

cobas[®] HPV

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

Для диагностики *in vitro*

cobas[®] HPV

P/N: 09040544190

cobas[®] HPV Positive Control Kit

P/N: 09040552190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Содержание

Назначение	5
Описание теста	6
Введение	6
Обоснование необходимости тестирования ВПЧ.....	6
Принципы теста	7
Реагенты и материалы	8
Реагенты и контроли теста cobas® HPV	8
Реагенты cobas® omni для пробоподготовки.....	10
Хранение реагентов и правила работы с ними	11
Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 5800/6800/8800	13
Необходимое оборудование и программное обеспечение.....	14
Дополнительные необходимые материалы для сбора образцов для теста cobas® HPV.....	15
Дополнительные материалы для подготовки образцов	16
Меры предосторожности и правила работы	17
Меры предосторожности	17
Обращение с реагентами.....	17
Надлежащая лабораторная практика.....	18
Сбор, транспортировка и хранение образцов.....	19
Сбор образцов.....	19
Транспортировка образцов	19
Хранение образцов	19
Инструкции по использованию.....	21
Приготовление суспензии самостоятельно собранного образца.....	21
Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®	23
Система cobas® 5800	23
Системы cobas® 5800/6800/8800.....	23
Образцы в консервирующей жидкости SurePath™	24
Системы cobas® 5800/6800/8800.....	24

Рекомендации по процедуре	25
Постановка теста cobas® HPV в системе cobas® 5800	25
Постановка теста cobas® HPV в системах cobas® 6800/8800	28
Результаты	30
Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии.....	30
Контроль качества и валидность результатов в программном обеспечении версии 1.4 систем cobas® 6800/8800.....	31
Интерпретация результатов в системе cobas® 5800 и системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 2.0 или более поздней версии.....	31
Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4 или более поздней версии	33
Интерпретация результатов для систем cobas® 5800/6800/8800	35
Ограничения процедуры	36
Клиническая эффективность при использовании клинических образцов	38
Согласованность между результатами теста cobas® HPV и составного метода сравнения при использовании образцов в консервирующей жидкости SurePath™ и растворе PreservCyt®	39
Доклинические испытания теста	40
Эквивалентность/сравнение систем.....	40
Основные характеристики.....	40
Предел обнаружения (LoD).....	40
Инклюзивность	42
Воспроизводимость	42
Аналитическая специфичность / перекрестная реактивность.....	46
Интерференция.....	47
Перекрестная контаминация	48
Системные ошибки	49
Корреляция методов.....	49
Сравнение эффективности теста при использовании образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®	51
Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и образцов, собранных медицинскими работниками	52

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush, и образцов, собранных медицинскими работниками	53
--	----

Дополнительная информация 54

Основные характеристики теста	54
Условные обозначения	55
Техническая поддержка.....	56
Производитель и импортёр	56
Товарные знаки и патенты	56
Авторское право.....	56
Литература	57
Редакция документа	59

Назначение

Тест **cobas® HPV** для использования в системах **cobas® 5800/6800/8800 (cobas® HPV)** представляет собой автоматизированный качественный тест, применяемый *in vitro* для обнаружения ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в образцах, взятых от пациенток. В тесте используется амплификация ДНК-мишени с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизация нуклеиновых кислот для обнаружения 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВР) в одном анализе. Тест позволяет идентифицировать ВПЧ 16 и ВПЧ 18, одновременно выявляя другие типы высокого канцерогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) на клинически значимых уровнях инфицирования. В качестве образцов подходят только клетки шейки матки, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), в раствор PreservCyt® (Hologic Corp.) и консервирующую жидкость SurePath™ (BD Diagnostics-TriPath).

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

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

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

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

Описание теста

Введение

Персистирующая инфекция папилломавируса человека (ВПЧ) является основной причиной развития рака шейки матки и предшествующей ему цервикальной эпителиальной неоплазии (CIN) ¹⁻³. Инфицирование ВПЧ является причиной более 99 % случаев рака шейки матки во всем мире ³. ВПЧ — это небольшой двухцепочечный ДНК-вирус без оболочки, геном которого составляет примерно 8000 нуклеотидов. Существует более 140 различных генотипов ВПЧ ^{4,5} и примерно 40 различных типов, которые могут инфицировать аногенитальную слизистую оболочку человека. ^{6,7} Однако было обнаружено, что только определенная подгруппа из 14 генотипов ВПЧ является причиной возникновения большинства случаев рака и предраковых поражений шейки матки. ^{3, 8-13} Если не указано иное, в этом документе «ВПЧ» означает «ВПЧ высокого канцерогенного риска».

В развитых странах, где действуют программы скрининга на рак шейки матки, цитологическое исследование (Пар-мазок) используется с середины 1960-х годов в качестве основного инструмента для выявления ранних предраковых поражений шейки матки. Хотя это позволило значительно снизить уровни заболеваемости и смертности от рака шейки матки в таких странах, цитологическое исследование является дорогостоящим, предполагает многократное тестирование с короткими интервалами, а интерпретация высококвалифицированными цитопатологами характеризуется ограниченной воспроизводимостью и относительно низкой чувствительностью для обнаружения предраковых состояний. Открытие персистирующего ВПЧ как основного возбудителя рака шейки матки вызвало интерес к использованию тестов на ВПЧ в качестве инструмента скрининга на рак шейки матки, а последующие исследования показали, что тестирование на основе ВПЧ более чувствительно для выявления предраковых состояний, чем цитологическое исследование. ¹⁴ В 2001 г. в профессиональных руководствах впервые было рекомендовано использование ВПЧ-тестирования в качестве дополнения к цитологическому исследованию у женщин в возрасте ≥ 21 года, а к 2012 г. совместное тестирование (цитология и ВПЧ-тестирование) было определено как предпочтительный метод скрининга на рак шейки матки у женщин в возрасте ≥ 30 лет. ¹⁵ Позднее, в 2014 году, тест cobas® 4800 HPV был одобрен FDA в качестве первичного скрининга первой линии, а в 2015 году 2 профессиональных сообщества выпустили временное руководство, в котором первичный скрининг на ВПЧ указан как вариант скрининга женщин в возрасте ≥ 25 лет. ¹⁶

Обоснование необходимости тестирования ВПЧ

Большинство случаев рака шейки матки и летальных исходов этого заболевания можно предотвратить путем раннего выявления предраковых изменений в шейке матки. Цитологическое исследование (Пар-мазок) занимает центральное место в программах скрининга на рак шейки матки уже более 50 лет и способствовало снижению заболеваемости раком шейки матки в развитых странах на 70 %. ¹⁵ В настоящее время ВПЧ признан основной обязательной причиной рака шейки матки и играет роль в 99,7 % случаев рака шейки матки. ³ Тринадцать генотипов ВПЧ классифицируются как канцерогенные или высокого канцерогенного риска (HR) из-за их связи с раком шейки матки: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, а один дополнительный генотип (66) классифицируется как вероятно канцерогенный ¹⁷. По этой причине тесты, которые выявляют инфицирование данными генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска, в настоящее время все чаще используются в программах скрининга на рак шейки матки. В согласованных клинических рекомендациях 2006 г. по ведению женщин с патологическими результатами скрининговых тестов на рак шейки матки ¹⁸ описывается польза применения комбинации цитологического исследования шейки матки, тестов на инфекцию ВПЧ высокого канцерогенного риска и типоспецифического ВПЧ-тестирования для женщин, проходящих скрининг на рак

шейки матки. В данных рекомендациях время проведения дополнительных исследований (например, кольпоскопии) и интервал перед повторным скринингом зависят от результатов перечисленных тестов. Эти рекомендации недавно были пересмотрены, и теперь в качестве предпочтительного метода скрининга указано сочетание цитологического исследования и тестирования на ВПЧ высокого канцерогенного риска (совместное тестирование) с дополнительным вспомогательным специфическим тестированием на ВПЧ генотипов 16 и 18¹⁵. Тестирование на ВПЧ представляет собой более чувствительный метод скрининга на рак шейки матки, чем цитологическое исследование¹⁹, при этом была четко доказана его медицинская ценность в качестве дополнения к цитологическому исследованию, метода диагностической сортировки выявленных в результате цитологического исследования атипичных клеток плоского эпителия неясного значения (ASC-US), а также в качестве теста первой линии.

Принципы теста

cobas® — это качественный ПЦР-тест в реальном времени^{20,21}, который позволяет обнаружить 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска. В тесте **cobas® HPV** используются праймеры для определения последовательности из примерно 200 нуклеотидов в полиморфном участке L1 генома ВПЧ. Пул праймеров ВПЧ, присутствующих в мастермиксе Master Mix, разработан для амплификации ДНК ВПЧ 14 типов высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68)^{3,9–13,22}. В этом тесте используется ДНК β -глобина в качестве внутреннего контроля для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации ПЦР, поэтому дополнительная пара праймеров нацелена на ген β -глобина человека (ампликон длиной 330 пар оснований). Флуоресцентные олигонуклеотидные зонды связываются с полиморфными участками в пределах последовательности, определенной этими праймерами. Кроме того, в тесте используются отрицательный и низкотитражный положительный контроли.

Тест **cobas® HPV** основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР²³ и детекцией. Система **cobas® 5800** представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas® 6800/8800** состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля(ей) обработки и аналитического модуля, объединенных в один прибор. Автоматизированное управление данными осуществляется в программном обеспечении системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**, которое определяет результаты всех тестов как положительные, отрицательные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты (ДНК) выделяются из образцов, взятых у пациенток, и внешних контролей одновременно. 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 и потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется с магнитных стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре.

Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для ПЦР-амплификации. Последовательности ВПЧ и β -глобина амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем амплификации 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). Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав мастермикса для ПЦР, на первом этапе термоциклирования²⁴.

Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста cobas® HPV содержит зонды для детекции двенадцати последовательностей-мишеней ВПЧ высокого канцерогенного риска, один зонд для детекции последовательности-мишени ВПЧ 16, один зонд для детекции последовательности-мишени ВПЧ 18 и один для β-глобина. Амплификационный сигнал от двенадцати типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) обнаруживается с помощью одного и того же флуоресцентного красителя, в то время как сигналы ВПЧ 16, ВПЧ 18 и β-глобина обнаруживаются отдельными флуоресцентными красителями. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентные сигналы интактных зондов подавляются гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей мишеней ВПЧ и β-глобина.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HPV

Табл. 1 Тест cobas® HPV

Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 480 тестов (P/N 09040544190)		
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 480 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUN210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: Содержит субтилизин, полученный из бактерий <i>Bacillus subtilis</i> . Может вызывать аллергическую реакцию.	38 мл
Пустой сосуд (EV)	Нет	1
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	38 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	14,5 мл
ВПЧ мастермикс реагент 2 (HPV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, ЭДТА, глицерин, < 18 % диметилсульфоксид, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % азид натрия, < 0,1 % ДНК-полимеразы Z05, < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % прямые и обратные праймеры ВПЧ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры β-глобина, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем зонды для ВПЧ и β-глобина, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер	17,5 мл

Табл. 2 Набор положительных контролей cobas® HPV Positive Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 09040552190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Положительный контроль ВПЧ (HPV (+) C)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,1 % азид натрия, < 0,01 % неинфекционная плазмидная ДНК (бактериальная), содержащая последовательности ВПЧ 16, ВПЧ 18 и ВПЧ 39, < 0,01 % неинфекционная плазмидная ДНК (бактериальная), содержащая последовательности β-глобина, < 0,002 % поли rA РНК (синтетическая)	16 мл (16 × 1 мл)

Табл. 3 Набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Буферный отрицательный контроль cobas® (BUF (-) C)	Трис буфер, < 0,1 % азид натрия, ЭДТА, < 0,002 % поли rA РНК (синтетическая)	16 мл (16 × 1 мл)

Реагенты cobas® omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas® omni для подготовки образцов *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas® omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол ***, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 ОПАСНО H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями. EUN032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица/органов слуха. R303 + R361 + R353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. R304 + R340 + R310: 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. R305 + R351 + R338 + R310: 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. R391: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. 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 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 4,2 л 0,1 % метил-4- гидроксibenзоат	Неприменимо
---	---	-------------

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

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Хранение реагентов и правила работы с ними

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

Когда реагенты не загружены в систему **cobas® 5800** или 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® HPV	2–8 °C
cobas® HPV Positive Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15–30 °C

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800 и систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в систему cobas® 5800 или системы cobas® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах, а их сроки годности отслеживаются и запрашиваются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям обращения с реагентами, приведенным в Табл. 6, Табл. 7 и Табл. 8. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Информация об остаточной стабильности открытого набора и количестве случаев использования набора для тест-специфичных реагентов доступна через пользовательский интерфейс системы.

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

Реагент	Стабильность открытого набора	Количество случаев использования набора	Стабильность на борту
cobas® HPV	90 дней после первого использования	40	36 дней после загрузки
cobas® HPV Positive Control Kit	флакон для однократного применения	16	36 дней после загрузки
cobas® Buffer Negative Control Kit	флакон для однократного применения	16	36 дней после загрузки

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

Реагент	Стабильность открытого набора	Количество случаев использования набора	Стабильность после загрузки (вне встроенного холодильника)
cobas® HPV	90 дней после первого использования	20	20 часов после загрузки
cobas® HPV Positive Control Kit	флакон для однократного применения	16	10 часов после загрузки
cobas® Buffer Negative Control Kit	флакон для однократного применения	16	10 часов после загрузки

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

Табл. 8 Требования к срокам хранения реагентов cobas® omni, запрашиваемым системами cobas® 5800/6800/8800

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

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

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

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

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

Материал
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл
cobas® omni Liquid Waste Container
Мешок для твердых отходов или мешок с вкладышем для твердых отходов

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

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

Материал
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл
cobas® omni Liquid Waste Container
Мешок для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или мешок с вкладышем для твердых отходов и выдвижной контейнер
S-держатель пробирок на 16 позиций, полный
R-держатель штативов на 5 позиций, полный
Держатель контейнеров для среды для сбора (C-держатель CMC)

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

Необходимое оборудование и программное обеспечение

На приборе должны быть установлены программное обеспечение для системы **cobas® 5800**, программное обеспечение для систем **cobas® 6800/8800** и аналитический пакет **cobas® HPV (ASAP)** для систем **cobas® 5800/6800/8800**.

Вместе с системой **cobas® 5800** и системами **cobas® 6800/8800** предоставляются программное обеспечение версии 2.0 или более поздней версии, программное обеспечение Менеджера данных x800 и ПК (или сервер).

Вместе с системами **cobas® 6800/8800** предоставляется программное обеспечение версии 1.4 и сервер Instrument Gateway (IG).

Табл. 12 Приборы

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

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

Дополнительные необходимые материалы для сбора образцов для теста cobas® HPV

Табл. 13 Наборы для сбора образцов для использования с тестом cobas® HPV

Набор для сбора образцов	P/N
Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (250 флаконов)	07994745190
Набор для врача ThinPrep Pap Test (500 флаконов и приспособления для сбора в виде щетки)	Hologic 70136-001
Набор для врача ThinPrep Pap Test (500 флаконов и приспособления для сбора в виде цитощетки/шпателя)	Hologic 70136-002
Набор флаконов с консервирующей жидкостью SurePath™ GYN Preservative Vial Kit	Becton, Dickinson 490522, 490527
Набор флаконов для сбора с BD SurePath™ Collection Vial Kit (500 флаконов)	Becton, Dickinson 491253
Набор флаконов для сбора с BD SurePath™ Collection Vial Kit (25 флаконов)	Becton, Dickinson 491324
Щеточка для взятия эндоцервикальных образцов — 20 пакетов, по 25 щеточек в каждом (500 шт. в коробке)	08399832190
Щеточка для взятия эндоцервикальных образцов — стерилизованная, в индивидуальной упаковке (100 шт. в коробке)	08779040190
Цитощетка Rovers® Cervex-Brush® Combi (500 шт. в коробке)	VWR 89171-022
Цитощетка Cytobrush Plus GT — 25 пакетов, по 100 щеток в каждом (2500 шт. в коробке)	Medscand C0105
Цитощетка Cytobrush Plus GT — 2 пакета, по 500 щеток в каждом (1000 шт. в коробке)	Medscand C0121
Цитощетка Cytobrush Plus GT — 10 пакетов, по 10 щеток в каждом (100 шт. в коробке)	Medscand C0104
Цитощетка Cytobrush Plus GT Sterile — 1 щетка в пакете (40 шт. в коробке)	Medscand C0112
Цитощетка Cytobrush Plus GT Scored — 25 пакетов, по 100 щеток в каждом (2500 шт. в коробке)	Medscand C0305
Пластиковые шпатели Pap-Perfect (500 шт. в коробке)	Medscand 11080
Набор Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища (552C.80) и Инструкции по приготовлению суспензии образца к набору Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища (552C.80)	09032932190 и 09652671001
Щетка Rovers Evalyn® Brush и Инструкции по приготовлению суспензии образца к щетке Rovers Evalyn® Brush	09032959190 и 09907238001

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в Поддержке пользователя и (или) в руководстве пользователя системы cobas® 5800 или систем cobas® 6800/8800.

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

Дополнительные материалы для подготовки образцов

Табл. 14 Материалы для подготовки образцов для использования с тестом **cobas® HPV**

Материал	P/N
cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
cobas® Secondary Tube Kit	07958048190
Набор сменных колпачков cobas® Replacement Cap Kit (для вторичных пробирок cobas® Secondary Tube)	07958056190
Сменные колпачки для среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (россыпью, 250 шт. в пакете)	08037230190 (опционально)
Сменные колпачки для флаконов, 42 мм (8 лотков по 48 шт. в коробке)	07682247001 (опционально)
Термостойкие этикетки со штрихкодом	RACO Industries, RAC-225075-9501
Вортекс (на одну пробирку)	Любой поставщик
Термометр –20/150 °C	VWR 89095-600 или аналог
Цифровой термостат, 120 В	VWR 75838-294 или аналог
Модуль термостата на 12 отверстий, 16 мм	VWR 13259-162 или аналог
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 — светло-зеленый 16 мм штатив MPA ^{а, б, в}	03143449001
RD5 RACK 0001-0050 LR — стандартный штатив RD ^{а, б, в}	11902997001

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

^а Штативы RD5 или MPA необходимы для использования в сочетании с держателем 5-позиционных штативов в системе **cobas®** 5800.

^б Штатив MPA 16 мм или держатель пробирок на 16 позиций являются предпочтительными штативами для использования с образцами, собранными во вторичные пробирки **cobas®** Secondary Tube.

^в Штативы MPA или RD5 указаны в качестве примеров материалов и каталожных номеров. Обратитесь в ваше региональное представительство компании Roche за подробным списком штативов для образцов и держателей 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*.
- Самостоятельно собранные образцы из влагища после сбора необходимо суспендировать в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®.
- При анализе самостоятельно собранных образцов, которые не были суспендированы в специальной среде после сбора, возможно получение ложноотрицательных или невалидных результатов.
- Все образцы пациентов нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ²⁵ и CLSI Document M29-A4 ²⁶. Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом cobas® HPV и системой cobas® 5800 или системами cobas® 6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия или калия в дистиллированной или деионизованной воде или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Не подвергайте заморозке образцы, хранящиеся в первичных или вторичных пробирках.
- Для достижения предусмотренных эксплуатационных характеристик теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (ПБ) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган и производителю.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов, реагентов 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.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas® omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия или калия. Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Использованные наборы контролей содержат проколотые флаконы с остатками реагента, и при их утилизации следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать разливов реагента и контакта с ним.
- Тест **cobas® HPV**, набор положительных контролей **cobas® HPV** Positive Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas®** Negative Control Kit, реагент **cobas® omni** MGP Reagent и дилуент для образцов **cobas® omni** Specimen Diluent содержат азид натрия в качестве консерванта. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите. Азид натрия может вступать в реакцию со свинцом и медью, которые содержатся в трубах канализации, что приводит к образованию взрывоопасных азидов. При сливе в лабораторную раковину отходов, содержащих азид натрия, смывайте их большим количеством холодной воды, чтобы предотвратить накопление азидов.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в лабораторных перчатках, лабораторном халате и используйте средства для защиты глаз. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями. При работе с образцами и наборами **cobas® HPV**, набором положительных контролей **cobas® HPV** Positive Control Kit, набором буферных отрицательных контролей **cobas®** Buffer Negative Control Kit и реагентами **cobas® omni** для предотвращения контаминации необходимо менять перчатки.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и реагентами и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности в лаборатории свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия или калия в дистиллированной или деионизованной воде, затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разливе материала в приборе **cobas® 5800** или приборах **cobas® 6800/8800** проведите очистку и деконтаминацию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

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

Сбор образцов

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

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

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

Следуйте инструкциям производителя по сбору образцов.

Транспортировка образцов

Образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® или консервирующую жидкость SurePath™, можно транспортировать при температуре 2–30 °С. Транспортировка образцов ВПЧ должна соответствовать национальным, федеральным, государственным и местным правилам перевозки этиологических агентов.²⁷

Хранение образцов

Образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствор PreservCyt®, можно хранить при температуре 2–30 °С в течение 3 месяцев после даты сбора до выполнения теста **cobas® HPV**. Требования к хранению среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium см. на маркировке. Требования к хранению раствора PreservCyt® см. на маркировке. Среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствор PreservCyt® нельзя замораживать.

Перед тестированием на ВПЧ перекрестные сшивки, вызванные матриксом консервирующей жидкости SurePath™, устраняются посредством обработки буфером для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)**.

Преаналитическая обработка является обязательным этапом для всех цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, перед тестированием с помощью теста **cobas® HPV**. Образцы в консервирующей жидкости SurePath™ нельзя замораживать.

Первичные флаконы с цервикальными образцами, собранными в консервирующую жидкость SurePath™, можно хранить в течение 3 месяцев при температуре 2–8 °С или в течение 6 недель при температуре 15–30 °С после даты сбора. При желании образцы в консервирующей жидкости SurePath™ можно смешать с буфером для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer** во вторичной пробирке и хранить при температуре 2–30 °С в течение 6 недель перед проведением этапа нагревания, как описано в разделе «Образцы в консервирующей жидкости SurePath™». Также образцы в консервирующей жидкости SurePath™ можно хранить при температуре 2–30 °С в течение 6 недель после предварительной обработки (как описано в разделе «Образцы в консервирующей жидкости SurePath™») перед тестированием на ВПЧ.

