. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas® HCV** выявляет РНК ВГС в концентрации 24,93 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 22,51–28,35 МЕ/мл в образцах плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл и в концентрации 33,25 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 29,94–37,94 МЕ/мл в образцах сыворотки объемом 200 мкл. Различие между показателями для плазмы с ЭДТА и сыворотки при использовании объема образцов как 500 мкл, так и 200 мкл не было статистически значимым.

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

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1 *	0,53
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	8,46 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 7,50–9,79 МЕ/мл		

* Негативность образцов была подтверждена альтернативными методами анализа.

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

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	9,61 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 8,70–10,95 МЕ/мл		

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

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1 *	0,53
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	24,93 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 22,51–28,35 МЕ/мл		

* Негативность образцов была подтверждена альтернативными методами анализа.

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

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	33,25 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 29,94–37,94 МЕ/мл		

Линейный диапазон

Линейность теста **cobas® HCV** определяли методом тестирования серии разведений, которая включала 16 образцов панели, перекрывающих предполагаемый диапазон для преобладающего генотипа (генотип 1). Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации защищенной РНК (Armored RNA, arRNA), образцы панели с меньшим титром готовили из клинических образцов (КО). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрытие величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas® HCV** составляет от LLoQ (нижний предел количественного определения; 15 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и 40 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (верхний предел количественного определения; $1,00 \times 10^8$ МЕ/мл для образцов обоих объемов). Линейная панель была подготовлена для диапазона от одной концентрации ниже LLoQ (например, 7,5 МЕ/мл) до одной концентрации выше ULoQ (например, $2,0 \times 10^8$ 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 РНК ВГС.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл тест **cobas® HCV** является линейным в диапазоне от 15 МЕ/мл до $1,00 \times 10^8$ МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем $\pm 0,24 \log_{10}$. 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® HCV** является линейным в диапазоне от 40 МЕ/мл до $1,00 \times 10^8$ МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем $\pm 0,24 \log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет $\pm 0,24 \log_{10}$ для плазмы и $\pm 0,27 \log_{10}$ для сыворотки.

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

Рис. 3 Линейность при тестировании образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

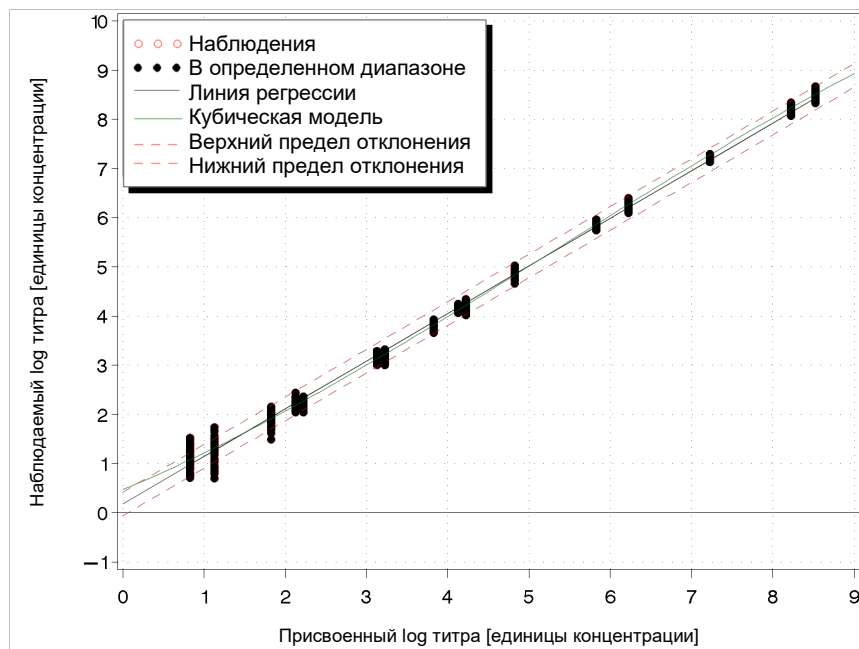


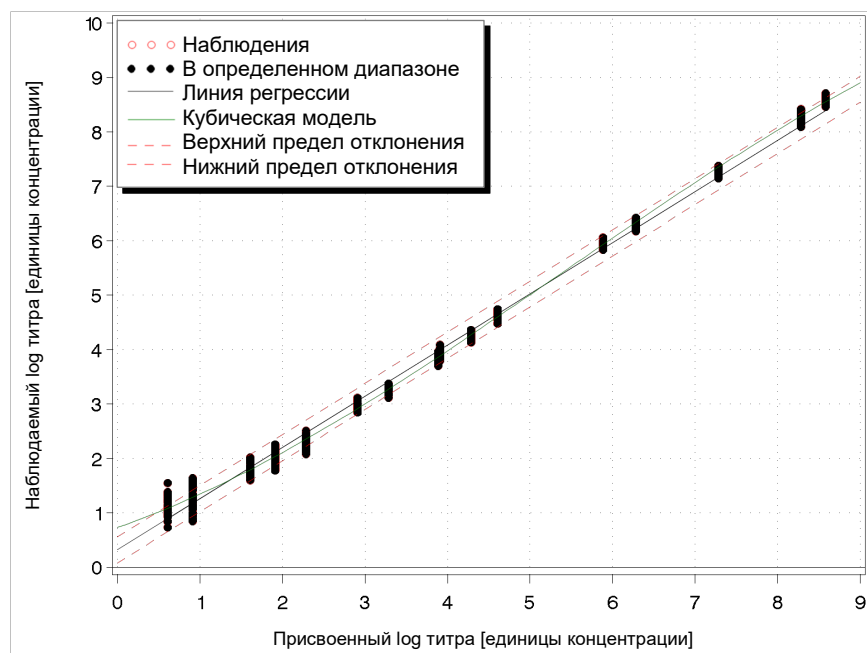
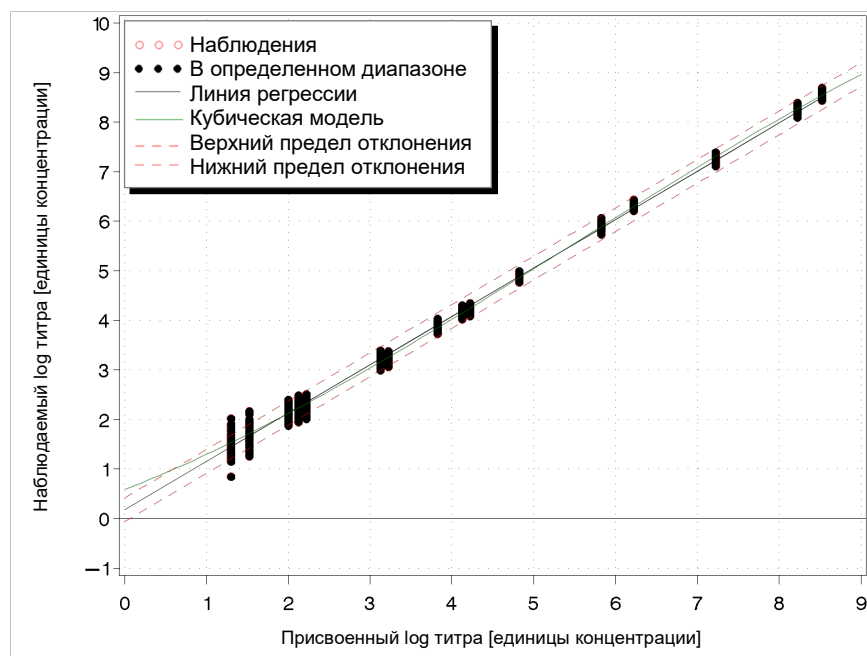
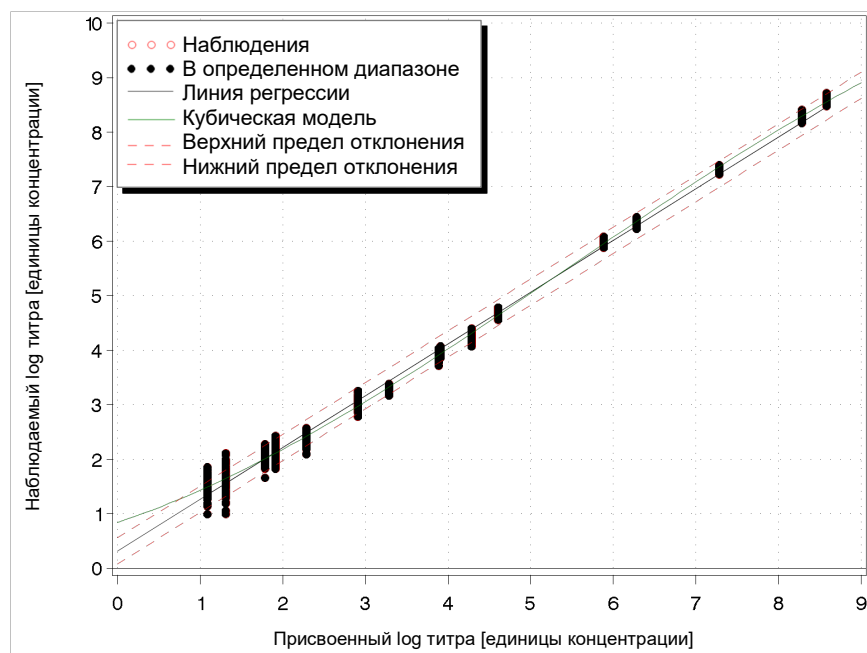
Рис. 4 Линейность при тестировании образцов сыворотки крови (500 мкл)**Рис. 5** Линейность при тестировании образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Рис. 6 Линейность при тестировании образцов сыворотки крови (200 мкл)

Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas® HCV** определяли методом анализа серии разведений клинических образцов (КО), содержащих ВГС (генотип 1), или синтетической защищенной РНК ВГС (Armored RNA) в ВГС-негативной плазме с ЭДТА или сыворотке крови. Тринадцать концентраций тестировали в плазме и 12 концентраций — в сыворотке крови в двух повторах для каждой концентрации в двух постановках в течение 12 дней, в общей сложности до 48 повторов для каждой концентрации. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas® HCV** в полностью автоматизированных системах **cobas® 6800/8800**. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Исследование проводилось с тремя лотами реагентов для теста **cobas® HCV**. Полученные результаты приведены в Табл. 15 до Табл. 18.

Тест **cobas® HCV** продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов реагентов, тестируемых в диапазоне концентраций от 1,00E+01 МЕ/мл до 1,0E+07 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и от 2,50E+01 МЕ/мл до 1,0E+07 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл.

Табл. 15 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas® HCV** (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+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	КО	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	КО	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	КО	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	КО	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	КО	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	КО	0,26	0,21	0,13	0,21

* 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. 16 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HCV (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+07	1,92E+07	arRNA	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	KO	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	KO	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	KO	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	KO	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	KO	0,09	0,14	0,18	0,14

* 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. 17 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HCV (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+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	KO	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	KO	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	KO	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	KO	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	KO	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	KO	0,19	0,20	0,22	0,21

* 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. 18 Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HCV (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
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	KO	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	KO	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	KO	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	KO	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	KO	0,11	0,16	0,12	0,13

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

Верификация генотипов

Способность теста cobas® HCV выявлять генотипы ВГС определяли следующим образом.

- Определение предела обнаружения для генотипов с 1b по 6 проводилось для образцов объемом 500 мкл.
- Верификация предела обнаружения для генотипов с 1b по 6 проводилось для образцов объемом 200 мкл.
- Верификация линейности для генотипов с 2 по 6.

Предел обнаружения для генотипов с 1b по 6

Предел обнаружения теста cobas® HCV для генотипов с 1b по 6 определяли методом анализа серии разведений для каждого генотипа в ВГС-негативных человеческих образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови по протоколам постановки для объема 500 мкл. Панели из шести концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов cobas® HCV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл приведены в Табл. 19 и Табл. 20 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест cobas® HCV выявляет все генотипы ВГС с пределом обнаружения (LoD), аналогичным генотипу 1a вируса ВГС.

Табл. 19 Предел обнаружения для генотипов РНК ВГС в плазме с ЭДТА (500 мкл)

Генотип	LoD по Probit при частоте выявления 95 %	95 %-ый доверительный интервал
Генотип 1b	11,32 МЕ/мл	9,72–14,52 МЕ/мл
Генотип 2	9,10 МЕ/мл	7,83–11,80 МЕ/мл
Генотип 3	8,68 МЕ/мл	7,30–11,51 МЕ/мл
Генотип 4	12,78 МЕ/мл	10,69–17,20 МЕ/мл
Генотип 5	11,63 МЕ/мл	9,66–15,98 МЕ/мл
Генотип 6	12,58 МЕ/мл	9,78–20,10 МЕ/мл

Табл. 20 Предел обнаружения для генотипов РНК ВГС в сыворотке крови (500 мкл)

Генотип	LoD по Probit при частоте выявления 95 %	95 %-ый доверительный интервал
Генотип 1b	15,24 МЕ/мл	12,40–21,58 МЕ/мл
Генотип 2	12,51 МЕ/мл	10,25–17,63 МЕ/мл
Генотип 3	7,21 МЕ/мл	6,10–9,50 МЕ/мл
Генотип 4	11,62 МЕ/мл	9,92–15,02 МЕ/мл
Генотип 5	13,06 МЕ/мл	10,64–18,68 МЕ/мл
Генотип 6	11,15 МЕ/мл	9,54–14,40 МЕ/мл

Верификация предела обнаружения для генотипов с 1b по 6

Клинические образцы, содержащие РНК ВГС шести разных генотипов (1b, 2, 3, 4, 5, 6), 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® HCV**. Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл приведены в Табл. 21 и Табл. 22. Полученные результаты подтвердили способность теста **cobas® HCV** выявлять РНК ВГС шести разных генотипов в концентрации 33 МЕ/мл с частотой выявления $\geq 90,5$ % с верхним односторонним 95%-м доверительным интервалом $\geq 95,8$ %.

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

Генотип	17,5 МЕ/мл			33 МЕ/мл			50 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 *)
1b	63	50	79,4	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	51	81,0	63	62	98,4	63	62	98,4
3	63	56	89,0	63	58	92,1	63	63	100,0
4	63	54	85,7	63	57	90,5	63	63	100,0
5	63	57	90,5	63	61	96,8	63	63	100,0
6	63	47	74,6	63	57	90,5	63	62	98,4

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Табл. 22 Верификация предела обнаружения для генотипов РНК ВГС в сыворотке крови (200 мкл)

Генотип	17,5 МЕ/мл			33 МЕ/мл			50 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 *)
1b	63	52	82,5	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	46	73,0	63	62	98,4	63	59	93,7
3	63	58	92,1	63	63	100,0	63	63	100,0
4	63	49	77,8	63	59	93,7	63	63	100,0
5	63	46	73,0	63	59	93,7	63	62	98,4
6	63	44	69,8	63	61	96,8	63	61	96,8

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Линейность для генотипов с 2 по 6

Серия разведений, которая использовалась для верификации линейности теста **cobas® HCV** для разных генотипов, состояла из девяти образцов, перекрывающих весь ожидаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации синтетической защищенной РНК (Armored RNA, arRNA), образцы панели с меньшим титром готовили путем разведения высокотитражных клинических образцов (КО). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Линейный диапазон теста **cobas® HCV** составлял от LLoQ (15 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл, 40 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ ($1,00E+08$ МЕ/мл для обоих объемов) и содержал как минимум одно клинически важное значение. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas® HCV**; каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 15 повторах.

Линейность в линейном диапазоне теста **cobas® HCV** была подтверждена для всех пяти генотипов (2, 3, 4, 5 и 6). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало $0,24 \log_{10}$.

Специфичность

Специфичность теста **cobas® HCV** определяли методом тестирования ВГС-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® HCV**. Все образцы оказались отрицательными по РНК ВГС. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas® HCV** составила 100 % (доверительный интервал 95 %: $\geq 99,5$ %).

Аналитическая специфичность

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

Табл. 23 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 Эпштейн-Барр	Вирус энцефалита долины Муррей		
Вирус гепатита А	Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4		
Вирус гепатита В	Вирус FSME (штамм NYPR)		
Вирус гепатита D	Вирус желтой лихорадки		
Вирус иммунодефицита человека 1	Вирус герпеса человека, тип 6		
Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 типа	Вирус простого герпеса, типы 1 и 2		
Папилломавирус человека	Вирус гриппа А		
Вирус варицелла зостер	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 РНК ВГС. Было показано, что протестированные эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест **cobas® HCV**.

