IVD CE 0086

Панель для пневмонии FilmArray® Pneumonia plus

Инструкция по применению	https://www.online-ifu.com/ITI0038
Краткое руководство	https://www.online-ifu.com/ITI0042
Ведомость безопасности (SDS)	https://www.online-ifu.com/ITI0056

Информация для клиентов и техническая поддержка *для получения более подробной информации о том, как связаться с Отделом по работе с клиентами и технической поддержки, см. Приложение B	телефон: 1-800-735-6544 (бесплатный звонок) электронная почта: support@BioFireDX.com web-страница: www.biofiredx.com Или обратитесь в местное торговое представительство компании «BioMérieux» или к уполномоченному дистрибьютору.

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Панель для пневмонии FilmArray® Pneumonia *plus* представляет собой мультиплексный анализ нуклеиновых кислот, предназначена для использования с системами FilmArray®, FilmArray®2.0 или FilmArray® Torch для одновременного качественного обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот множества респираторных вирусов и бактерий, а также выбора генов резистентности к антимикробным препаратам в мокрота-подобных образцах (индуцированная или отхаркиваемая мокрота, или эндотрахеальные аспираты) или образцах, полученных при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (БАЛ или мини-БАЛ), у лиц с подозрением на инфекции нижних дыхательных путей.

Следующие бактерии определяют полуколичественно с указанием категорий, представляющих приблизительно 10^4, 10^5, 10^6 или ≥10^7 геномных копий бактериальных нуклеиновых кислот на милилитр (копий/мл) образца, чтобы помочь в оценке относительного содержания нуклеиновых кислот этих часто встречающихся в образце бактерий:

Бактерии, содержащие которых сообщалось с указанием категорий 10^4, 10^5, 10^6 или ≥10^7 копий/мл		
комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* комплекс *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Haemophilus грипна* *Klebsiella aerogenes*	*Klebsiella oxytoca* группа *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella catarrhalis* *Proteus spp.* *Pseudomonas aeruginosa*	*Serratia marcescens* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Следующие атипичные бактерии, вирусы и гены резистентности к антимикробным препаратам определяют качественно:

Атипичные бактерии		
Chlamydia pneumoniae	*Legionella pneumophila*	*Mycoplasma pneumoniae*
Вирусы		
Аденовирус Коронавирус Человеческий метапневмовирус	Человеческий риновирус/энтеровирус Грипп A Грипп B	Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) Вирус парагриппа Респираторный синцитиальный вирус
Гены резистентности к антимикробным препаратам		
CTX-M IMP KPC	NDM OXA-48-подобный VIM	mecA/C и MREJ

Обнаружение и идентификация специфических нуклеиновых кислот вирусов и бактерий, а также оценка относительного содержания нуклеиновых кислот в бактериальных образцах, собранных от лиц, имеющих признаки и/или симптомы респираторной инфекции, помогает в диагностике инфекции нижних дыхательных путей, если используется в сочетании с другой клинической и эпидемиологической информацией. Результаты этого теста не следует использовать как единственное основание для постановки диагноза, назначения лечения или при принятии других решений в отношении ведения пациента.

Отрицательные результаты при наличии респираторного заболевания могут быть обусловлены инфекцией патогенами, которые не обнаруживаются при использовании этого теста, патогенами ниже предела обнаружения или в случае, если анализируемые бактерии присутствуют на уровне ниже самой низкой из определяемых категорий 10^4 копий/мл. Обнаружение анализируемых параметров не исключает сочетанную инфекцию с другими микроорганизмами; агент(-ы), обнаружненные при применении панели FilmArray Pneumonia *plus*, могут не являться однозначной причиной заболевания. Дополнительные лабораторные исследования (например, бактериальная и вирусная культура, иммунофлюоресценция и рентгенография) могут потребоваться при обследовании пациента с возможной инфекцией нижних дыхательных путей.