Табл. 15 содержит общую информацию о приемлемых условиях хранения образцов перед тестированием с помощью теста **cobas® HPV**.

Табл. 15 Общая информация о приемлемых условиях хранения образцов перед тестированием с помощью теста **cobas® HPV**

Тип образца		2–8 °C	15–30 °C
Roche Cell Collection Medium и PreservCyt®		3 месяца	3 месяца
SurePath™*	Хранение образца в первичном флаконе до преаналитической обработки	3 месяца	6 недель
	<i>или</i>		
	Хранение образца, смешанного с CSPB, до этапа нагревания	6 недель	6 недель
	<i>или</i>		
	Хранение обработанного образца	6 недель	6 недель

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

Инструкции по использованию

Приготовление суспензии самостоятельно собранного образца

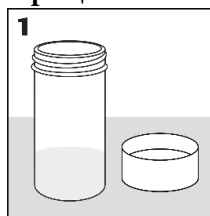
Инструкции по приготовлению суспензии образца к набору *Coran FLOQSwabs®* для самостоятельного сбора образца из влагалища (552C.80)

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

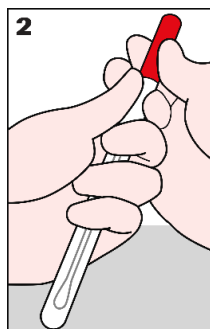
Самостоятельно собранные образцы необходимо внести в среду сразу после их сбора.

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

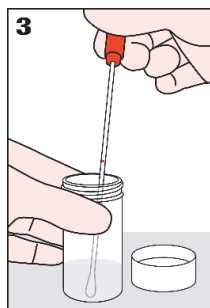
Обращайтесь с собранным образцом аккуратно.



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



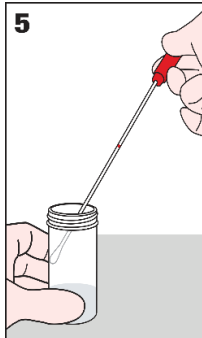
2. Медленно потяните колпачок, чтобы извлечь тампон FLOQSwab из пробирки. **Старайтесь не касаться внутренних стенок пробирки при извлечении тампона FLOQSwab.**



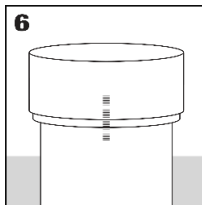
3. Держите флакон одной рукой, затем другой рукой опустите наконечник тампона FLOQSwab во флакон так, чтобы он полностью погрузился в среду и коснулся дна.



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



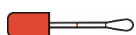
5. Осторожно выньте тампон FLOQSwab вдоль внутренней стенки флакона, пока наконечник не будет извлечен из среды. **Прижмите наконечник ко внутренней стенке флакона, чтобы отжать жидкость** из тампона. Поместите тампон FLOQSwab в пробирку и утилизируйте.



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

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

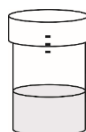
Пояснение терминов



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



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



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

Среда — название жидкости во флаконе.

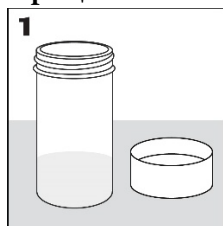
Инструкции по приготовлению суспензии образца к щетке Rovers Evalyn® Brush

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

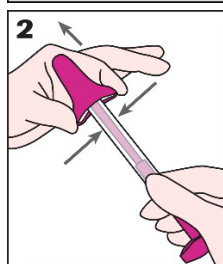
Самостоятельно собранные образцы необходимо внести в среду сразу после их сбора.

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

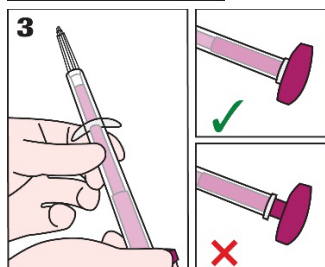
Обращайтесь с собранным образцом аккуратно.



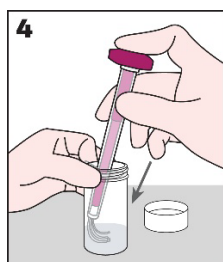
1. Осторожно откройте флакон со средой и поставьте его на ровную устойчивую поверхность.



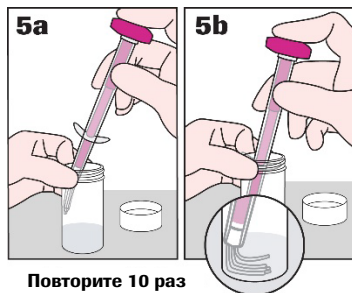
2. Снимите розовый колпачок с щетки Evalyn Brush, стараясь не касаться оголенного конца.



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



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

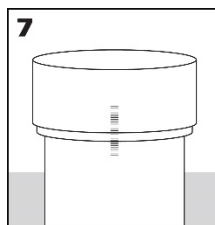


Повторите 10 раз

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

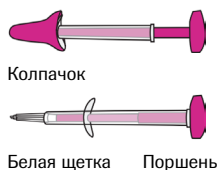


6. Достаньте белую щетку, осторожно проведя ею вдоль внутренней стенки первичного флакона, пока щетка не будет извлечена из среды. Прижмите щетку ко внутренней стенке флакона, чтобы отжать жидкость. Поместите щетку Evalyn Brush обратно в упаковку и утилизируйте.

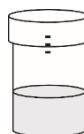


7. Закройте флакон и затяните крышку так, чтобы линии на крышке и флаконе соединились или немного перекрылись. Это позволит предотвратить утечку. Храните в вертикальном положении.

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



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



Пояснение терминов

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

Среда — название жидкости во флаконе.

Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®

Система cobas® 5800

- Система **cobas® 5800** может обрабатывать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® непосредственно из их первичных контейнеров с соответствующим штрихкодом или из вторичной пробирки **cobas® Secondary Tube** с соответствующим штрихкодом (дополнительные инструкции по аликвотированию для системы **cobas® 5800** см. ниже в разделе «Системы **cobas® 5800/6800/8800**»).
- Руками в чистых перчатках установите на **вортекс** закрытый первичный флакон и перемешайте образец в течение **10 секунд** непосредственно перед загрузкой.
 - Откройте первичный флакон и поместите его в держатель для среды для сбора клеток.
- При загрузке первичных флаконов необходимый объем в первичных контейнерах должен быть не менее 3,0 мл.

Системы cobas® 5800/6800/8800

- Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® следует аликвотировать во вторичные пробирки **cobas® Secondary Tube** указанным ниже способом для обработки в системе **cobas® 5800** или системах **cobas® 6800/8800**.
 - Подготовьте для каждого образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® вторичную пробирку **cobas® Secondary Tube** объемом 13 мл со штрихкодом.
 - Руками в чистых перчатках установите на **вортекс** первичный флакон и перемешайте каждый образец в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® в течение **10 секунд** непосредственно перед переносом.
 - Откройте первичный флакон и перенесите не менее **1,0 мл**, но не более **4,0 мл** в подготовленную вторичную пробирку со штрихкодом, подготовленную на этапе 1. *Всегда соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичных контейнеров во вторичную пробирку. Для каждого образца всегда используйте новый наконечник.* Перенесите пробирку в штатив (или закройте вторичную пробирку **cobas® Secondary Tube**, если тестирование будет проводиться позднее).
 - Закройте первичный флакон сменным колпачком, прежде чем переходить к следующему образцу. Храните первичный флакон в вертикальном положении.
 - Загрузите штативы с незакрытыми вторичными пробирками в систему **cobas® 5800** или системы **cobas® 6800/8800** для тестирования на ВПЧ.

Образцы в консервирующей жидкости SurePath™

Системы cobas® 5800/6800/8800

- Перед тестированием с помощью теста cobas® HPV образцы в консервирующей жидкости SurePath™ должны пройти описанную ниже преаналитическую обработку.
 1. Для каждого тестируемого образца в консервирующей жидкости SurePath™ подготовьте вторичную пробирку cobas® Secondary Tube объемом 13 мл со штрихкодом * и аликвотируйте **0,5 мл** буфера для пробоподготовки cobas® Sample Prep Buffer (CSPB) в каждую вторичную пробирку.
 2. Руками в чистых перчатках установите на вортекс каждый первичный флакон образца в консервирующей жидкости SurePath™ и перемешайте в течение **10 секунд** непосредственно перед переносом.
 3. Откройте первичный флакон и перенесите **0,5 мл** образца в консервирующей жидкости SurePath™ в подготовленную вторичную пробирку cobas® Secondary Tube со штрихкодом, подготовленную на этапе 1. *Всегда соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичных контейнеров во вторичную пробирку. Для каждого образца всегда используйте новый наконечник.*
 4. Закройте вторичную пробирку, а затем закройте первичный флакон сменным колпачком, прежде чем переходить к следующему образцу. Храните первичный флакон в вертикальном положении.
 5. Перемешайте каждую вторичную пробирку на вортексе в течение **1 секунды**.
 6. Перенесите пробирки в нагревательное устройство, установленное на **95 °C**, и инкубируйте в течение **20 минут**.
 7. Переместите пробирки в штатив для хранения и остудите до температуры окружающей среды в течение **10 минут**. *Будьте осторожны, так как вторичные пробирки могут быть горячими.*
 8. Перемешайте каждую вторичную пробирку на вортексе в течение **5 секунд**.
 9. Откройте пробирки, утилизируйте колпачки, перенесите пробирки в штативы и обработайте в системе cobas® 5800 или системах cobas® 6800/8800 для тестирования на ВПЧ.
 10. При необходимости образцы в консервирующей жидкости SurePath™, обработанные буфером для пробоподготовки cobas® Sample Prep Buffer, можно сохранить для тестирования на ВПЧ в будущем. После выполнения описанной выше процедуры до этапа 7 пробирки с образцами в консервирующей жидкости SurePath™, обработанными буфером для пробоподготовки cobas® Sample Prep Buffer, можно хранить при температуре 2–30 °C в течение 6 недель до тестирования на ВПЧ.

* Для пробирок, которые проходят этап нагрева для устранения перекрестных сшивок, вызванных матриксом, требуются термостойкие этикетки со штрихкодом.

Номера рекомендованных продуктов см. в разделе «Дополнительные материалы для подготовки образцов».

Рекомендации по процедуре

- Не используйте набор **cobas® HPV**, набор положительных контролей **cobas® HPV Positive Control Kit**, набор буферных отрицательных контролей **cobas® Buffer Negative Control Kit** и реагенты **cobas® omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Убедитесь, что этикетки со штрихкодом образцов на пробирках для образцов видны через отверстия сбоку штативов для образцов. В Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800** приведены описания соответствующих штрихкодов и дополнительная информация о загрузке пробирок для образцов.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800** или систем **cobas® 6800/8800**.