Также определялось потенциальное влияние аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), наличие ревматоидного фактора (РФ) и антиядерных антител (АЯА).

В отношении чувствительности интерференция с тестом **cobas® HCV** наблюдалась в образцах, полученных от двух доноров с СКВ, одного донора с РФ и четырех доноров с АЯА. Расследование показало, что тест преодолевает интерферирующее действие СКВ и РА при тестировании в присутствии 75 МЕ/мл РНК ВГС.

Четыре донора с АЯА, у которых определялась интерференция с тестом **cobas® HCV** при исследовании с 50 МЕ/мл РНК ВГС, также демонстрировали интерференцию в присутствии 75 МЕ/мл РНК ВГС. Для оценки того, являлась ли наблюдаемая интерференция АЯА-специфичной или донор-специфичной, дополнительно исследовались 15 доноров АЯА в присутствии 50 МЕ/мл и 75 МЕ/мл РНК ВГС. Ни у одного из дополнительных доноров не наблюдалось интерференции с тестом **cobas® HCV** в отношении как чувствительности, так и количественного определения для обеих тестируемых концентраций.

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 24, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза C_{max} . Все тестируемые лекарственные препараты не влияли на специфичность и количественное определение РНК ВГС с помощью теста **cobas® HCV**.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте **cobas® HCV** был получен для всех образцов без ВГС, положительный результат был получен для всех образцов, тестируемых в присутствии ВГС. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВГС-позитивного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах $\pm 0,3 \log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного контроля.

Табл. 24 Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния на количественное определение РНК ВГС в тесте **cobas® HCV**

Класс лекарственного препарата	Международное непатентованное название препарата	
Иммуномодулятор	Пегинтерферон альфа-2a Пегинтерферон альфа-2b 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	Зидовудин
	Фоскарнет	Ацикловир
	Цидофовир	Валганцикловир
	Ламивудин	Ганцикловир
	Телбивудин	Софосбувир
Препараты для лечения оппортунистических инфекцией	Азитромицин	Пиразинамид
	Кларитромицин	Рифабутин
	Этамбутол	Рифампицин
	Флуконазол	Сульфаметоксазол
	Изониазид	Триметоприм

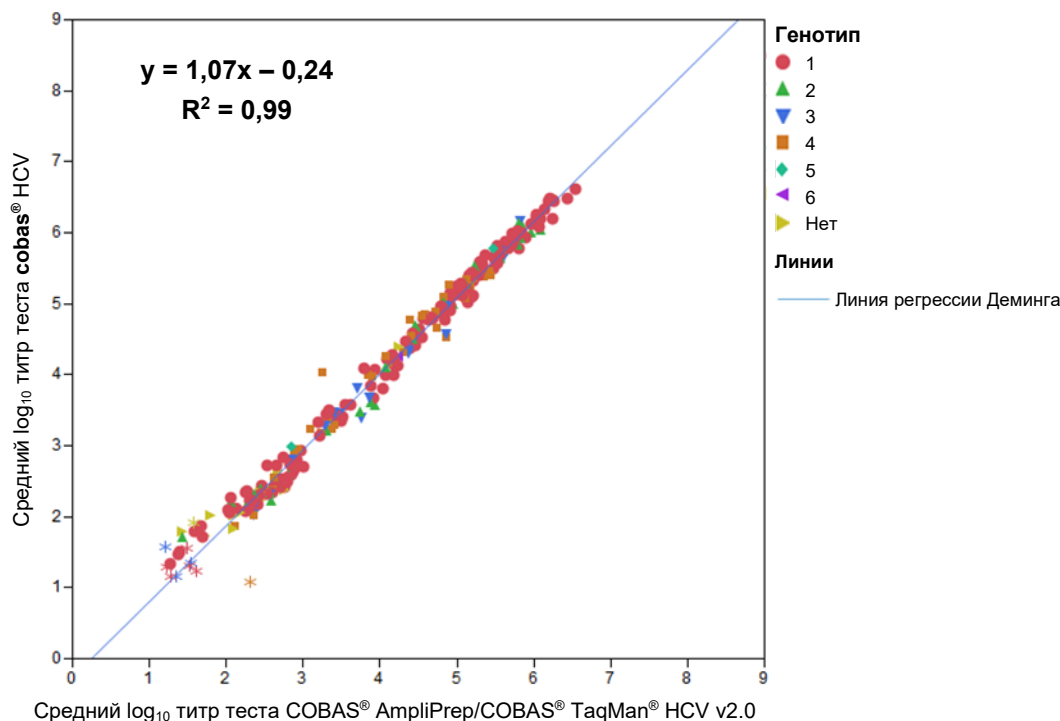
Корреляция методов

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

Сравнительные испытания тестов cobas® HCV и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HCV, v2.0) проводили методом анализа образцов сыворотки крови и плазмы с ЭДТА, полученных от пациентов с ВГС-инфекцией. Всего 149 образцов плазмы с ЭДТА и 122 образца сыворотки крови, содержащих разные генотипы ВГС, 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 0,02 log₁₀ (95%-й доверительный интервал: 0,00; 0,04).

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 7. Значок * на Рис. 7 обозначает однократное измерение.

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

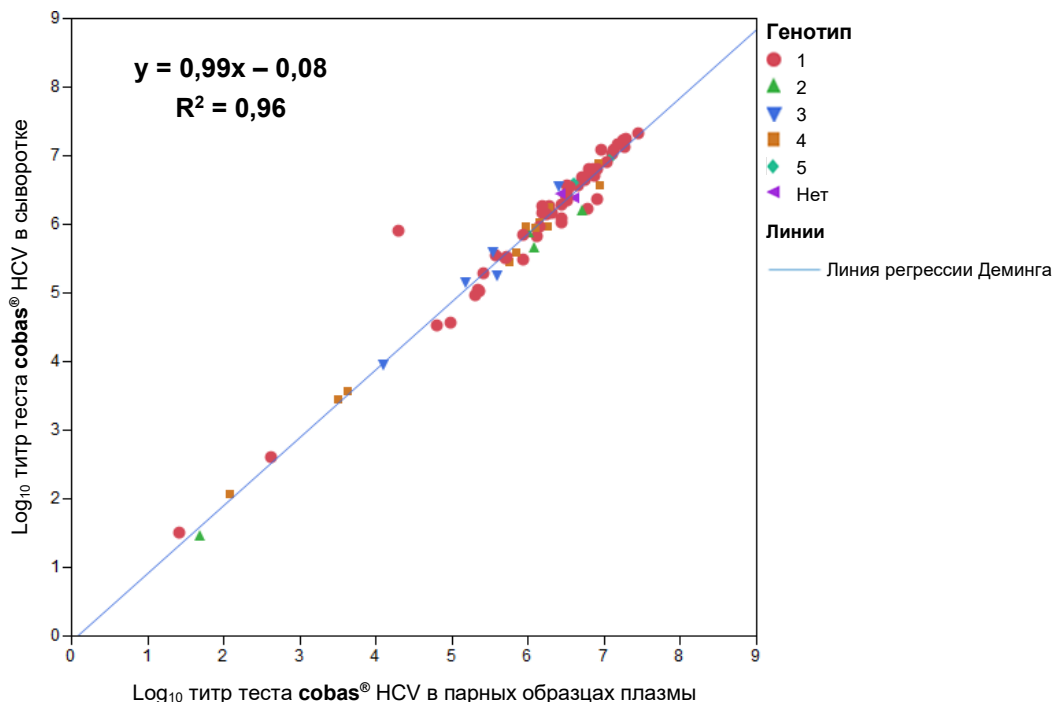


Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови

Для оценки эквивалентности типов образца анализировали 190 парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови. Из них 73 парных образца были положительными по ВГС. Положительные по ВГС образцы содержали генотипы с 1 по 4 в концентрациях, перекрывающих весь линейный диапазон теста.

Среднее отклонение значений концентраций для парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови составило $-0,13 \log_{10}$ (95%-й доверительный интервал: $-0,19$; $-0,07$) (Рис. 8).