Обнаружение нуклеиновой кислоты бактерий может указывать на колонизацию или на наличие нормальной микрофлоры дыхательных путей и может не указать на возбудителя пневмонии. Результаты для полуколичественной категории (копий/мл), генерируемые панелью FilmArray Pneumonia *plus*, не эквивалентны КОЕ/мл и не коррелируют единообразно с количеством анализируемых бактерий в отличие от КОЕ/мл. Для образцов, в которых обнаружены несколько бактерий, относительное содержание нуклеиновых кислот (копий/мл) может не коррелировать с относительным содержанием бактерий, которое определялось культуральным методом (КОЕ/мл). Проведение

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

корреляция с клиническими данными рекомендовано для определения значимости полуколичественных категорий (копий/мл) для клинического ведения.

Обнаружение гена резистентности к антимикробным препаратам может быть ассоциировано или может быть не ассоциировано с микроорганизмом(-ами), который является причиной развития заболевания. Отрицательные результаты для этих количественных определений для гена резистентности к антимикробным препаратам не указывают на наличие чувствительности к соответствующим классам антимикробных препаратов, так как существует множество механизмов резистентности к антимикробным препаратам.

Резистентность к антимикробным препаратам может возникать поредством множества механизмов. Результат «не обнаружен» для генетического маркера резистентности к антимикробным препаратам не указывает на наличие чувствительности к соответствующим антимикробным препаратам или классам лекарственных препаратов. Результат «обнаружен» для генетического маркера резистентности к антимикробным препаратам может не быть однозначно связан с обнаружением микроорганизма(-ов). Культуральный метод необходим для получения изолятов для тестирования на чувствительность к антимикробным препаратам, и результаты использования панели FilmArray Pneumonia *plus* следует использовать в сочетании с результатами культурального метода для определения чувствительности или резистентности бактерий.

В связи с генетическим сходством между человеческим риновирусом и энтеровирусом, тест не может надежно дифференцировать их. За получением положительного результата для риновируса/энтеровируса должно следовать использование альтернативного метода (например, культура клеток или секвенирование), если требуется дифференцировка.

О положительных результатах для MERS-CoV следует сообщать в государственные и местные отделы здравоохранения. В этих случаях следует предпринять попытку получения культуры вируса, кроме случаев, когда доступно оборудование BSL 3+ для получения образцов и выращивания культуры.

Культуральный метод необходим для того, чтобы идентифицировать патогены, не обнаруживаемые при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*, чтобы дополнительно установить вид анализируемого микроорганизма, род, комплекс или группы в случае необходимости, чтобы идентифицировать бактериальные патогены, присутствующие в количестве ниже категории 10^4копий/мл, в случае необходимости и для тестирования на чувствительность к антимикробным препаратам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ПОЯСНЕНИЕ К ТЕСТУ

Патогены, инфицирующие нижние отделы дыхательных путей, вызывают острые местные и системные заболевания, при этом наиболее тяжелые случаи отмечаются у детей, пожилых людей и лиц с ослабленной иммунной системой. Симптомы со стороны нижних дыхательных путей могут включать затруднение дыхания, слабость, лихорадку, кашель, и общее недомогание. В связи со сходством заболеваний, вызываемых многими вирусами и бактериями диагностика, основанная только на клинических симптомах, вызывает затруднения. Идентификация потенциальных возбудителей предоставляет данные, которые помогают врачу при определении надлежащего лечения для пациента и реакции общественного здравоохранения в отношении сдерживания заболеваемости. Панель FilmArray Pneumonia *plus* предназначена для одновременного обнаружения и идентификации патогенов инфекций нижних дыхательных путей и соответствующих генов резистентности к антимикробным препаратам (РАМП), описанных ниже, а также оценки относительного содержания нуклеиновых кислот из указанных часто встречающихся бактериальных агентов.