Постановка теста **cobas® HPV** в системе **cobas® 5800**

Выполнять постановку теста **cobas® HPV** в системе **cobas® 5800** можно с минимальным требуемым объемом образца 3,0 мл для образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® из первичного флакона. Аликвоты образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® во вторичных пробирках **cobas® Secondary Tube** можно анализировать с минимальным требуемым объемом 1,0 мл. Объем образца в консервирующей жидкости SurePath™, прошедшего преаналитическую процедуру во вторичной пробирке **cobas® Secondary Tube**, составит 1,0 мл. Преаналитическая процедура для образцов в консервирующей жидкости SurePath™ описана в разделе «Образцы в консервирующей жидкости SurePath™». Подробная информация об эксплуатации прибора приведена в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800**. Рис. 1 отражает схему постановки теста.

- Постановку образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® можно выполнять в первичных флаконах. Перемешайте на вортексе каждый образец в течение 10 секунд непосредственно перед загрузкой.

Примечание. Движения при загрузке и разгрузке держателя контейнеров для среды для сбора (в котором находятся первичные флаконы) должны быть медленными и плавными во избежание разбрызгивания образцов.

- При желании образцы можно аликвотировать во вторичные пробирки **cobas® Secondary Tube** объемом 13 мл со штрихкодом для обработки в системе **cobas® 5800**. Для работы с образцами используйте пипетки с аэрозольным барьером или наконечниками позитивного наполнения.
- В одной постановке может быть любая комбинация образцов (в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и (или) консервирующей жидкости SurePath™) и контейнеров для образцов (первичных или вторичных), и каждый образец может быть протестирован с помощью аналитического пакета (ASAP) либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR), либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипы (HPV-GT).

- Образцы должны обрабатываться после выбора типа образца в интерфейсе пользователя теста **cobas® HPV**, как описано в Табл. 16.
- Для пробирок, используемых для образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, требуются термостойкие этикетки со штрихкодом.
- При назначении теста может быть добавлен комментарий с помощью программного обеспечения прибора. Подробные инструкции по добавлению комментария приведены в Поддержке пользователя системы **cobas® 5800**.

Табл. 16 Выбор типа образца для теста **cobas® HPV** в системе **cobas® 5800**

Образец	Среда для сбора	Поддерживаемый контейнер		Тип образца при обработке
		Первичный флакон	Вторичная пробирка	
Цервикальный образец	Roche Cell Collection Medium	Да	Да	Roche Cell Collection Medium
Цервикальный образец	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Да	Да	PreservCyt®
Цервикальный образец	SurePath™ Preservative Fluid	Нет	Да	SurePath™
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Roche Cell Collection Medium	Да	Да	Self, vaginal – RCCM/PC
Самостоятельно собранный образец из влагалища	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Да	Да	Self, vaginal – RCCM/PC

Рис. 1 Процедура теста cobas® HPV в системе cobas® 5800

1	Войти в систему
2	Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы • Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Загрузить мини-штативы контролей • Загрузить наконечники обработки • Загрузить наконечники элюата • Загрузить планшеты обработки • Загрузить амплификационные планшеты • Загрузить планшеты для жидких отходов • Загрузить реагент MGP • Пополнить дилуэнт для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузить образцы в систему • Действия с каждым флаконом с образцом в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®: ○ Перемешать первичный флакон на вортексе в течение 10 секунд непосредственно перед загрузкой в штатив для образцов - или ○ Подготовить образец во вторичной пробирке cobas® Secondary Tube: ▪ Перемешать первичный флакон на вортексе в течение 10 секунд ▪ Аликвотировать не менее 1 мл образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® во вторичную пробирку cobas® Secondary Tube объемом 13 мл ▪ Перенести пробирку в штатив для образцов • Действия с каждым первичным флаконом с образцом в консервирующей жидкости SurePath™: ○ Аликвотировать 0,5 мл CSPB во вторичную пробирку cobas® Secondary Tube объемом 13 мл ○ Перемешать первичный флакон с образцом в консервирующей жидкости SurePath™ на вортексе в течение 10 секунд ○ Аликвотировать 0,5 мл образца в консервирующей жидкости SurePath™ в подготовленную вторичную пробирку, содержащую 0,5 мл CSPB, и плотно закрыть ○ Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 1 секунды ○ Перенести пробирки в нагревательное устройство, установленное на 95 °C, и инкубировать в течение 20 минут ○ Переместить пробирки в штатив для хранения и охладить до температуры окружающей среды в течение 10 минут ○ Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 5 секунд ○ Открыть пробирку и перенести в штатив • Загрузить штативы с образцами в систему Подтвердить, что образцы были приняты в систему Система подготовится автоматически Задать тесты: • Выбрать «Roche Cell Collection Medium», чтобы задать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium • Выбрать «PreservCyt®», чтобы задать образец в растворе PreservCyt® • Выбрать «SurePath™», чтобы задать образцы в консервирующей жидкости SurePath™, прошедшие необходимую пераналитическую процедуру • Выбрать «Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC», чтобы задать самостоятельно собранные образцы из влагалища Выбрать название теста
4	Запустить постановку нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Удалить пробирки с образцами. При необходимости закрыть все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, для будущего использования. Очистка прибора: • Выгрузить пустые мини-штативы контролей • Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Освободить секцию для амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы Удалить твердые отходы

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

Выполнять постановку теста cobas® HPV можно с минимальным требуемым объемом образца 1,0 мл для образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®, а также для образцов в консервирующей жидкости SurePath™, прошедших преаналитическую процедуру. Преаналитическая процедура описана далее. Подробная информация об эксплуатации прибора приведена в руководстве пользователя систем cobas® 6800/8800. Рис. 2 отражает схему постановки теста.

- Необходимо аликвотировать образцы во вторичные пробирки cobas® Secondary Tube объемом 13 мл со штрихкодом для обработки в системах cobas® 6800/8800. Для работы с образцами используйте пипетки с аэрозольным барьером или наконечниками позитивного наполнения.
- В одной постановке может быть любая комбинация образцов (в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и (или) консервирующей жидкости SurePath™), и каждый образец может быть протестирован с помощью аналитического пакета (ASAP) либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR), либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипы (HPV-GT).
- Образцы должны обрабатываться после выбора типа образца в интерфейсе пользователя теста cobas® HPV, как описано в Табл. 17.
- Для пробирок, используемых для образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, требуются термостойкие этикетки со штрихкодом.
- При назначении теста может быть добавлен комментарий с помощью программного обеспечения прибора. Инструкции по добавлению комментариев см. в руководстве пользователя систем cobas® 6800/8800.

Табл. 17 Выбор типа образца в пользовательском интерфейсе программного обеспечения cobas® HPV

Образец	Среда для сбора	Тип образца при обработке
Цервикальный образец	Roche Cell Collection Medium	Roche Cell Collection Medium (в ПО 2.0) RCCM (в ПО 1.4)
Цервикальный образец	Раствор PreservCyt® (ThinPrep)	PreservCyt®
Цервикальный образец	Консервирующая жидкость SurePath™	SurePath™
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Roche Cell Collection Medium	Self, vaginal – RCCM/PC
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Раствор PreservCyt® (ThinPrep)	Self, vaginal – RCCM/PC

Рис. 2 Процедура теста cobas® HPV в системах cobas® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Задать тесты: • Выбрать «RCCM», чтобы задать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium • Выбрать «PreservCyt», чтобы задать образец в растворе PreservCyt® • Выбрать «Surepath», чтобы задать образцы в консервирующей жидкости SurePath™, прошедшие необходимую пераналитическую процедуру • Выбрать «Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC», чтобы задать самостоятельно собранные образцы из влагалища
2	Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить амплификационные планшеты • Пополнить дилуэнт для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузить образцы в систему • Действия с каждым первичным флаконом с образцом в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®: ○ Перемешать на вортексе в течение 10 секунд ○ Аликвотировать не менее 1 мл образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® во вторичную пробирку cobas® Secondary Tube объемом 13 мл ○ Перенести пробирку в штатив • Действия с каждым первичным флаконом с образцом в консервирующей жидкости SurePath™: ○ Аликвотировать 0,5 мл CSPB во вторичную пробирку cobas® Secondary Tube объемом 13 мл ○ Перемешать первичный флакон с образцом в консервирующей жидкости SurePath™ на вортексе в течение 10 секунд ○ Аликвотировать 0,5 мл образца в консервирующей жидкости SurePath™ в подготовленную вторичную пробирку, содержащую 0,5 мл CSPB, и плотно закрыть ○ Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 1 секунды ○ Перенести пробирки в нагревательное устройство, установленное на 95 °C, и инкубировать в течение 20 минут ○ Переместить пробирки в штатив для хранения и остудить до температуры окружающей среды в течение 10 минут ○ Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 5 секунд ○ Открыть пробирку и перенести в штатив • Загрузить штатив с образцами и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Запуск постановки теста
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Удалить пробирки с образцами. При необходимости закрыть все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, для будущего использования. Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить секцию для амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Результаты

Тест **cobas® HPV** автоматически выявляет и дифференцирует 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR) и (или) 12 генотипов высокого канцерогенного риска с индивидуальным типированием ВПЧ 16 и ВПЧ 18 (HPV-GT).

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

- Как минимум каждые 72 часа или с каждым новым лотом набора необходимо обработать один буферный отрицательный контроль **cobas® Buffer Negative Control** [(-) Ctrl] и один положительный контроль **cobas® HPV Positive Control** [HPV (+) C]. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- Результаты для контролей отображаются в приложении «Контроли».
- В программном обеспечении и (или) в отчете проверьте наличие флагов для подтверждения валидности соответствующих результатов теста (см. «Список кодов флага» в Поддержке пользователя Менеджера данных x800).
- Контроли валидны, если ни для одного из них нет сигнальных сообщений.
- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат для контроля», если соответствующие мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат для контроля», если соответствующие мишени контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если один из контролей невалиден, необходимо повторить тестирование всех контролей и всех связанных образцов. Валидация результатов выполняется программным обеспечением прибора автоматически на основании результатов для контролей.

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

Контроль качества и валидность результатов в программном обеспечении версии 1.4 систем cobas® 6800/8800

- Один буферный отрицательный контроль **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] и один положительный контроль **cobas®** HPV Positive Control [HPV (+) C] обрабатываются в каждой партии с запрашиваемым типом результата (HPV-HR или HPV-GT).
- В программном обеспечении и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для подтверждения валидности партии.
- Все флаги описаны в Поддержке пользователя систем **cobas®** 6800/8800.
- Постановка валидна, если ни для одного из контролей нет сигнальных сообщений. Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста.

Валидность результатов определяется программным обеспечением систем **cobas®** 6800/8800 автоматически на основании результатов для контролей.

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

Результаты образцов отображаются в приложении «Результаты» программного обеспечения. Отображаемые результаты приведены на Рис. 3 и Рис. 4.

Рис. 3 Пример отображения результатов теста **cobas®** HPV при запросе результатов HPV-HR в программном обеспечении системы **cobas®** 5800 и систем **cobas®** 6800/8800 версии 2.0 или более поздней версии

Идентификатор образца	Тест	Результаты контролей	Флаг	Статус	Результат	Дата/время создания
PC_HPVRInv_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Invalid	
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
RCCM_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 36.52)	
SP_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
SP_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 35.44)	
SC_RCCM_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 34.61)	
SC_PC_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	

Примечание. Рисунок действителен для всех типов образцов. При анализе результатов символом флага обозначаются невалидные результаты. Подробное описание флагов приведено в подробных сведениях о результатах.