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



Системные ошибки

Частоту системной ошибки для теста cobas® HCV определяли при тестировании в 100 повторях образцов плазмы с ЭДТА и 100 повторях образцов сыворотки крови, в которые вносили мишень ВГС. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно $3 \times \text{LoD}$.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, позитивный по ВГС, 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® HCV определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной вирус-негативной (ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ВГС с высоким титром, равным $4,0 \times 10^7$ МЕ/мл. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

239 из 240 повторов отрицательных образцов дали отрицательный результат, таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0,42 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0,01 %, верхняя — 2,3 % [0 %; 2,3 %].

Клинические испытания теста

Воспроизводимость и вариабельность между лотами

Воспроизводимость и вариабельность между лотами **cobas® HCV** оценивались при помощи плазмы с ЭДТА в системе **cobas® 6800**. Для оценки общей дисперсии использовалась смешанная модель. Полученные результаты приведены в Табл. 25 – Табл. 28 далее.

Вариабельность между лотами

Исследование вариабельности между лотами проводилось для генотипов 1–6 в одной лаборатории с использованием трех лотов набора реагентов. Два оператора в лаборатории тестировали каждый лот на протяжении 6 дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 25 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения (СО) общей воспроизводимости и логнормальные коэффициенты вариации (КВ) по генотипам, а также ожидаемые $\log_{10}$ концентрации РНК ВГС для системы **cobas® 6800**.

Табл. 25 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения общей воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации РНК ВГС ($\log_{10}$ МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели в системе **cobas® 6800** (между лотами)

Гено-тип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, $\log_{10}$ МЕ/мл	Средняя ^а , $\log_{10}$ МЕ/мл		Лот	Оператор	День	Поста-новка	В ходе поста-новки	СО ^в	Логнор-мальный КВ (%) ^г
1	30	1,477	1,482	68	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (22,14)	75 % (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8 % (10,98)	1 % (3,68)	0 % (0,00)	10 % (12,12)	81 % (35,75)	0,1672	39,97
	5 000	3,699	3,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	82 % (32,85)	18 % (14,84)	0,1531	36,38
	50 000	4,699	4,443	72	3 % (7,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	86 % (37,29)	11 % (12,88)	0,1693	40,51
	500 000	5,699	5,552	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (33,86)	17 % (14,96)	0,1570	37,36
	5 000 000	6,699	6,453	71	47 % (17,58)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,71)	28 % (13,35)	0,1100	25,74
	50 000 000	7,699	7,103	72	54 % (28,85)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (19,14)	22 % (18,00)	0,1670	39,92
2	30	1,477	1,611	72	5 % (9,52)	0 % (0,00)	8 % (11,25)	0 % (0,00)	87 % (39,60)	0,1776	42,67
	100	2,000	2,125	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,12)	75 % (21,10)	0,1047	24,47
	5 000	3,699	3,714	72	9 % (5,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	47 % (12,66)	44 % (12,17)	0,0798	18,53
	50 000	4,699	4,743	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	54 % (16,10)	46 % (14,97)	0,0949	22,12
	500 000	5,699	5,806	72	7 % (4,24)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	22 % (7,39)	71 % (13,32)	0,0684	15,85
	5 000 000	6,699	6,187	72	41 % (20,03)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (12,73)	42 % (20,44)	0,1348	31,80
	50 000 000	7,699	7,080	72	40 % (17,99)	1 % (2,73)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (21,87)	0,1223	28,73

Гено-тип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, log ₁₀ МЕ/мл	Средняя ^а , log ₁₀ МЕ/мл		Лот	Оператор	День	Поста-новка	В ходе поста-новки	СО ^в	Логнормальный КВ (%) ^г
3	30	1,477	1,474	72	0 % (0,00)	3 % (8,35)	0 % (0,00)	43 % (32,35)	54 % (36,31)	0,2084	50,89
	100	2,000	1,946	72	13 % (13,11)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (25,49)	38 % (22,49)	0,1562	37,16
	5 000	3,699	3,636	72	14 % (6,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (9,30)	59 % (13,76)	0,0776	18,01
	50 000	4,699	4,597	72	0 % (1,38)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	52 % (14,95)	47 % (14,24)	0,0894	20,80
	500 000	5,699	5,504	72	0 % (0,00)	1 % (1,62)	0 % (0,00)	43 % (13,51)	57 % (15,54)	0,0893	20,77
	5 000 000	6,699	6,451	72	28 % (14,47)	0 % (0,00)	3 % (5,08)	0 % (0,00)	69 % (23,03)	0,1189	27,91
	50 000 000	7,699	7,149	71	21 % (18,47)	0 % (0,00)	8 % (11,62)	0 % (0,00)	71 % (34,88)	0,1747	41,90
4	30	1,477	1,358	69	7 % (14,37)	0 % (0,00)	1 % (5,44)	0 % (0,00)	91 % (53,25)	0,2269	56,03
	100	2,000	1,827	72	10 % (9,40)	0 % (0,00)	1 % (2,80)	8 % (8,35)	81 % (27,09)	0,1283	30,21
	5 000	3,699	3,416	72	20 % (7,82)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	42 % (11,23)	38 % (10,61)	0,0750	17,40
	50 000	4,699	4,405	72	22 % (8,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	13 % (6,30)	65 % (14,06)	0,0752	17,46
	500 000	5,699	5,069	71	5 % (8,88)	0 % (0,00)	24 % (19,47)	13 % (14,23)	57 % (30,31)	0,1699	40,66
	5 000 000	6,699	6,070	72	27 % (23,68)	0 % (0,00)	12 % (15,28)	34 % (26,55)	27 % (23,52)	0,1940	47,00
	50 000 000	7,699	6,930	72	37 % (30,60)	0 % (0,00)	22 % (23,53)	11 % (16,70)	30 % (27,73)	0,2149	52,68
5	30	1,477	1,575	72	5 % (8,30)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (11,53)	85 % (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9 % (7,51)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	91 % (24,38)	0,1093	25,57
	5 000	3,699	3,606	72	4 % (3,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (14,11)	38 % (11,28)	0,0797	18,51
	50 000	4,699	4,616	72	20 % (8,86)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	37 % (12,19)	43 % (13,21)	0,0867	20,17
	500 000	5,699	5,678	72	7 % (4,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	33 % (10,36)	60 % (13,93)	0,0777	18,04
	5 000 000	6,699	6,505	71	54 % (19,49)	0 % (0,00)	19 % (11,53)	0 % (0,00)	27 % (13,77)	0,1143	26,79
	50 000 000	7,699	7,592	72	35 % (11,59)	1 % (2,25)	12 % (6,72)	4 % (3,94)	47 % (13,37)	0,0842	19,58

Гено-тип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, log ₁₀ МЕ/мл	Средняя ^а , log ₁₀ МЕ/мл		Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО ^в	Логнормальный КВ (%) ^г
6	30	1,477	1,494	70	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	3 % (7,34)	97 % (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9 % (9,29)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (4,14)	90 % (30,32)	0,1361	32,13
	5 000	3,699	3,417	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	81 % (37,28)	19 % (17,38)	0,1737	41,64
	50 000	4,699	4,541	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	70 % (26,40)	30 % (17,27)	0,1351	31,88
	500 000	5,699	5,611	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (22,82)	26 % (13,36)	0,1136	26,62
	5 000 000	6,699	6,414	72	49 % (22,99)	0 % (0,00)	9 % (10,03)	16 % (12,88)	26 % (16,83)	0,1413	33,42
	50 000 000	7,699	7,529	71	48 % (19,63)	1 % (2,67)	2 % (4,25)	22 % (13,15)	28 % (14,96)	0,1225	28,78

Примечание. В таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой.

^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 (%) = $\sqrt{10^{[CO^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

КВ (%) — коэффициент вариации в процентном соотношении; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество;

РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

В Табл. 26 ниже процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) для системы **cobas® 6800** для тестов с отрицательными образцами панели составил 99,54 %.

Табл. 26 Процент согласованности отрицательных результатов при тестировании с отрицательным образцом панели в системе **cobas® 6800** (между лотами)

Ожидаемая концентрация РНК ВГС	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов ^а	95 % ДИ ^б
Отрицательный	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

^а Процент согласованности отрицательных результатов = (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; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Воспроизводимость

Исследование воспроизводимости проводилось для генотипов с 1 по 3 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. 27 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, СО общей воспроизводимости и логнормальные КВ по генотипам, а также ожидаемые log₁₀ концентрации РНК ВГС для системы **cobas® 6800**.