Краткое описание обнаруживаемых микроорганизмов

Бактерии (определяются полуколичественно с указанием результатов в виде категории «копий/мл»)

Комплекс Acinetobacter calcoaceticus-baumannii – *Acinetobacter baumannii* - это широко распространенная неферментирующая грамотрицательная коккобацилла, которая преимущественно выступает в качестве оппортунистического патогена, инфицирующего пациентов в критическом состоянии. Она нечасто входит в состав нормальной микрофлоры кожи. Внутрибольничная пневмония является наиболее частой инфекцией, вызываемой *A. baumannii*, хотя частота других нозокомиальных инфекций, вызываемых *A. baumannii* возрастает.[1] Некоторые родственные виды *Acinetobacter* невозможно достоверно дифференцировать от *A. baumannii* при применении некоторых ручных или автоматических систем фенотипической идентификации микроорганизмов. Эти виды, которые включают *A. calcoaceticus*, *A. pittii* (геномовиды 3), *A. seifertii* и *A. nosocomialis* (геномовиды 13TU) сгруппированы вместе с *A. baumannii* в ***комплекс Acinetobacter calcoaceticus-baumannii (ACB)***. Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью демонстрируют резистентность к большинству классов антибиотиков, включая карбапенемы. Различные карбапенем-гидролизующие металло-β-лактамазы могут могут вырабатываться этими бактериями.[2]

Комплекс Enterobacter cloacae– *Enterobacter cloacae* и соответствующие члены комплекса *E. cloacae* (*Enterobacter asburiae, Enterobacter hormaechei, Enterobacter kobei* и *Enterobacter ludwigii*) представляют собой грамотрицательные палочковидные бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*, они являются компонентом нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Все члены комплекса обычно идентифицируются как «*E. cloacae*», так как группа гетерогенна. Комплекс *E. cloacae* принимает участие во множестве нозокомиальных инфекций, которые значимы по своей степени тяжести у пациентов ОИТ.[9] Представителей комплекса обычно идентифицируют

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

как «*E. cloacae*» и наряду с видами, входящими в состав комплекса, *E. cloacae*, *E. hormaechei* и *E. asburiae* являются наиболее часто приводят к пневмонии, при этом обнаружено, что *E. cloacae* иммеет больше типов β-лактамаз, чем другие виды.[4] До 31 % случаев нозокомиальной пневмонии, вызываемой *Enterobacter*, в ОИТ ассоциированы со штаммами, демонстрирущими резистентность к цефалоспоринам.[5]

Escherichia coli – это кишечная грамотрицательные бактерия, которая входит в состав нормальной микрофлоры кишечника людей и животных. *E. coli* обнаруживается приблизительно в 6-9 % случаев внебольничной пневмонии (CAP) и внутрибольничной пневмонии (HAP) и обусловивает 1,2 % всех диагнозов пневмонии в США.[6,7] *E. coli* выступает в качестве оппортунистическго возбудителя пневмонии, и прогноз, ассоциированный вызываемой *E. coli* пневмонией хуже, чем таковой для пневмонии, вызываемой другими бактериями и вирусами.[7] Как в случаев с другими *Enterobacteriaceae*, β-лактамазы расширенного спектра (ESBLs) представляют собой значительную проблему в отношении резистентности к антибиотикам.

Haemophilus influenzae - грамотрицательная коккобацилла, выделяемая исключительно от человека[8], которая может присутствовать в составе нормальной микрофлоры ротоглотки и может вызывать инфекции, если попадает в нижние отделы дыхательных путей.[9–11] Штаммы *H. influenzae* разделены на две группы на основании наличия или отсутствия полисахаридной капсулы.[12,13] Инкапсулированные штаммы дополнительно деляться на шесть серотипов (с «a» до «f»). До широкого распространения применения *H. influenzae* конъюгированных вакцин против b (Hib), Hib вызывала >80 % инвазивных инфекций *H. influenzae*, преимущественно у детей в возрасте младше пяти лет.[12,13] В регионах общепринятой вакцинации большинство случаев инвазивной инфекции *H. influenzae* вызываются не поддающимися типированию штаммами и преимущественно поражают детей в возрасте младше одного года и пожилых лиц[12], при этом смертность составляет 13 % - 20 %.[13] Приблизительно 20 % - 35 % изолированных штаммов являются резистентными к амоксициллину.[12] Никаких данных, указывающих на носительство генов резистентности к антимикробным препаратам, обнаруженных при использовании панели FilmArray Pneumoniae *plus*, не было зарегистрировано в литературе.[14,15]