Рис. 4 Пример отображения результатов теста **cobas® HPV** при запросе результатов HPV-GT в программном обеспечении системы **cobas® 5800** и систем **cobas® 6800/8800** версии 2.0 или более поздней версии

Идентификатор образца	Тест	Результаты контролей	Флаг	Статус	Результат	Дата/время создания
RCCM_HPVGtneg_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
RCCM_HPVGtpos_05	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)	
SP_HPVGtpos_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative	
SP_HPVGtneg_04	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
PC_HPVGtin_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid	
SC_RCCM_HPVGtneg_02	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
SC_PC_HPVGtpos_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 33.63)	

Примечание. Рисунок действителен для всех типов образцов. При анализе результатов символом флага обозначаются невалидные результаты. Подробное описание флагов приведено в подробных сведениях о результатах.

Проверьте наличие флагов для каждого индивидуального образца в программном обеспечении и (или) отчете.

Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы, связанные с валидными контролями, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля».
- Образцы, связанные с невалидными контролями, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля».
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
- Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
- Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результаты» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 18 и Табл. 19.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программном обеспечении отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- При запросе результатов HPV-GT возможны невалидные результаты для одной или нескольких комбинаций мишеней, о которых сообщается отдельно для каждой мишени. См. инструкции по повторному тестированию для соответствующего типа образца ниже.
- Результаты этого теста следует интерпретировать только в сочетании с информацией, полученной в ходе клинического обследования пациента и из его анамнеза.
- Если невалидны результаты по мишеням из образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®, исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Если невалидны результаты по мишеням из образцов в консервирующей жидкости SurePath™, исходный образец следует тестировать повторно при наличии достаточного объема. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

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

Примеры отображения результатов для теста cobas® HPV в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800 версии 1.4 или более поздней версии показаны на Рис. 5 и Рис. 6.

Рис. 5 Пример отображения результатов теста cobas® HPV при запросе результатов HPV-HR в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800 версии 1.4 или более поздней версии

Тест	Идентификатор образца	Валидно	Флаги	Тип образцов	Общий результат	Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid		
HPV-HR	PC_HPVRInv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	NA	Invalid		
HPV-HR	PC_HPVRneg_01	NA		PreservCyt®	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_02	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_03	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRpos_01	NA		RCCM	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_RCCM_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_PC_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SP_HPVRInv_01	NA	Y40T	Surepath™	NA	Invalid		
HPV-HR	SP_HPVRneg_01	NA		Surepath™	NA	HR HPV Negative		

Примечание. Столбцы «Мишень 2» и «Мишень 3» зарезервированы для результатов по ВПЧ 16 и ВПЧ 18 при запросе HPV-GT соответственно.

Рис. 6 Пример отображения результатов теста **cobas® HPV** при запросе результатов HPV-GT в программном обеспечении систем **cobas® 6800/8800** версии 1.4 или более поздней версии

Тест	Идентификатор образца	Валидно	Флаги	Тип образцов	Общий результат	Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_02	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_01	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_04	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	SC_RCCM_HPVGTPos_03	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	SC_PC_HPVGTPos_05	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT	SP_HPVGTPos_06	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	SP_HPVGTPos_02	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVTneg_01	NA		PreservCyt®	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	PC_HPVGTPos_06	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_03	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid	Valid	Valid
HPV-GT	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid	Valid

При получении валидных результатов партии проверьте наличие флагов для каждого образца в программном обеспечении систем **cobas® 6800/8800** версии 1.4 и/или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.
- Столбцы «Валидно» и «Общий результат» не применимы (NA) к результатам теста **cobas® HPV** и помечены, как «NA». Значения, указанные в этих столбцах, **не** оказывают влияния на валидность результатов, представленных в столбцах результатов по отдельным мишеням.
- Зарегистрированные результаты по мишеням для индивидуальных образцов валидны, если в столбце результатов по отдельной мишени не указано «Invalid» (Невалидно).
- При запросе результатов HPV-GT возможны невалидные результаты для одной или нескольких комбинаций мишеней, о которых сообщается отдельно для каждой мишени. См. инструкции по повторному тестированию для соответствующего типа образца ниже.
- Если невалидны результаты по мишеням из образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®, исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Если невалидны результаты по мишеням из образцов в консервирующей жидкости SurePath™, исходный образец следует тестировать повторно при наличии достаточного объема. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

Интерпретация результатов для систем cobas® 5800/6800/8800

Результаты и их соответствующая интерпретация для обнаружения только ВПЧ высокого канцерогенного риска (HR HPV) (Табл. 18) и других генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (Other HR HPV), ВПЧ 16 и ВПЧ 18 (Табл. 19) показаны ниже.

Табл. 18 Результаты теста cobas® HPV и их интерпретация при запросе результатов HPV-HR

Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3	Интерпретация
HR HPV Positive	<Пустая проба>	<Пустая проба>	Образец положителен на ДНК одного из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинацию: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68.
HR HPV Negative			ДНК типов ВПЧ высокого канцерогенного риска 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не обнаружена или не превышает пороговое значение.
HR HPV Invalid/Invalid			Результат для типов ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 невалиден.

Табл. 19 Результаты теста cobas® HPV и их интерпретация при запросе результатов HPV-GT

Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3	Интерпретация
Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative или HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative или HPV 18 Invalid/Invalid	Образец положителен на ДНК одного из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинацию: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68.
Other HR HPV Negative			Типы ВПЧ высокого канцерогенного риска 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не обнаружены или не превышают пороговое значение.
Other HR HPV Invalid/Invalid			Результат для типов ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 невалиден.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative или Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative или HPV 18 Invalid/Invalid	Образец положителен на ДНК ВПЧ 16 типа.
	HPV 16 Negative		ДНК ВПЧ 16 типа не обнаружена или не превышает пороговое значение.
	HPV 16 Invalid/Invalid		Результат для ВПЧ 16 типа невалиден.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative или Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative или HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive	Образец положителен на ДНК ВПЧ 18 типа.
		HPV 18 Negative	ДНК ВПЧ 18 типа не обнаружена или не превышает пороговое значение.
		HPV 18 Invalid/Invalid	Результат для ВПЧ 18 типа невалиден.

Ограничения процедуры

- Тест **cobas® HPV** валидирован только для работы с набором положительных контролей **cobas® HPV Positive Control Kit**, набором буферных отрицательных контролей **cobas® Buffer Negative Control Kit**, реагентом **cobas® omni MGP Reagent**, лизирующим реагентом **cobas® omni Lysis Reagent**, дилуентом для образцов **cobas® omni Specimen Diluent** и промывочным реагентом **cobas® omni Wash Reagent** в системах **cobas® 5800/6800/8800**.
- Тест **cobas® HPV** был валидирован для использования с цервикальными образцами, собранными в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. Рабочие характеристики теста при использовании других сред для сбора и/или типов образцов не были валидированы. Использование других сред для сбора и (или) типов образцов может привести к ложноположительным, ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Тест **cobas® HPV** был валидирован для тестирования образцов из влагалища, собранных с помощью набора *FLOQSwabs®* для сбора образцов из влагалища и щетки Evalyn Brush®, которые затем суспендируются в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®. Рабочие характеристики теста при использовании других сред для сбора и (или) приспособлений для сбора не были валидированы. Использование других сред для сбора и (или) приспособлений для сбора может привести к ложноположительным, ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Тест **cobas® HPV** был валидирован для тестирования цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™ и обработанных буфером для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer** для устранения перекрестных сшивок, вызванных матриксом в консервирующей жидкости SurePath™. Обработка образцов в консервирующей жидкости SurePath™ без соблюдения протокола предварительной обработки буфером для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer** или предварительной обработки альтернативными реагентами может привести к ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Тест **cobas® HPV** определяет ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Этот тест не выявляет ДНК типов ВПЧ низкого риска (например, 6, 11, 42, 43, 44), поэтому не предназначен для тестирования типов ВПЧ низкого риска в клинической практике.¹⁸
- Тест **cobas® HPV** для детекции вируса папилломы человека типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не рекомендуется для оценки вероятности сексуального насилия и других судебно-медицинских оценок.
- Обнаружение ВПЧ высокого канцерогенного риска зависит от количества копий, присутствующих в образце, и может зависеть от методов сбора образцов, факторов пациентки, стадии инфекции и наличия интерферирующих веществ.
- Распространенность инфекции ВПЧ в популяции может повлиять на рабочие характеристики теста. Прогностическая значимость положительного результата снижается при тестировании групп с низкой распространенностью или лиц без риска заражения.
- Инфекция ВПЧ не является индикатором цитологического результата HSIL или лежащей в основе CIN высокой степени злокачественности, а также не означает однозначного возникновения CIN2–3 или рака. У большинства женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого канцерогенного риска, не возникает CIN2–3 или рак.

- Отрицательный результат на ВПЧ высокого канцерогенного риска не исключает возможности возникновения в будущем цитологического результата HSIL, имеющейся CIN2–3 или рака.
- Амплификация и обнаружение β -глобина включены в тест **cobas® HPV** для дифференциации ВПЧ-отрицательных образцов от тех, в которых ВПЧ-сигнал отсутствует из-за недостаточной клеточной массы в образце. Все отрицательные по ВПЧ образцы должны иметь действительный сигнал β -глобина в пределах заранее определенного диапазона, чтобы их было возможно идентифицировать как валидные отрицательные.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Добавление фермента AmpErase в мастермикс теста **cobas® HPV** позволяет выполнять избирательную амплификацию ДНК-мишени; в то же время для предотвращения контаминации реагентов требуется соблюдать стандарты надлежащей лабораторной практики, а также в точности следовать процедурам, описанным в данной инструкции по применению.
- К работе с данным продуктом допускается только персонал, обученный проведению ПЦР и работе с системой **cobas® 5800** и (или) системами **cobas® 6800/8800**.
- 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. Не следует ожидать стопроцентной согласованности между результатами ввиду упомянутых технологических различий и естественной вариабельности тестов.
- Влияние других потенциальных переменных, таких как выделения из влагалища, использование тампонов, спринцевания и т. д., а также переменных, связанных с сбором образцов, не оценивалось.
- В редких случаях мутации в высококонсервативных участках геномной ДНК папилломавируса человека, с которыми связываются праймеры и (или) зонды теста **cobas® HPV**, могут помешать обнаружению вирусной ДНК.
- Присутствие ингибиторов ПЦР может привести к ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Продукты, содержащие карбомер(ы), в том числе вагинальные лубриканты, кремы и гели, могут оказывать интерферирующее влияние при проведении теста и не должны использоваться во время или до сбора образцов. Подробнее см. в результатах оценки интерференции (Табл. 35).
- Отрицательные результаты на ВПЧ не дают оснований отказа от проведения кольпоскопии.
- Положительные результаты теста указывают на наличие любого одного или нескольких типов высокого канцерогенного риска, но, поскольку у пациенток может встречаться коинфекция типами низкого риска, это не исключает наличия типов низкого риска у пациенток со смешанной инфекцией.
- Результаты этого теста следует интерпретировать только в сочетании с информацией, полученной в ходе клинического обследования пациента и из его анамнеза.