Табл. 27 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения общей воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации РНК ВГС ($\log_{10}$ МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели в системе cobas® 6800 (воспроизводимость)

Генотип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов ^б	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, $\log_{10}$ МЕ/мл	Средняя ^а , $\log_{10}$ МЕ/мл		Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО ^в	Логнормальный КВ (%) ^г
1	30	1,477	1,373	68	1 % (6,43)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	20 % (25,63)	78 % (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4 % (7,25)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (15,81)	79 % (34,64)	0,1644	39,24
	5 000	3,699	3,466	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,77)	17 % (13,35)	0,1391	32,87
	50 000	4,699	4,444	72	7 % (10,74)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (37,40)	9 % (12,16)	0,1721	41,24
	500 000	5,699	5,579	72	4 % (6,84)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (30,53)	22 % (16,27)	0,1504	35,70
	5 000 000	6,699	6,439	72	52 % (16,35)	9 % (6,91)	0 % (0,00)	9 % (6,74)	30 % (12,36)	0,0979	22,84
	50 000 000	7,699	7,091	72	76 % (45,80)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	7 % (12,87)	17 % (20,92)	0,2170	53,25
2	30	1,477	1,631	72	10 % (11,41)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	90 % (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2 % (3,71)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	35 % (14,49)	63 % (19,44)	0,1057	24,70
	5 000	3,699	3,699	72	4 % (3,47)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (11,99)	47 % (11,76)	0,0742	17,22
	50 000	4,699	4,745	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (17,39)	41 % (14,45)	0,0975	22,75
	500 000	5,699	5,824	72	19 % (7,91)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (8,99)	57 % (13,89)	0,0794	18,43
	5 000 000	6,699	6,177	72	51 % (20,74)	0 % (1,59)	0 % (0,00)	9 % (8,47)	40 % (18,27)	0,1246	29,30
	50 000 000	7,699	7,069	72	17 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,26)	0,1367	32,28
3	30	1,477	1,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	34 % (24,33)	66 % (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16 % (13,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (18,01)	58 % (26,79)	0,1504	35,70
	5 000	3,699	3,628	72	10 % (6,12)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	18 % (8,09)	71 % (16,06)	0,0821	19,07
	50 000	4,699	4,587	72	2 % (2,23)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	55 % (13,21)	44 % (11,85)	0,0774	17,96
	500 000	5,699	5,524	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	44 % (12,53)	56 % (14,30)	0,0822	19,10
	5 000 000	6,699	6,442	71	22 % (11,89)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	78 % (22,66)	0,1100	25,73
	50 000 000	7,699	7,109	71	10 % (13,36)	0 % (0,00)	21 % (19,65)	0 % (0,00)	69 % (35,94)	0,1827	44,01

Примечание. В таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой.

^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 (%) = $\sqrt{10^{[CO^2 \times \ln(10)] - 1}} \times 100$.

КВ (%) — коэффициент вариации в процентном соотношении; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество;

РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

При тестировании с отрицательным образцом панели в системе **cobas® 6800** ПСО составил 100 % (см. Табл. 28 ниже).

Табл. 28 Процент согласованности отрицательных результатов при тестировании с отрицательным образцом панели (воспроизводимость) в системе **cobas® 6800**

Ожидаемая концентрация РНК ВГС	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов ^a	95 % ДИ ^b
Отрицательный	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

^a Процент согласованности отрицательных результатов = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.

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

ДИ — доверительный интервал; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Сравнительное исследование систем **cobas® 6800** и **cobas® 8800** — воспроизводимость и вариабельность между лотами

Для исследования воспроизводимости и вариабельности между лотами теста **cobas® HCV** при работе в системе **cobas® 8800** был протестирован комплект идентичных образцов. Характеристики двух систем являются сопоставимыми. Табл. 29 содержит результаты оценки воспроизводимости для систем **cobas® 6800** и **cobas® 8800** в линейном диапазоне теста **cobas® HCV**.

Табл. 29 Сравнение стандартных отклонений воспроизводимости концентрации РНК ВГС ($\log_{10}$ МЕ/мл) для генотипов 1–3 в системах **cobas® 6800** и **cobas® 8800** (воспроизводимость)

Концентрация (МЕ/мл)	Стандартное отклонение воспроизводимости ^a (кол-во тестов ^b)					
	Система cobas® 6800			Система cobas® 8800		
	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3
$1,0\text{E}+01 \leq X < 1,0\text{E}+02$	0,24 (68) 0,16 (72)	0,16 (72)	0,18 (72) 0,15 (72)	0,23 (47) 0,15 (47)	0,14 (48)	0,17 (47) 0,17 (48)
$1,0\text{E}+02 \leq X < 1,0\text{E}+03$	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
$1,0\text{E}+03 \leq X < 1,0\text{E}+04$	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
$1,0\text{E}+04 \leq X < 1,0\text{E}+05$	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
$1,0\text{E}+05 \leq X < 1,0\text{E}+06$	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
$1,0\text{E}+06 \leq X < 1,0\text{E}+07$	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
$1,0\text{E}+07 \leq X < 1,0\text{E}+08$	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Примечание. Группировка наблюдаемых значений воспроизводимости по уровням концентрации проводилась на основе медианных результатов тестирования по непретрансформированной шкале (МЕ/мл). В таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. СО — стандартное отклонение.

Пометка «-» обозначает отсутствие результатов, применимых к данному уровню концентрации.

^a Стандартное отклонение воспроизводимости в $\log_{10}$.

^b Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

Клиническая значимость

Целью данного исследования была оценка способности теста прогнозировать клинический результат.

План лечения 1 включал четыре схемы лечения с применениемПППД в сочетании с пегИФН/РБВ или в виде монотерапии. Пациентами были носители ВГС-инфекции генотипа 1, которые демонстрировали частичный или нулевой ответ на лечение во время предыдущего курса комбинированной терапии пегИФН/РБВ.

План лечения 2 использовался для пациентов, инфицированных ВГС генотипов 2 или 3 и ранее не получавших лечение. Они получали курс комбинированной терапии пегИФН/РБВ.

Тестирование с применением теста **cobas® HCV** проводили в четырех лабораториях. Три лаборатории были оснащены системой **cobas® 6800**. Две лаборатории были оснащены системой **cobas® 8800**. В одной лаборатории тесты проводились с использованием обеих систем: **cobas® 6800** и **cobas® 8800**. В исследовании было использовано три лота набора реагентов; каждый образец тестировался с помощью одного из лотов набора.

Табл. 30 ниже демонстрирует демографические и исходные показатели пациентов, чьи образцы тестировались с использованием систем **cobas® 6800** и **cobas® 8800**. Большинство пациентов были мужского пола, старше 40 лет и были инфицированы ВГС генотипа 1. В исследование были включены пациенты с ВГС генотипов 1, 2 и 3. Инфекция ВГС генотипов 4, 5 и 6 в США встречается редко.

Табл. 30 Демографические и исходные показатели пациентов для систем **cobas® 6800** и **cobas® 8800**

Характеристики	Система cobas® 6800		Система cobas® 8800	
	Статистика	Пациенты	Статистика	Пациенты
Всего	N	401	N	353
План лечения				
1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Возрастная группа (лет)				
< 40	n (%)	90 (22,4 %)	n (%)	81 (22,9 %)
≥ 40	n (%)	311 (77,6 %)	n (%)	272 (77,1 %)
Возраст (лет)				
	Среднее значение ± СО	49 ± 11,1	Среднее значение ± СО	49 ± 11,2
	Медиана	52	Медиана	52
	Диапазон	20–76	Диапазон	20–71
Пол				
Мужской	n (%)	276 (68,8 %)	n (%)	245 (69,4 %)
Женский	n (%)	125 (31,2 %)	n (%)	108 (30,6 %)
Раса/этническая принадлежность				
Монголоидная	n (%)	3 (0,7 %)	n (%)	2 (0,6 %)
Афроамериканцы	n (%)	13 (3,2 %)	n (%)	12 (3,4 %)
Европеоидная	n (%)	357 (89,0 %)	n (%)	318 (90,1 %)
Другая	n (%)	28 (7,0 %)	n (%)	21 (5,9 %)
Генотип				
1A	n (%)	174 (43,4 %)	n (%)	159 (45,0 %)
1B	n (%)	133 (33,2 %)	n (%)	128 (36,3 %)
Всего 1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	31 (7,7 %)	n (%)	22 (6,2 %)
3	n (%)	63 (15,7 %)	n (%)	44 (12,5 %)
Всего не 1	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Исходный уровень РНК ВГС (log₁₀ МЕ/мл)				
	Среднее значение ± СО	6,32 ± 0,58	Среднее значение ± СО	6,33 ± 0,56
	Медиана	6,41	Медиана	6,41
	Диапазон	2,57–7,52	Диапазон	2,77–7,52
Группа РНК ВГС на исходном уровне				
< 400 000 МЕ/мл	n (%)	36 (9,0 %)	n (%)	32 (9,1 %)
≥ 400 000 МЕ/мл	n (%)	363 (90,5 %)	n (%)	304 (86,1 %)
Отсутствует	n (%)	2 (0,5 %)	n (%)	17 (4,8 %)

ВГС — вирус гепатита С; РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение.