Klebsiella aerogenes (ранее - *Enterobacter aerogenes*[16]) - это грамотрицательная палочковидная бактерия, обнаруживаемая в составе нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. В последние годы *K. aerogenes* стала третьей лидирующей причиной нозокомиальных пневмоний после *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.[17] Предполагают, что это относительно недавнее появление обусловлено избыточным применением цефалоспорина расширенного спектра; штаммы, выделенные от пациентов в Европе и Израиле, показали высокую резистентность к β-лактамным антибиотикам.[18]

Klebsiella oxytoca - это аэробная грамотрицательная палочковидная бактерия, которая находится на поверхностях слизистых оболочек (носоглотка и кишечник) и обнаруживается в сельскохозяйственных условиях. Оппортунистические инфекции, обусловленные *K. oxytoca*, включают инфекции мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, пневмонию и септицемию. Тогда как *K. oxytoca* является редким возбудителем при внебольничной пневмонии, то идентифицируется более часто при угрожающей жизни

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

внутрибольничной пневмонии.[19] Возрастающая доля изолятов *K. oxytoca* при бактериемии демонстрирует резистентность к β-лактамам расширенного спектра, особенно если в анамнезе имело место применение антибиотиков[20]. Кроме того, резистентность к карбапенемам наблюдалась при нозокомиальных вспышках *K. oxytoca*.[21] Биохимическая дифференциация между видами *Klebsiella* вызывает затруднения. Изоляты *K. oxytoca* могут быть ошибочно идентифицированы как *K. pneumoniae* при применении ручных или автоматических биохимических алгоритмов обнаружения.[22]

Группа Klebsiella pneumoniae – группа *Klebsiella pneumoniae* включает три филогруппы, недавно классифицированные как отдельные виды; *K. pneumoniae (KPI), K. quasipneumoniae (KPII)* и *K. variicola (KPIII).*[23,24] Все три вида могут обладать многими из аналогичных факторов вирулентности и иметь биохимические и генетические сходства, что делает затруднительным отличить *K. quasipneumoniae* и *K. variicola* от *K. pneumoniae* клинически или при использовнии стандартных культуральных методов[253]. *Klebsiella pneumoniae* – это грамотрицательная палочковидная бактерия, встречающаяся как компонент нормальной микрофлоры в ротовой полости и на коже человека.[23] Однако, если *K. pneumoniae* аспирируется в легкие, она может вызывать повреждение альвеол, приводя к пневмонии.[23] *K. pneumoniae* ассоциирована чаще всего с нозокомиальными инфекциями у пожилых лиц или лиц с ослабленным иммунитетом.[26] *Klebsiella spp.* Представлят собой оппортунистические патогены, вызывая 7 % - 14 % внутрибольничной пневмонии и ~8 % всех нозокомиальных бактериальных инфекций в Соединенных Штатах Америки.[27] Смертность, ассоциированная с инфекцией *K. pneumoniae* легких, частично обусловлена возникновением у этих бактерий генов резистентности к антибиотикам, таким как карбапенемазы.[26,28]