Клиническая эффективность при использовании клинических образцов

Были протестированы образцы участниц многоцентрового проспективного популяционного когортного исследования, разработанного для оценки эффективности теста **cobas® HPV** для выявления заболеваний шейки матки высокой степени злокачественности (CIN2, CIN3, рака шейки матки или аденокарциномы *in situ* [ACIS]). Участницы исследования представляли собой общую скрининговую популяцию, гистологическую оценку которой проводила централизованная группа экспертов-патологов (CPRP). К участию в исследовании допускались женщины 25–65 лет, проходящие плановый скрининг на рак шейки матки, подписавшие информированное согласие и получившие оценку по критериям включения/невключения. Брали два цервикальных образца: первый в консервирующую жидкость SurePath™, а второй в раствор PreservCyt®. Образец каждого типа от всех участниц тестировали следующими тремя методами: цитологическое исследование (Pap-мазок), тест **cobas® HPV** для использования в системах **cobas® 6800/8800** и тест **cobas® 4800 HPV**.

Женщинам с результатом цитологического исследования образца в консервирующей жидкости SurePath™ $\geq$ ASC-US было предложено пройти кольпоскопию. Кроме того, для проведения кольпоскопии были отобраны все женщины с положительным результатом теста на ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (положительный результат теста **cobas® 4800 HPV**), а также случайным образом выбранная подгруппа женщин с результатами цитологического исследования NILM (отрицательные на внутриэпителиальные поражения или злокачественные новообразования) и отрицательным результатом на ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (по тесту **cobas® 4800 HPV**). Во избежание систематической ошибки как участницам исследования, так и кольпоскопистам не разглашали результаты всех тестов на ВПЧ и цитологического исследования до тех пор, пока не была завершена кольпоскопия. Кольпоскопию проводили в соответствии со стандартизированным протоколом, согласно которому биоптат брали из всех видимых поражений; при этом всем пациенткам, у которых не визуализировалась граница между плоским и цилиндрическим эпителием, выполняли эндоцервикальное выскабливание, а если отсутствовали видимые поражения, выполняли однократную биопсию случайно выбранной области шейки матки. Все биоптаты были исследованы группой CPRP, состоящей из трех экспертов-патологов, а окончательное решение по противоречивым результатам принимали в соответствии с заранее определенным протоколом. Клиническая эффективность (чувствительность и специфичность) теста **cobas® 4800 HPV** и теста **cobas® HPV** для использования в системах **cobas® 6800/8800** для каждого типа образца измерялась по результатам гистологического исследования, проведенного группой CPRP. Проводились анализы для женщин с результатами гистологического исследования $\geq$ CIN2 по данным группы CPRP. В общей сложности было протестировано 995 образцов в растворе PreservCyt® (Табл. 20) и 841 образец в консервирующей жидкости SurePath™ (Табл. 21) с завершенной гистологической оценкой, собранных в ходе клинического исследования. У 65 женщин был выявлен гистологический диагноз $\geq$ CIN2.

Табл. 20 Эффективность тестов **cobas® HPV** и **cobas® 4800 HPV** для обнаружения $\geq$ CIN2 в образцах в растворе PreservCyt®

	cobas® HPV		Тест cobas® 4800 HPV	
	Оценка	95 % ДИ	Оценка	95 % ДИ
Чувствительность	93,8 % (61/65)	(85,2 %, 97,6 %)	93,8 % (61/65)	(85,2 %, 97,6 %)
Специфичность	41,7 % (387/929)	(38,5 %, 44,9 %)	43,3 % (403/930)	(40,2 %, 46,5 %)

ДИ = доверительный интервал.

Табл. 21 Эффективность тестов **cobas® HPV** и **cobas® 4800 HPV** для обнаружения $\geq$ CIN2 в образцах в консервирующей жидкости SurePath™

	cobas® HPV		Тест cobas® 4800 HPV	
	Оценка	95 % ДИ	Оценка	95 % ДИ
Чувствительность	93,1 % (54/58)	(83,6 %, 97,3 %)	94,8 % (55/58)	(85,9 %, 98,2 %)
Специфичность	43,4 % (340/783)	(40,0 %, 46,9 %)	33,6 % (263/783)	(30,4 %, 37,0 %)

ДИ = доверительный интервал.

Согласованность между результатами теста **cobas® HPV** и составного метода сравнения при использовании образцов в консервирующей жидкости **SurePath™** и растворе **PreservCyt®**

Оценивалась согласованность между результатами теста **cobas® HPV** и составного метода сравнения, который включал результаты обнаружения ДНК ВПЧ с помощью Qiagen Hybrid Capture 2 (hc2; зонд для генотипов высокого риска) и теста **cobas® 4800 HPV**. Положительный результат как теста **cobas® 4800 HPV**, так и анализа с помощью hc2 определялся как положительный результат составного метода сравнения, а отрицательный результат как теста **cobas® 4800 HPV**, так и анализа с помощью hc2 определялся как отрицательный результат составного метода сравнения; при этом образцы с противоречивыми результатами между двумя методами считались неопределенными и не использовались при расчете положительной, отрицательной и общей согласованности результатов. Положительный, отрицательный и общий процент согласованности рассчитывались для каждого типа среды по сравнению с составным методом. Окончательный анализ данных включал результаты теста **cobas® HPV** и составного метода сравнения для 2318 образцов в растворе **PreservCyt®** (Табл. 22) и 1651 образца в консервирующей жидкости **SurePath™** (Табл. 23).

Табл. 22 Согласованность между тестом **cobas® HPV** и составным методом сравнения (hc2 с образцами в растворе **PreservCyt®** и **cobas® 4800 HPV** с образцами в растворе **PreservCyt®**) при использовании образцов, собранных в раствор **PreservCyt®**

Результат cobas® HPV	Результат составного метода сравнения			Всего	ПСП (95 % ДИ)	ПСО (95 % ДИ)	ОПС (95 % ДИ)
	Положительный	Отрицательный	Неопределенный *				
Положительный	195	33	67	295	98,0 % (195/199) (94,9 %, 99,2 %)	98,3 % (1966/1999) (97,7 %, 98,8 %)	98,3 % (2161/2198) (97,7 %, 98,8 %)
Отрицательный	4	1966	53	2023			
Всего	199	1999	120	2318			

ДИ = доверительный интервал, ПСО = процент согласованности отрицательных результатов, ОПС = общий процент согласованности, ПСП = процент согласованности положительных результатов.

* Расхождение в результатах, полученных с помощью hc2 и теста **cobas® 4800 HPV**.

Тест **cobas® HPV** дал три невалидных результата.

Табл. 23 Согласованность между тестом **cobas® HPV** и составным методом сравнения (hc2 с образцами в растворе PreservCyt® и тест **cobas® 4800 HPV** с образцами в консервирующей жидкости SurePath™) при использовании образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™

Результат cobas® HPV	Результат составного метода сравнения			Всего	ПСП (95 % ДИ)	ПСО (95 % ДИ)	ОПС (95 % ДИ)
	Положи- тельный	Отрицат- ельный	Неопреде- ленный *				
Положительный	141	13	50	204	94,0 % (141/150) (89,0 %, 96,8 %)	99,1 % (1376/1389) (98,4 %, 99,5 %)	98,6 % (1517/1539) (97,8 %, 99,1 %)
Отрицательный	9	1376	62	1447			
Всего	150	1389	112	1651			

ДИ = доверительный интервал, ПСО = процент согласованности отрицательных результатов, ОПС = общий процент согласованности, ПСП = процент согласованности положительных результатов.

* Расхождение в результатах, полученных с помощью hc2 и теста **cobas® 4800 HPV**.

Доклинические испытания теста

Было выявлено, что эффективность при использовании цервикальных образцов, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, и цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®, сопоставима. Исследование эффективности при использовании цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, было выполнено с помощью обработки буфером для пробоподготовки **cobas® Sample Prep Buffer**. Все концентрации, указанные в результатах исследований ниже, относятся к обработанным образцам в консервирующей жидкости SurePath™.

Эквивалентность/сравнение систем

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

Результаты, приведенные в инструкциях по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Основные характеристики

Предел обнаружения (LoD)

LoD для ВПЧ 16 и ВПЧ 18 оценивали с использованием клеточных линий SiHa и HeLa на фоне объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. Клеточные линии разводили до концентраций ниже, выше и на уровне ожидаемых значений LoD. Тестирование для каждого уровня концентрации клеточной линии проводилось минимум в 24 повторах в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ с использованием 3 лотов набора реагентов с равным количеством постановок, выполненных на системах **cobas® 6800** и **cobas® 8800**. LoD определялся как уровень клеток ВПЧ в образце, который дает положительные результаты теста по крайней мере в 95 % случаев, и при этом все уровни концентрации выше ожидаемого дают положительные результаты более чем в 95 % случаев.

LoD для SiHa составил 16 клеток/мл как в растворе PreservCyt®, так и в консервирующей жидкости SurePath™; LoD для HeLa составил 16 клеток/мл в растворе PreservCyt® и 8 клеток/мл в консервирующей жидкости SurePath™. Табл. 24 и все таблицы до Табл. 25 содержат результаты для лота набора реагентов, демонстрирующего наиболее консервативный (самый высокий) LoD при анализе на ВПЧ 16 и ВПЧ 18 в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ соответственно.

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

Табл. 24 Уровни предела обнаружения ВПЧ 16 (клеточная линия SiHa) в растворе PreservCyt®

Концентрация SiHa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	22 / 24	91,7 %	73,0–100 %

Табл. 25 Уровни предела обнаружения ВПЧ 16 (клеточная линия SiHa) в консервирующей жидкости SurePath™

Концентрация SiHa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	23 / 24	95,8 %	78,9–100 %
8	21 / 24	87,5 %	67,6–97,3 %

Табл. 26 Уровни предела обнаружения ВПЧ 18 (клеточная линия HeLa) в растворе PreservCyt®

Концентрация HeLa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	22 / 24	91,7 %	73,0–100 %

Табл. 27 Уровни предела обнаружения ВПЧ 18 (клеточная линия HeLa) в консервирующей жидкости SurePath™

Концентрация HeLa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	24 / 24	100 %	85,8–100 %
4	20 / 24	83,3 %	62,6–95,3 %

Инклюзивность

Плазмиды для генотипов высокого канцерогенного риска 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 тестировали на фоне объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. По итогам анализа были обнаружены все 12 генотипов высокого канцерогенного риска, для которых выполнялось тестирование.

Воспроизводимость

Внутрилабораторная воспроизводимость была проверена с использованием панели, каждый образец которой состоял либо из клеточных линий ВПЧ, либо из положительных по ВПЧ клинических образцов, разведенных в отрицательном пуле матрикса цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®, и отрицательном пуле матрикса цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™.

Панель для оценки воспроизводимости была разработана таким образом, чтобы включить образцы с очень низкой, низкой и средней концентрацией ВПЧ (высокоотрицательный, < LoD, ~ LoD и > LoD), а также отрицательные по ВПЧ образцы каждого типа. Тестирование выполняли с тремя лотами набора реагентов cobas® HPV на двух приборах. На системах cobas® 6800 и cobas® 8800 в течение 12 дней было выполнено равное количество постановок, всего 24 постановки для каждого образца панели. Описание панелей для оценки воспроизводимости и наблюдаемые показатели частоты выявления приведены в Табл. 28 и Табл. 29.