Прогнозирование ответа на противовирусную терапию

Рабочие характеристики теста были установлены для пациентов, получавших терапию по определенным схемам лечения ПППД. Информация о прогностической значимости теста для других схем лечения с использованием ПППД отсутствует.

Определения:

- Вирусная нагрузка на неделе 2 (неделя 2, ВН) — РНК ВГС < LLoQ = LoD = 15 МЕ/мл на 2 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 2, ВН: РНК ВГС < LoD = LLoQ = 15 МЕ/мл;
- Неделя 4, ВН: РНК ВГС < LLoQ на 4 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 8, ВН: РНК ВГС < LLoQ на 8 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 12, ВН: снижение уровня РНК ВГС минимум на 2 log₁₀ от исходного уровня или РНК ВГС < LLoQ на 12 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 24, ВН (окончание лечения, ОЛ): РНК ВГС < LLoQ на 24 неделе противовирусной терапии;
- Устойчивый вирусологический ответ (УВО12): РНК ВГС < LLoQ по результатам независимого теста на уровень РНК ВГС на 12 неделе после окончания противовирусной терапии.

Предиктивное значение вирусологического ответа для прогнозирования успеха противовирусной терапии

В данном исследовании положительное предиктивное значение (ППЗ) для ВН на 4 неделе для прогнозирования УВО12 составило 78,1 % (95 % ДИ: от 72,7 до 82,8 %) у пациентов с генотипом 1 и 84,7 % (95 % ДИ: от 73,5 до 91,8 %) у пациентов с другими генотипами (см. Табл. 31). Таким образом, показатели ВН на 4 неделе, полученные с помощью теста **cobas**® HCV, являются достоверным предиктором УВО12.

Для плана лечения 1, представляющего собой схему, включающую ПППД, показатели ВН на 12 неделе и ВН на 24 неделе по тесту **cobas**® HCV у пациентов с генотипом 1 коррелируют с УВО12 с ППЗ 77,0 % и 78,6 % соответственно. Отсутствие ВН на 12 неделе или на 24 неделе коррелирует с отсутствием ответа с негативным предсказательным значением (ОПЗ) 87,5 % и 100 % соответственно (см. Табл. 31). Дополнительный анализ ВН на 2 неделе для прогнозирования УВО12 демонстрирует ППЗ 79,4 %, но низкий ОПЗ в 29,9 %.

Для плана лечения 2 ВН на 12 неделе по тесту **cobas**® HCV у пациентов с генотипами 2 или 3 коррелирует с УВО12 с ППЗ 75,3 %. Так как ответ достигается в большинстве случаев, отсутствие ВН на 12 неделе не является достоверным показателем результата лечения у данной популяции. ОПЗ составило 50 %. Количество пациентов, у которых не был достигнут ответ на терапию, в данном исследовании было небольшим (см. Табл. 31).

Таким образом, исследование продемонстрировало клиническую значимость теста **cobas**® HCV, а также подтвердило ценность оценки ответа к РНК ВГС у пациентов, проходящих лечение хронической инфекции ВГС, на 4, 12 и 24 неделях.

Табл. 31 Вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО12) при наличии вирусологического ответа (< 15 МЕ/мл) на указанном визите для системы **cobas® 6800**

				ПВС (%)		ОПЗ (%)		СР
План лечения	Гено-тип	Визит во время лечения	Пациенты, соответствующие критериям участия	Оценка (95 % ДИ)	n/N	Оценка (95 % ДИ)	n/N	Оценка (95 % ДИ)
1	1	Неделя 2	290	79,4 (71,5; 85,5)	100/126	29,9 (23,4; 37,3)	49/164	1,64 (0,95; 2,83)
		Неделя 4	290	78,1 (72,7; 82,8)	200/256	50,0 (34,1; 65,9)	17/34	3,57 (1,71, 7,45)
		Неделя 8	285	76,8 (71,5; 81,4)	212/276	66,7 (35,4; 87,9)	6/9	6,63 (1,61, 27,24)
		Неделя 12	286	77,0 (71,7; 81,5)	214/278	87,5 (52,9; 97,8)	7/8	23,41 (2,83, 193,80)
		Неделя 24	282	78,6 (73,4; 83,0)	217/276	100,0 (61,0; 100,0)	6/6	47,52 (2,64, 855,66)
2	Не 1	Неделя 4	82	84,7 (73,5; 91,8)	50/59	47,8 (29,2; 67,0)	11/23	5,09 (1,72, 15,04)
		Неделя 12	83	75,3 (64,9; 83,4)	61/81	50,0 (9,5; 90,5)	1/2	3,05 (0,18; 51,04)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как $\text{ИП} \div (\text{ИП} + \text{ЛП})$ и означает вероятность достижения УВО12 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите. УВО12 считается достигнутым, если к 12 неделе после получения последней дозы у пациента выявляется уровень РНК ВГС < 15 МЕ/мл.

Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как $\text{ИО} \div (\text{ЛО} + \text{ИО})$ и означает вероятность отсутствия УВО12 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.

Соотношение рисков (СР) = $(\text{ИП} \times \text{ИО}) \div (\text{ЛП} \times \text{ЛО})$.

ДИ — доверительный интервал; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; ВГС — вирус гепатита С;

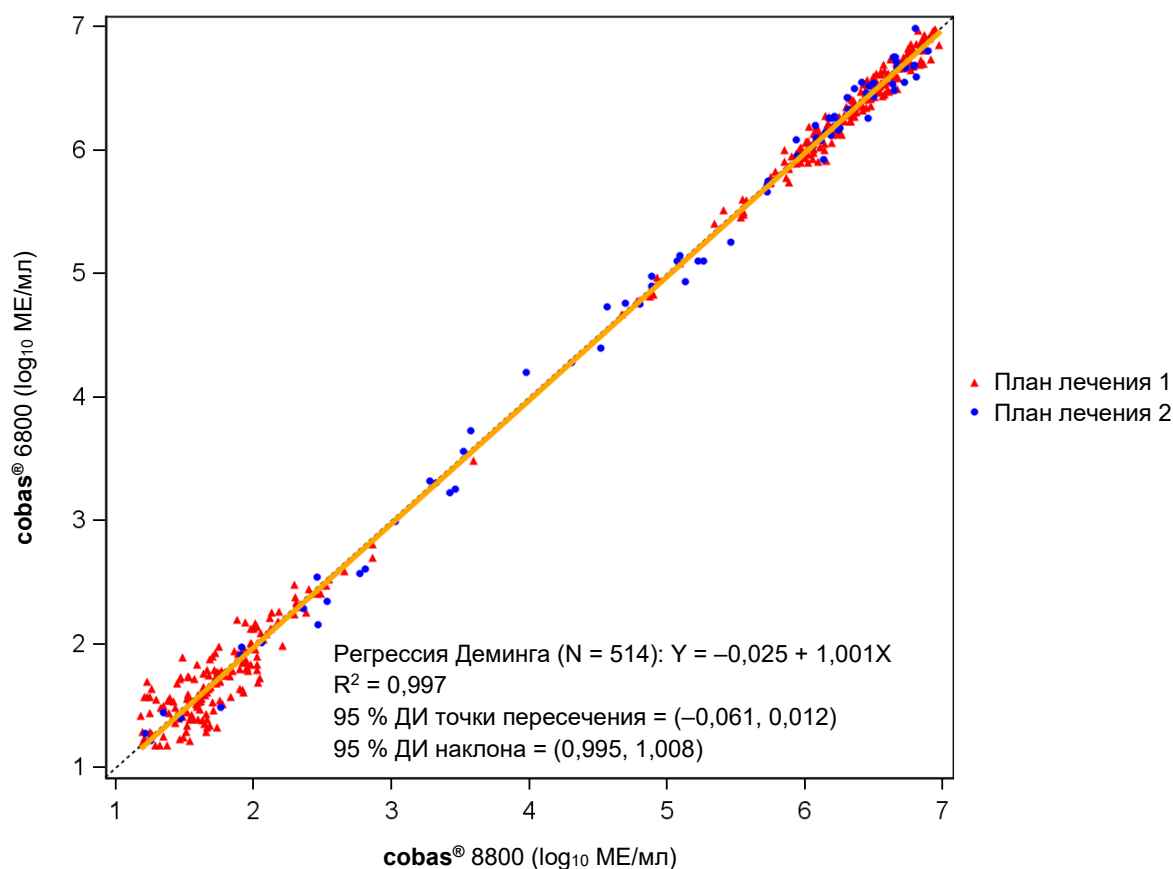
УВО12 — устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после получения последней дозы; ИО — истинно отрицательный;