Moraxella catarrhalis - это оппортунистический грамотрицательный бактериальный патоген дыхательных путей у человека. Возрастает признание клинической значимости этого микроорганизма при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых.[29] Только 1 % - 3 % случаев внебольничной пневмонии были обусловлены *M. catarrhalis*[30]; однако полагают, что она является значимым вызывающим пневмонию патогеном для лиц пожилого возраста и/или истощенных лиц, тех, которые имеют фоновые респираторные заболевания, такие как ХОБЛ, а также в случаях внутрибольничной пневмонии.[31,32] Смертность, обусловленная пневмонией *M. catarrhalis*, составляет 10 % - 29 %, при этом более высокий уровень наблюдается у пациентов с фоновым респираторным заболеванием и сочетанной инфекцией с другими респираторными патогенами.[32] Большинство штаммов *M. catarrhalis* в настоящее время вырабатывают β -лактамазы.[33]

Proteus spp. – члены грамотрицательного рода **Proteus** главным образом выделяют в клинической лаборатории, при этом *Proteus mirabilis* является наиболее насто наблюдаемым видом. Считается, что большинство инфекций (приблизительно 85 %) являются внебольничными[34]; однако нозокомиальные вспышки также возникали.[35] Резистентность к антимикробным препаратам стала возрастающей проблемой при инфекциях *Proteus*, при этом приблизительно 32 % изолятов вырабатывают β-лактамазы расширенного спектра.[36]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Pseudomonas aeruginosa - грамотрицательный оппортунистический патоген, который является основной причиной нозокомиальных инфекций и обусловливает 10 % всех случаев внутрибольничной инфекции.[37] Он сообщался в качестве возбудителя, как внебольничной пневмонии (CAP), так и внутрибольничной пневмонии (HAP), часто ассоциирован с применением аппаратов для искусственной вентиляции легких. *P. aeruginosa* чувствительна к ограниченному числу антибиотиков (антисинегнойные пенициллины и цефалоспорин, карбапенемы и фторхинолон)[38], и инфекция *P. aeruginosa* с множественной лекарственной резистентностью (MDR) становится возрастающей проблемой в клиниках.[37] Карбапенемаза, KPC, была также идентифицирована в изолятах *P. aeruginosa*.[39]

Serratia marcescens – *Serratia* представляют собой грамотрицательные бактерии, которые являются частыми нозокомиальными патогенами и колонизаторами. *S. marcescens* представляет собой первичный патогенный вид рода *Serratia*. Он вызывает особую озабоченность в связи с возникающей антибиотикорезистентностью к часто применяемым препаратам, таким как β-лактамы, аминогликозиды, карбапенемы и фторхинолон. Непигментированная *S. marcescens* более резистентна к антибиотикам и ассоциирована с большинством вспышек.[40] Передача может происходить при контакте от человека к человеку, через медицинское оборудование, жидкости для внутривенного введения или другие растворы.[41]

Staphylococcus aureus – это грамположительный кокк, который растет в форме виноградо-подобных кластеров. Частая оппортунистическая бактерия *S. aureus* способная вызывать широкий ряд заболеваний и считается наиболее клинически значимым человеческим патогеном из рода *Staphylococcus*. *S. aureus* обладает широким профилем факторов вирулентности, реализует различные стратегии для того, чтобы избегать иммунного ответа хозяина, а также этот микроорганизм стал резистентным к большинству лекарственных препаратов.[42] Он является одним из наиболее распространенных этиологических агентов при инфекциях нижних дыхательных путей, обусловливая 3 % - 14 % всех случаев внебольничной пневмонии (CAP), а в 17 % случаев является наиболее часто описываемым изолятом при внутрибольничной пневмонии (HAP).[43] Оценивается, что приблизительно 40 % изолятов *S. aureus* могут быть метициллин-резистентными.[44] Первичным медиатором резистентности к метициллину у стафилококков является приобретение гена *mecA*.