Все протестированные образцы панели продемонстрировали ожидаемую частоту выявления. Анализ стандартного отклонения и процентного коэффициента вариации значений Ct из валидных тестов, проведенных на положительных образцах панели, показал, что общий КВ (%) колеблется от 4,32 % до 6,34 % для ВПЧ других генотипов высокого канцерогенного риска (HR HPV) (Табл. 30), от 1,09 % до 4,61 % для ВПЧ 16 (Табл. 31) и от 1,21 % до 3,76 % для ВПЧ 18 (Табл. 32).

Внутрилабораторная воспроизводимость также исследовалась с использованием панелей, приготовленных путем добавления клеточных линий SiHa и HeLa в фон объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, в концентрации на уровне LoD и выше. Воспроизводимость при тестировании панелей образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium была сопоставима с наблюдаемой с панелями образцов в растворе PreservCyt®.

Табл. 28 Обзор внутрилабораторной прецизионности в растворе PreservCyt®

Уровень панели	Ожидаемая частота выявления	Целевой источник	Концентрация ВПЧ	Целевой канал	N проанализировано	N положительно	Частота выявления	95 % ДИ	
								НП	ВП
Отрицательный	0 %	Нет	Нет	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
Высокоотрицательный	≤ 5 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Высокоотрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Высокоотрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		HPV18	72	5	7 %	2 %	15 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	30	42 %	30 %	54 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	HPV16	71	33	47 %	35 %	59 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	HPV18	72	49	68 %	56 %	79 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия SiHa	4,8 клеток/мл	HPV16	72	44	61 %	49 %	72 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия HeLa	4,8 клеток/мл	HPV18	72	49	68 %	56 %	79 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия SiHa	16 клеток/мл	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия HeLa	16 клеток/мл	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия SiHa	48 клеток/мл	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия HeLa	48 клеток/мл	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %

ДИ = доверительный интервал; НП = нижний предел; ВП = верхний предел

Табл. 29 Обзор внутрилабораторной прецизионности в консервирующей жидкости SurePath™

Уровень панели	Ожидаемая частота выявления	Целевой источник	Концентрация ВПЧ	Целевой канал	N проанализировано	N положительно	Частота выявления	95 % ДИ	
								НП	ВП
Отрицательный	0 %	Нет	Нет	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
Высокоотрицательный	≤ 5 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Высокоотрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Высокоотрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	64	89 %	79 %	95 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	HPV16	72	11	15 %	8 %	26 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	HPV18	72	36	50 %	38 %	62 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия SiHa	4,8 клеток/мл	HPV16	72	55	76 %	65 %	86 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия HeLa	2,4 клеток/мл	HPV18	72	47	65 %	53 %	76 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия SiHa	16 клеток/мл	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия HeLa	8 клеток/мл	HPV18	72	70	97 %	90 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клинический образец	Нет	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия SiHa	48 клеток/мл	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия HeLa	24 клеток/мл	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %

ДИ = доверительный интервал; НП = нижний предел; ВП = верхний предел

Табл. 30 Общее среднее значение, стандартные отклонения и коэффициенты вариации (%) для пороговых циклов — другие генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска

			Случайный эффект															
			День		Прибор		Оператор		Лот		Между постановками		В ходе постановки		Остаточный		Всего	
Уро- вень	Частота выяв- ления	Средний Ct	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %
Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt®																		
< LoD	41,7 %	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	0	0	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD	100 %	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD	100 %	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32
Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™																		
< LoD	88,9 %	32,7	0	0	0,16	0,50	0	0	0	0	0	0	0	0	2,07	6,32	2,07	6,34
~ LoD	100 %	32,1	0,45	1,41	0	0	0,32	1,01	0,75	2,32	0	0	0	0	1,65	5,13	1,89	5,89
> LoD	100 %	29,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31	1,04	0	0	1,82	6,09	1,85	6,18

Табл. 31 Общее среднее значение, стандартные отклонения и коэффициенты вариации (%) для пороговых циклов — ВПЧ 16

			Случайный эффект															
			День		Прибор		Оператор		Лот		Между постановками		В ходе постановки		Остаточный		Всего	
Уро- вень	Частота выяв- ления	Средний Ct	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %
Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt®																		
< LoD	46,5 %	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD	61,1 %	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD	100 %	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,16	0,46	0,42	1,20	0,59	1,69
> LoD	100 %	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09
Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™																		
< LoD	15,3 %	36,9	0	0	0	0	0,93	2,52	0	0	0	0	0	0	0,96	2,61	1,34	3,63
< LoD	76,4 %	37,1	0,27	0,72	0,10	0,28	0	0	0,25	0,67	0	0	0,32	0,87	0,58	1,58	0,77	2,07
~ LoD	100 %	36,3	0	0	0,15	0,40	0	0	0,35	0,95	0,12	0,32	0,11	0,29	0,47	1,29	0,62	1,71
> LoD	100 %	35,2	0	0	0,07	0,20	0	0	0,35	0,98	0,01	0,04	0	0	0,33	0,94	0,49	1,38

Табл. 32 Общее среднее значение, стандартные отклонения и коэффициенты вариации (%) для пороговых циклов — ВПЧ 18

			Случайный эффект															
			День		Прибор		Оператор		Лот		Между постановками		В ходе постановки		Остаточный		Всего	
Уро- вень	Частота выяв- ления	Средний Ct	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %	CO	KB, %
Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt®																		
< LoD	68,1 %	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	0	0	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD	68,1 %	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD	100 %	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD	100 %	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0	0	0,33	1,02	0,39	1,23
Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™																		
< LoD	50,0 %	37,3	0,14	0,36	0	0	0,10	0,27	0,25	0,66	0	0	0	0	0,45	1,21	0,54	1,45
< LoD	65,3 %	36,3	0,23	0,65	0	0	0	0	0,27	0,74	0,15	0,42	0,20	0,55	0,54	1,49	0,70	1,92
~ LoD	97,2 %	35,7	0	0	0	0	0	0	0,33	0,94	0,07	0,20	0	0	0,56	1,57	0,65	1,84
> LoD	100 %	34,4	0	0	0,06	0,19	0,02	0,06	0,20	0,57	0,04	0,13	0	0	0,36	1,04	0,42	1,21

Аналитическая специфичность / перекрестная реактивность

Панель бактерий, грибов и вирусов, включая те, которые обычно встречаются в женских мочеполовых путях, а также несколько типов папилломавируса человека, классифицированных как имеющие низкий или неопределенный канцерогенный риск, были протестированы с помощью теста **cobas® HPV** для оценки аналитической специфичности. Перечисленные в Табл. 33 микроорганизмы были добавлены в концентрации примерно 1×10^6 единиц */мл для бактерий и примерно 1×10^5 единиц */мл для вирусов в пулы отрицательных по ВПЧ цервикальных образцов в растворе PreservCyt® и в консервирующей жидкости SurePath™. Тестирование проводилось с каждым потенциально интерферирующим организмом отдельно, а также с каждым организмом, смешанным с клеточными линиями SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) при концентрации приблизительно $3 \times \text{LoD}$. Результаты показали, что ни один из этих организмов не мешал обнаружению ДНК ВПЧ 16 и ВПЧ 18 и не давал ложноположительный результат в образце, отрицательном на ВПЧ.

* Все бактерии количественно определяли как колониеобразующие единицы (КОЕ), за исключением *Chlamydomophila psittaci*, количество которых определяли как элементарные тельца (ЭТ). Все вирусы количественно определяли в единицах/мл согласно данным анализа конечного разведения TCID₅₀, за исключением вируса Эпштейна — Барр, который измерялся в копиях/мл. *Trichomonas vaginalis* определяли количественно в клетках/мл.

Табл. 33 Микроорганизмы, протестированные на аналитическую специфичность/перекрестную реактивность

Аденовирус типа 40	Вирус простого герпеса типа 1	ВПЧ 82
<i>Bacteroides caccae</i>	Вирус простого герпеса типа 2	ВПЧ 83
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	ВПЧ 6	ВПЧ 84
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	ВПЧ 11	ВПЧ 85
<i>Bifidobacterium breve</i>	ВПЧ 26	ВПЧ 89
<i>Bifidobacterium longum</i>	ВПЧ 30	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Candida albicans</i>	ВПЧ 34	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	ВПЧ 40	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>	ВПЧ 42	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium difficile</i> (серогруппа B)	ВПЧ 53	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	ВПЧ 54	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	ВПЧ 55	<i>Proteus mirabilis</i>
Цитомегаловирус	ВПЧ 61	<i>Proteus penneri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ВПЧ 62	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	ВПЧ 64	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus avium</i>	ВПЧ 67	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	ВПЧ 69	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	ВПЧ 70	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	ВПЧ 71	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Вирус Эпштейна — Барр	ВПЧ 72	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Escherichia coli</i>	ВПЧ 73	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	ВПЧ 81	<i>Trichomonas vaginalis</i>

Интерференция

Эффекты эндогенных и экзогенных веществ, которые могут присутствовать в цервикальных образцах, были проверены на потенциальное интерферирующее влияние. Все тесты на интерферирующее влияние проводились с каждым потенциальным интерферирующим веществом отдельно, а также с веществом, смешанным с клеточными линиями SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) при концентрации приблизительно $3 \times \text{LoD}$ в пулах отрицательных по ВПЧ цервикальных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Исследуемые эндогенные вещества представляли собой цервикальную слизь, мононуклеарные клетки периферической крови и цельную кровь. Допускаемые тестом уровни эндогенных веществ по типам образцов приведены в Табл. 34. Тестирование экзогенных веществ включало 17 безрецептурных женских средств гигиены и рецептурных средств, которые перечислены в Табл. 35. Из протестированных безрецептурных средств женской гигиены и отпускаемых по рецепту средств гель с метронидазолом Replens™, вагинальный гель для устранения запаха RepHresh™ и освежающий набор для женщин RepHresh™ Clean Balance™ дали ложноотрицательные результаты. Эти продукты содержат карбомер(ы). Было продемонстрировано, что продукты, содержащие карбомер(ы), дают ложноотрицательные и невалидные результаты. Табл. 35 не является исчерпывающим списком продуктов, содержащих карбомеры.

Потенциальное интерферирующее влияние присутствия ледяной уксусной кислоты также было протестировано в пулах отрицательных по ВПЧ и положительных по ВПЧ цервикальных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®. Тестом допускались концентрации до 5 % (о/о) ледяной уксусной кислоты включительно.

Табл. 34 Обобщенная информация о концентрациях эндогенных веществ, не оказывающих интерферирующее влияние на эффективность

Эндогенное вещество	Roche Cell Collection Medium	PreservCyt®	SurePath™
Слизь	Присутствие *	Присутствие *	Присутствие *
Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК, клеток/мл)	1,00E+06	1,00E+06	1,00E+05
Цельная кровь (% о/о)	10 %	10 %	10 %

* Присутствие означает количество цервикальной слизи, обычно удаляемой из шейки матки перед взятием образца.