ИП — истинно положительный.

Сравнительное исследование систем cobas® 6800 и cobas® 8800 — клиническая значимость

Для исследования клинической значимости теста cobas® HCV при работе в системе cobas® 8800 был протестирован комплект идентичных образцов. Системы продемонстрировали высокоррелирующие характеристики без значительных расхождений. На Рис. 5 показан график регрессии Деминга при ВН ($\log_{10}$ МЕ/мл) больше 15 МЕ/мл во всех применимых контрольных точках лечения.

Рис. 9 График линейной регрессии Деминга для вирусной нагрузки ($\log_{10}$ МЕ/мл) на исходном уровне, на 2 неделе и 4 неделе (сравнение систем cobas® 6800 и cobas® 8800)



ДИ — доверительный интервал.

Диагностическая значимость

Целью данного исследования была оценка способности теста корректно выявлять пациентов с активной ВГС-инфекцией, положительных по антителам к ВГС.

Табл. 32 ниже демонстрируют демографические и клинические показатели пациентов, чьи образцы тестировались с использованием систем **cobas® 6800** и **cobas® 8800**.

Табл. 32 Демографические и клинические показатели по системам (пациенты с антителами к ВГС)

Характеристики	Система cobas® 6800	Система cobas® 8800
Всего, N	235	230
Клиническое состояние		
Наличие антител ВГС ^a, n (%)		
ВГС-положительный результат	154 (65,5 %)	150 (65,2 %)
ВГС-отрицательный результат	81 (34,5 %)	80 (34,8 %)
Возраст (лет)		
Среднее значение ± СО	48 ± 11,9	49 ± 11,9
Медиана	50	50
Диапазон	20–88	20–88
Пол, n (%)		
Мужской	132 (56,2 %)	127 (55,2 %)
Женский	103 (43,8 %)	103 (44,8 %)
Раса, n (%)		
Негроидная/афроамериканцы	49 (20,9 %)	48 (20,9 %)
Европеоидная	183 (77,9 %)	179 (77,8 %)
Другая	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Факторы риска, n (%)		
Только беби-бумеры (годы рождения: 1945–1965)	114 (48,5 %)	112 (48,7 %)
Потребители инъекционных наркотиков	22 (9,4 %)	22 (9,6 %)
Беби-бумеры, потребляющие инъекционные наркотики	23 (9,8 %)	22 (9,6 %)
Не указано, присутствуют антитела к ВГС *	76 (32,3 %)	74 (32,2 %)

^a Для определения статуса РНК ВГС использовались результаты теста VERSANT HCV Test. При недоступности теста VERSANT HCV Test использовались результаты теста ARTIMA HCV Test. При недоступности результатов тестов Versant и Aptima использовались результаты теста COBAS® AMPLICOR® HCV Test, 2.0.

* Значение «не указано» включает пациентов, у которых оба фактора риска не обозначены либо отсутствуют, а также тех, у кого не обозначен один из факторов, в то время как другой отсутствует.

ARTIMA — качественный тест Aptima HCV RNA Qualitative Assay; ВГС — вирус гепатита С.

СО — стандартное отклонение; VERSANT — качественный тест VERSANT HCV RNA Qualitative Assay.

Чувствительность теста **cobas**® HCV оценивалась у ранее контактировавших с ВГС пациентов, которые по результатам тестов на обеих системах **cobas**® 6800/8800 были положительными по антителам к ВГС (см. Табл. 33). Соответствие результатов теста **cobas**® HCV фактическому инфекционному статусу пациента определялось с отсекающим значением < 25 МЕ/мл для обозначения отсутствия активной ВГС-инфекции (см. Табл. 33).

Табл. 33 Соответствие результатов теста **cobas**® HCV в системах **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 фактическому инфекционному статусу пациента с отсекающим значением 25 МЕ/мл

cobas® HCV	Инфекционный статус пациента					
	Система cobas® 6800			Система cobas® 8800		
	ВГС-положительные	ВГС-отрицательные	Всего	ВГС-положительные	ВГС-отрицательные	Всего
Уровень РНК ВГС выше 25 МЕ/мл	152	0	152	149	1	150
РНК ВГС не обнаружена, или уровень ниже 25 МЕ/мл	0	81	81	0	79	79
Всего	152	81	233	149	80	229
Процент согласованности положительных результатов (95 % ДИ)	100,0 % (97,5, 100,0)	НП	НП	100,0 % (97,5, 100,0)	НП	НП
Процент согласованности отрицательных результатов (95 % ДИ)	НП	100,0 % (95,5, 100,0)	НП	НП	98,8 % (93,3, 99,8)	НП

Примечание. В данную таблицу включены только валидные результаты тестов **cobas**® HCV для ВГС-положительных образцов.

ДИ — доверительный интервал; **cobas**® HCV — тест **cobas**® HCV для использования в системах **cobas**® 6800/8800; ВГС — вирус гепатита С; НП — не применимо.

Данное исследование продемонстрировало клиническую значимость теста **cobas**® HCV для корректного выявления у пациентов активной инфекции РНК ВГС и для различения пациентов с активной и неактивной инфекцией в популяции, ранее контактировавшей с ВГС (с положительным результатом серологического анализа на антитела к ВГС).

Перекрестная реактивность у пациентов с заболеваниями печени, не связанными с ВГС

Перекрестная реактивность теста cobas® HCV оценивалась с использованием образцов с различными заболеваниями печени, причиной которых не являлась активная ВГС-инфекция. Тест cobas® HCV продемонстрировал способность определять отсутствие активной ВГС-инфекции у пациентов с различными заболеваниями печени, не связанными с ВГС (см. Табл. 34, Табл. 35 и Табл. 36).

Табл. 34 Демографические и клинические показатели пациентов по системам

Характеристики	Система cobas® 6800	Система cobas® 8800
Всего, N	247	181
Клиническое состояние		
ВГС-отрицательный результат, n (%)		
Алкогольная болезнь печени	33 (13,4 %)	20 (11,0 %)
Аутоиммунный гепатит	37 (15,0 %)	32 (17,7 %)
Хроническая ВГВ-инфекция	30 (12,1 %)	30 (16,6 %)
Жировая болезнь печени	66 (26,7 %)	38 (21,0 %)
Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)	41 (16,6 %)	30 (16,6 %)
Неспецифический цирроз	6 (2,4 %)	3 (1,7 %)
Первичный билиарный цирроз	33 (13,4 %)	28 (15,5 %)
Неизвестно ^a	1 (0,4 %)	
Возраст (лет)		
Среднее значение ± СО	54 ± 13,1	54 ± 13,5
Медиана	56	56
Диапазон	20–81	20–81
Пол, n (%)		
Мужской	71 (28,7 %)	44 (24,3 %)
Женский	104 (42,1 %)	74 (40,9 %)
Неизвестно	72 (29,1 %)	63 (34,8 %)
Раса, n (%)		
Монголоидная	11 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Негроидная/афроамериканцы	13 (5,3 %)	11 (6,1 %)
Европеоидная	70 (28,3 %)	48 (26,5 %)
Другая	7 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Неизвестно	146 (59,1 %)	120 (66,3 %)
Беби-бумеры (годы рождения: 1945–1965), n (%)		
Да	80 (32,4 %)	63 (34,8 %)
Нет	64 (25,9 %)	53 (29,3 %)
Не указано	103 (41,7 %)	65 (35,9 %)