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* группы B или GBS) представляют собой грамположительные каталаза-отрицательные кокки, которые растут цепочками или парами. Виды *Streptococcus* часто обнаруживают как условно-патогенные бактерии на слизистых оболочках и иногда присутствуют в качестве переходящей микрофлоры кожи.[42] Стрептококки исторически группировались как β-гемолитические или не β-гемолитические, пиогенные (гноеобразующие) или непиогенные, а также делятся в соответствии с наличием определенных антигенов на поверхности (т.е. группы по методу Лэнсфилд). Группы по Лэнсфилд A, B, C и G являются пиогенными, а большинство также β-гемолитическими.[42] *S. agalacticae* может вызвать, как неонатальную инфекцию с ранним возникновением, характеризующуюся сепсисом и пневмонией в течение первых семи дней жизни; а также заболевание с поздним возникновением менингита и сепсиса в

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

возрасте от семи дней до трех месяцев жизни.[42] У взрослых пациентов спектр инфекций *S. agalacticae* включает бактериемию, пневмонию, менингит и эндокардит.[42]

Streptococcus pneumoniae - это грамположительная бактерия, которая колонизирует верхние отделы дыхательных путей и является наиболее часто выделяемым респираторным патогеном при внутрибольничной пневмонии. *S. pneumoniae* обусловила приблизительно 30 400 случаев инвазивных инфекций в США в 2016 г., приведших к оцененным 3690 случаям смерти.[45] Существуют две лицензированные мультивалентные пневмококковые вакцины в США (PPV23 и PCV13), которые рекомендованы для новорожденных, лиц с ослабленным иммунитетом, а также лиц в возрасте старше 65 лет и помогают снизить риск, как инвазивной инфекции, так и пневмококковой пневмонии на 50 % - 80 %.[46]

Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* группа A или GAS) колонизирует кожу человека и верхние дыхательные пути, при этом эти области являются первичными очагами инфекций и основными резервуарами для передачи этой грамположительной бактерии.[42] *S. pyogenes* обладает сложным механизмом вирулентности для того, чтобы избежать механизмов защиты хозяина,[47,48] и вызывает глубокие или инвазивные инфекции, в частности бактериемию, сепсис и глубокие инфекции мягких тканей.[42] Совсем недавно *S. pyogenes* был идентифицирован в качестве редкого возудителя пневмонии в частности у пожилых пациентов или других лиц с фоновыми проблемами со здоровьем.[49] Интересно, что сезон пика для инфекций *S. pyogenes*, кажется, совпадает с сезоном пика для вируса гриппа, а пациенты, инфицированные обоими микроорганизмами, имеют более высокую смертность.[49]

Атипичные бактерии

Chlamydia pneumoniae (ранее известная как *Chlamydophila pneumoniae*) является облигатной внутриклеточной бактерией, которая вызывает острые инфекции дыхательных путей и представляет собой частую причину внебольничной атипичной (которую можно перенести «на ногах») пневмонии и бронхита.[50–52] *C. pneumoniae* имеет инкубационный период приблизительно три недели и может передаваться от бессимптомных носителей.[52] Вспышки возникают в школах, военных казармах и домах инвалидов.[53] Не было выявлено пикового сезона для инфекций *C. pneumoniae.*

Legionella pneumophila - это грамотрицательные палочки с особыми требованиями к питательным средам, такими как зависимость от L-цистеина и железа[54], и она является возбудителем болезни легионеров. Предполагают, что водная и почвенная среды являются естественными резервуарами многих различных типов видов *Legionella*.[54] Около 90 % случаев легионеллеза человека, о которых сообщают по всему миру, были обусловлены *L. pneumophila*.[54] Приблизительно 5 % случаев у госпитализированных взрослых с пневмонией были обусловлены видами *Legionella*.[54] Клинические признаки, ассоциированные с болезнью легионеров включают лихорадку, боли в теле и кашель, иногда сопровождающиеся одышкой, головной болью, спутанностью сознания, тошнотой или диареей.[55]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Mycoplasma pneumoniae – это еще один бактериальный возбудитель внебольничной атипичной пневмонии, возникающий часто в случаях вспышек.[56,57] Время инкубации для инфекции *M. pneumoniae* составляет приблизительно от 1 до 4 недель.[58] Респираторная инфекция *M. pneumonia* не имеет определенного сезона с наиболее высокой частотой, но эпидемии имеют периодичность 3-7 лет.[57]