Табл. 35 Список веществ, протестированных на интерференцию в цервикальных образцах

Название продукта	
Вагинальный крем с фосфатом клиндамицина	Суппозитории Norforms®
Тиоконазол 1 CVS (тиоконазол 1 Equate™)	Вагинальный крем Premarin®
Крем против зуда Equate™ Vagicare	Вагинальное увлажняющее средство длительного действия Replens™ *
Крем Estrace®	Вагинальный гель для устранения запаха RepHresh™ *
Гель К-У® Ultra	Освежающий набор для женщин RepHresh™ Clean Balance™ *
Вагинальный гель с метронидазолом *	Женский дезодорант-спрей Summer's Eve®
Вагинальный противогрибковый комбинированный набор Monistat® 3	Вагинальная контрацептивная пенка VCF®
Крем против зуда Monistat® Complete Care	Yeast Gard Advanced®
Гине-Лотримин® 7	Ледяная уксусная кислота **

* Вагинальный гель с метронидазолом, Replens™, вагинальный гель для устранения запаха RepHresh™ и освежающий набор для женщин RepHresh™ Clean Balance™ показали интерференцию при уровнях, которые потенциально могут присутствовать в клинических образцах.

** Концентрация ледяной уксусной кислоты ≤ 5 % (о/о) не оказывала интерферирующего влияния. Тестирование ледяной уксусной кислоты проводилось только при использовании цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®.

Перекрестная контаминация

Были проведены исследования для оценки потенциальной перекрестной контаминации в системах cobas® 6800/8800 при использовании теста cobas® HPV. В ходе этого исследования частота перекрестной контаминации между образцами в тесте cobas® HPV составила 0,139 % (1/719) при чередовании очень высокоположительных образцов, представляющих более 95 % положительных результатов в популяции предполагаемого использования, с отрицательными образцами в нескольких постановках. Перекрестная контаминация между разными постановками была определена на уровне 0 % (0/470). Тестирование проводилось с использованием образцов, скомпонованных в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Системные ошибки

Образцы, протестированные в исследовании системной ошибки, представляли собой объединенные отрицательные по ВПЧ клинические цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. В каждый пул клинических образцов добавляли клетки SiHa (ВПЧ 16) и клетки HeLa (ВПЧ 18) до концентрации примерно $3 \times \text{LoD}$ для каждого типа образца. Результаты этого исследования показали, что частота выявления превышает 99 % в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Корреляция методов

Эффективность теста cobas® HPV сравнивалась с эффективностью теста cobas® 4800 HPV при использовании цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®, и цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™. Все образцы в консервирующей жидкости SurePath™ были обработаны буфером для пробоподготовки cobas® Sample Prep Buffer в соответствии с преаналитическим методом, определенным для каждого теста.

Всего для данного корреляционного анализа был протестирован 6961 цервикальный образец, собранный в раствор PreservCyt®, и 5755 цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95%-ые доверительные интервалы приведены в Табл. 36 для образцов в растворе PreservCyt® и в Табл. 37 для образцов в консервирующей жидкости SurePath™. В общей сложности при использовании двух типов образцов на ВПЧ высокого канцерогенного риска было найдено 397 дискордантных образцов; из которых 212 были положительными по результатам теста cobas® HPV и 185 были положительными по результатам теста cobas® 4800 HPV.

Табл. 36 Корреляция между тестом cobas® HPV и тестом cobas® 4800 HPV при использовании цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®

		Тест cobas® 4800 HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Тест cobas® HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска	Положительный	834	146	980
	Отрицательный	57	5924	5981
Всего		891	6070	6961

Результат (%)	95 %-ый доверительный интервал	
Процент согласованности положительных результатов	93,6 %	91,8–95,0 %
Процент согласованности отрицательных результатов	97,6 %	97,2–98,0 %
Общий процент согласованности	97,1 %	96,7–97,5 %

Согласованность при обнаружении ВПЧ 16 / ВПЧ 18 между тестом cobas® HPV и тестом cobas® 4800 HPV (расчетное значение и 95%-ый доверительный интервал): ПСП: 99,5 % (97,2–99,9 %), ПСО: 98,6 % (98,2–98,8 %) и ОПС: 98,6 % (98,3–98,8 %).

Табл. 37 Корреляция между тестом **cobas® HPV** и тестом **cobas® 4800 HPV** при использовании цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™

		Тест cobas® 4800 HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Тест cobas® HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска	Положительный	701	66	767
	Отрицательный	128	4860	4988
Всего		829	4926	5755

Результат (%)		95 %-ый доверительный интервал
Процент согласованности положительных результатов	84,6 %	81,9–86,9 %
Процент согласованности отрицательных результатов	98,7 %	98,3–98,9 %
Общий процент согласованности	96,6 %	96,1–97,1 %

Согласованность при обнаружении ВПЧ 16 / ВПЧ 18 между тестом **cobas® HPV** и тестом **cobas® 4800 HPV** (расчетное значение и 95%-ый доверительный интервал): ПСП: 97,7 % (94,3–99,1 %), ПСО: 99,0 % (98,7–99,3 %) и ОПС: 99,0 % (98,7–99,2 %).

Сравнение эффективности теста при использовании образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®

Было выполнено сравнение результатов теста cobas® HPV для цервикальных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и цервикальных образцов в растворе PreservCyt®. Цервикальные образцы у каждой участницы были взяты одновременно, помещены в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или раствор PreservCyt® в случайном порядке и протестированы. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Эффективность теста cobas® HPV при использовании среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствора PreservCyt® сравнивалась с использованием теста двух образцов в пропорциях. 95%-ые доверительные интервалы для разницы в пропорциях (среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium — раствор PreservCyt®) как для положительных по ВПЧ, так и для отрицательных по ВПЧ результатов включали «0», и это подтверждает, что результаты для цервикальных образцов, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, статистически не отличаются от результатов для цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt® (Табл. 38).

Табл. 38 Результаты тестирования двух образцов по пропорциям для цервикальных образцов, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, и цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®

Подсчет Всего, % Столбец, % Строка, %	Положительные на 14 HPV-HR	Отрицательные на 14 HPV-HR	Всего
Roche Cell Collection Medium (RCCM)	490 16,57 49,80 33,04	993 33,58 50,33 66,96	1483 50,15
Раствор PreservCyt® (PCYT)	494 16,71 50,20 33,51	980 33,14 49,67 66,49	1474 49,85
Всего	984 33,28	1973 66,72	2957

Тестирование двух образцов по пропорциям	Разница в пропорциях	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
P(Положительные на 14 HPV-HR RCCM)-P (Положительные на 14 HPV-HR PCYT)	-0,00473	-0,03868	0,029224
P(Отрицательные на 14 HPV-HR RCCM)-P (Отрицательные на 14 HPV-HR PCYT)	0,004731	-0,02922	0,038676

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и образцов, собранных медицинскими работниками

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

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

Частота невалидных результатов для самостоятельно собранных и собранных медицинскими работниками образцов составила 4,7 % и 0,4 % соответственно. Для корреляционного анализа использовалось в общей сложности 706 валидных парных результатов. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95 %-ные доверительные интервалы приведены в Табл. 39.

Табл. 39 Корреляция между результатами теста образцов из влагалища, самостоятельно собранных с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов

		Собранный медицинским работником цервикальный образец Результат анализа на 14 HPV-HR		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Образец из влагалища, собранный самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80 Результат анализа на 14 HPV-HR	Положительный	165	43	208
	Отрицательный	26	472	498
Всего		191	515	706

	Результат (%)	95 %-ый доверительный интервал
Процент согласованности положительных результатов	86,4 %	80,8–90,5 %
Процент согласованности отрицательных результатов	91,7 %	88,9–93,7 %
Общий процент согласованности	90,2 %	87,8–92,2 %

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush, и образцов, собранных медицинскими работниками

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

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

Частота невалидных результатов для самостоятельно собранных и собранных медицинскими работниками образцов составила 4,7 % и 0,4 % соответственно. Для корреляционного анализа использовалось в общей сложности 744 валидных парных результатов. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95 %-ные доверительные интервалы приведены в Табл. 40.

Табл. 40 Корреляция между результатами теста образцов из влагиалища, самостоятельно собранных с помощью щетки Evalyn® Brush, и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов

		Собранный медицинским работником цервикальный образец		Всего
		Результат анализа на 14 HPV-HR		
		Положительный	Отрицательный	
Образец из влагалища, собранный самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush	Положительный	204	50	254
	Отрицательный	24	466	490
Результат анализа на 14 HPV-HR				
Всего		228	516	744

	Результат (%)	95 %-ый доверительный интервал
Процент согласованности положительных результатов	89,5 %	84,8–92,9 %
Процент согласованности отрицательных результатов	90,3 %	87,4–92,6 %
Общий процент согласованности	90,1 %	87,7–92,0 %

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Типы образцов	• Цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium • Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt® • Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™ • Образцы из влагалища, собранные самостоятельно в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium • Образцы из влагалища, собранные самостоятельно в раствор PreservCyt®
Обрабатываемый объем образца	• Необходимо, чтобы объем в пробирке для образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium составлял ≥ 1000 мкл; прибор обрабатывает 400 мкл • Необходимо, чтобы объем в пробирке для образца в растворе PreservCyt® составлял ≥ 1000 мкл; прибор обрабатывает 400 мкл • Необходимо, чтобы объем в пробирке для образца в консервирующей жидкости SurePath™, обработанного буфером для пробоподготовки cobas® Sample Prep Buffer, составлял 1000 мкл; прибор обрабатывает 400 мкл • В системе cobas® 5800 требуется объем ≥ 3000 мкл для образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium в первичных флаконах; прибор обрабатывает 400 мкл • В системе cobas® 5800 требуется объем ≥ 3000 мкл для образцов в растворе PreservCyt® в первичных флаконах; прибор обрабатывает 400 мкл
Продолжительность тестирования	• < 3,5 часов до первого результата

Условные обозначения

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

Табл. 41 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

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

Техническая поддержка

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

Производитель и импортёр

Табл. 42 Производитель и импортёр



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



Сделано в США

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

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

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2024.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Литература

1. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbio Rev.* 2003;16(1):1-17.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-350.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
4. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005;32 Suppl 1:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1(1):S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1999;91(6):506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):328-337.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-265.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
13. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Device and Radiologic Health, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomavirus [Draft Guidance]. 2015.
14. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(10):687-697, W214-685.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-172.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):330-337.

17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-322.
18. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355.
19. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12(7):663-672.
20. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-7.
21. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
22. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15:677-700.
23. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. 1991;30(31):7661-6.
24. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
25. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
27. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 3.0 12/2024	Добавлена информация о системном программном обеспечении версии 2.0 для систем cobas® 6800/8800. Обновлены примеры отображения результатов в системах cobas® 6800/8800 с программным обеспечением версии 1.4. Удалены номера P/N расходных материалов, дается ссылка на подробную информацию о расходных материалах в Поддержке пользователя системы cobas® 5800 и систем cobas® 6800/8800. Удален символ «Rx Only» на первой странице. Обновлена страница символов. Обновлена рекомендация по обращению в местный уполномоченный орган. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представителем Roche.

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