Табл. 35 Количество РНК ВГС-отрицательных образцов в системе **cobas® 6800** с заболеваниями печени, не связанными с ВГС, среди результатов тестирования; по клиническому состоянию

Клиническое состояние	Количество валидных тестов						Специфичность ^а % (95 % ДИ) ^б
	Target Not Detected	< 1,50E+01 МЕ/мл	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 МЕ/мл	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 МЕ/мл	> 1,00E+08 МЕ/мл	Всего	
Алкогольная болезнь печени	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4; 100,0)
Аутоиммунный гепатит	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5; 100,0)
Хроническая ВГВ-инфекция	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Жировая болезнь печени	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6; 100,0)
НАСГ	40	1 *	0	0	0	41	97,6 (87,1; 99,9)
Неспецифический цирроз	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1; 100,0)
Первичный билиарный цирроз	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4; 100,0)
Всего	245	1 *	0	0	0	246	99,6 (97,8; 100,0)

Примечание. В данную таблицу включены только валидные результаты тестирования ВГС-отрицательных образцов (не связанные с ВГС заболевания печени), полученные с помощью теста **cobas® HCV**. Единственный пациент со стеатозом печени был исключен из исследования.

^а Клиническая специфичность: процентное отношение РНК-отрицательных результатов к общему количеству образцов, в которых не обнаружены антитела к ВГС, среди валидных результатов исследования.

^б 95 % ДИ — точный 95%-й доверительный интервал.

* Описанный образец < LLoQ, установленный уровень РНК ВГС ~1,5 МЕ/мл.

ДИ — доверительный интервал; ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Табл. 36 Количество РНК ВГС-отрицательных образцов в системе **cobas® 8800** с заболеваниями печени, не связанными с ВГС, среди результатов тестирования; по клиническому состоянию

Клиническое состояние	Количество валидных тестов						Специфичность ^а % (95 % ДИ) ^б
	Target Not Detected	< 1,50E+01 МЕ/мл	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 МЕ/мл	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 МЕ/мл	> 1,00E+08 МЕ/мл	Всего	
Алкогольная болезнь печени	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2; 100,0)
Аутоиммунный гепатит	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1; 100,0)
Хроническая ВГВ-инфекция	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Жировая болезнь печени	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7; 100,0)
НАСГ	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Неспецифический цирроз	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2; 100,0)
Первичный билиарный цирроз	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7; 100,0)
Всего	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0; 100,0)

Примечание. В данную таблицу включены только валидные результаты тестирования ВГС-отрицательных образцов (не связанные с ВГС заболевания печени), полученные с помощью теста **cobas® HCV**.

^а Клиническая специфичность: процентное отношение РНК-отрицательных результатов к общему количеству образцов, в которых не обнаружены антитела к ВГС, среди валидных результатов исследования.

^б 95 % ДИ — точный 95%-й доверительный интервал.

ДИ — доверительный интервал; ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Сравнительное исследование диагностической эффективности систем **cobas® 6800** и **cobas® 8800**

Подгруппу образцов тестировали для подтверждения активной ВГС-инфекции с использованием теста **cobas® HCV** в системе **cobas® 8800**. Специфичность теста **cobas® HCV** для образцов с заболеваниями печени, не связанными с ВГС-инфекцией, также составила 100 %. Соответствие результатов теста **cobas® HCV** в системе **cobas® 8800** фактическому инфекционному статусу пациента с отсекающим значением < 25 МЕ/мл для обозначения отсутствия активной ВГС-инфекции составило 99,6 %. Таким образом, системы **cobas® 6800** и **cobas® 8800** при использовании теста **cobas® HCV** обладают сопоставимой эффективностью диагностики активной ВГС-инфекции.

Заключение

Тест **cobas® HCV** позволяет количественно определить уровень РНК ВГС для оценки эффективности лечения 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 ВГС-инфекцией.

Кроме того, тест **cobas® HCV** может использоваться в качестве вспомогательного средства диагностики активной ВГС-инфекции у пациентов с антителами к ВГС.

Дополнительная информация

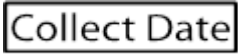
Основные характеристики теста

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	15 МЕ/мл (500 мкл) 40 МЕ/мл (200 мкл)
Линейный диапазон	500 мкл: от 15 МЕ/мл до 1,0E+08 МЕ/мл 200 мкл: от 40 МЕ/мл до 1,0E+08 МЕ/мл
Специфичность	100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 99,5 %)
Выявляемые генотипы	Генотипы 1–6 ВГС

Условные обозначения

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

Табл. 37 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

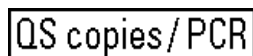
	Возраст или дата рождения		Дата производства
	Вспомогательное программное обеспечение		Распространитель
	Заданный диапазон (копий/мл)		Не использовать повторно
	Заданный диапазон (МЕ/мл)		Женский
	Авторизованный представитель в Европейском сообществе		Только для испытаний IVD
	Список штрихкодов		Глобальный номер товара
	Номер лота		Медицинское устройство для диагностики <i>in vitro</i>
	Биологическая опасность		Нижний предел заданного диапазона
	Номер по каталогу		Мужской
	Дата сбора		Производитель
	Обратитесь к инструкции		Отрицательный контроль
	Рассчитано на $<n>$ тестов		Нестерильно
	Состав набора		Номер пациента
	Контроль		Ф. И. О. пациента



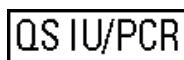
Оторвите здесь



Положительный контроль



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



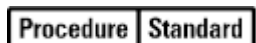
МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.



Серийный номер



Лаборатория



Стандартная процедура



Стерилизовано этиленоксидом



Хранить в темноте



Температурный диапазон



Файл с описанием теста



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



Этой стороной вверх



Уникальный идентификатор устройства



Сверхчувствительная процедура



Верхний предел заданного диапазона



Линия заполнения мочой

Rx Only

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



Использовать до



Устройство для исследования по месту лечения



Устройство не для исследования по месту лечения



Устройство для самостоятельного тестирования



Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования

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 распространители

Табл. 38 Производитель и распространители



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

Сделано в США



Roche Diagnostics
 9115 Hague Road
 Indianapolis, IN 46250-0457 USA
 (For Technical Assistance call the
 Roche Response Center
 toll-free: 1-800-526-1247)

Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

Этот продукт защищен одним или несколькими патентами США № 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118, 9963737, 9512494, 10041134 и 6727067, а также их эквивалентными зарубежными патентами.

COBAS, COBAS OMNI и AMPERASE являются товарными знаками компании Roche.

Armored RNA® является товарным знаком компаний Asuragen, Inc. и Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® является зарегистрированным товарным знаком компании Rohm and Haas Company.

Vacutainer® является зарегистрированным товарным знаком компании Becton Dickinson & Company.

Все остальные торговые наименования и товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Технология защиты от перекрестной контаминации в составе фермента AmpErase® охраняется патентом США 7,687,247, который принадлежит компании Life Technologies и передан компании Roche Molecular Systems, Inc. на основании лицензии.

Определенные компоненты в составе данного продукта охраняются одним или несколькими патентами США и эквивалентными зарубежными патентами, выданными компании Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. и переданными компаниям Roche Molecular Systems, Inc. и F. Hoffman-La Roche Ltd на основании лицензии.

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

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2021.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Литература

1. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol.* 2002;36:582-5. PMID: 11983439.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144:705-14. PMID: 16702586.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol.* 2007;42:513-21. PMID: 17653645.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52. PMID: 11439948.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92. PMID: 9819446.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1493-9. PMID: 9819447.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65. PMID: 11583749.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82. PMID: 12324553.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55. PMID: 14996676.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74. PMID: 19330875.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433-44. PMID: 21898493.
12. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206. PMID: 21449783.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16. PMID: 21696307.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17. PMID: 21449784.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28. PMID: 21696308.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-87. PMID: 23607594.

17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77. PMID: 23607593.
18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1907-17. PMID: 23675659.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:118-23. PMID: 23710895.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
25. 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.
26. 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.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 02/2021	Первая публикация.