Гены резистентности к антимикробным препаратам

CTX-M (β-лактамаза расширенного спектра (ESBL)) - CTX-M – это β-лактамаза расширенного спектра класса A, которая возникает вследствие мобилизации хромосомных генов (bla) из *Kluyvera* spp. и предоставляет резистентность к широкому спектру цефалоспоринов. Эта группа β-лактамаз может переноситься плазмидами, а ген bla_{CTX-M} может обнаруживаться в многочисленных копиях на клетку в большинства грамотрицательных огранизмов-хозяинов. Филогенетические анализы CTX-M описывают пять основных линий или филогрупп (группы CTX-M 1, 2, 8, 9 и 25) и более 150 типов или вариантов.[59] CTX-M ESBL преимущественно обнаруживаются в семействе *Enterobacteriaceae*. Однако о таковых сообщалось у других некишечных грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii, Vibrio spp.* и *Aeromonas spp*.[60] На протяжении последнего десятилетия ферменты CTX-M охватили другие ESBL, включая преимущественно варианты ESBL TEM и SHV.[61]

IMP (резистентность к карбапенемам) - β-лактамазы IMP (имипенем) представляют собой переносимые в плазмидах металло-β-лактамазы (MBL), принадлежащие к классу B1 MBL по классификации Ambler. Были идентифицированы многие отдельные типы IMP (пронумерованы 1-60), которые имеют потенциал предоставления различных уровней антибиотикорезистентности в отношении β-лактамов широкого спектра, таких как карбапенемы, цефамицины и оксиминоцефалоспорины.[62,63] MBL гидролизует практически все β-лактамы, приводя к неэффективности препаратов, а также к бактериальной резистентности к этому классу антибиотиков.[64] Так как общепринятые руководства рекомендуют β-лактамы в качестве предпочтительного лечения для пациентов с внебольничной пневмонией (CAP), возросшее развитие резистентности MBL у патогенов нижних дыхательных путей вызывает особые опасения.[65] Носительство гена bla_{IMP} было обнаружено у штаммов *Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*.[66]

KPC (резистентность к карбапенемам) – ген карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (blaKPC или называемый в этом документе KPC) предоставляет резистентность к классу карбапенемов из β-лактамов и считается в настоящее время наиболее частой и быстро возникающей карбапенемазой в Соединенных Штатах Америки. Хотя изначительно ее выделяли из *Klebsiella pneumoniae*, ген с тех пор диссеминировал в другие роды/виды, включая *Acinetobacter, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, Salmonella, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca* и другие *Enterobacteriauuceae*. По данным на конец 2016 г., существует несколько известных вариантов KPC, которые были идентифицированы (названы до KPC-26). Наиболее часто выделяемыми типами являются KPC-2 и KPC-3.[67] Карбапенем-резистентные *Enterobacteriaceae* (CRE) предсталяют собой возрастающие по своей

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

значимости патогены в госпитальных условиях. Ограниченные варианты лечения существуют для CRE, и они ассоциированы с высокими уровнями смертности. Лица с наиболее высоким риском включают пациентов, получающих длительные курсы антибиотиков, и лиц с имплантируемыми изделиями (например, аппараты для искусственной вентиляции легких, мочевые катетеры или внутривенные катетеры).[67]

***mec*A/C и MREJ (резистентность к метициллину)** - метициллин-резистентные (MR) стафилококки представляют собой серьезное опасение, как при внутрибольничных, так и внебольничных инфекциях. Существует мало вариантов для лечения этих инфекций, так как бактерии резистентны, как к природным, так и полусинтетическим β-лактамным антибиотикам (например, оксациллин/метициллин).[42] Первичный механизм метициллинорезистентности заключается в приобретении гена mecA, который кодирует пенициллин-связывающий белок (PBP2a), который имеет низкую аффинность к β-лактамам. Ген *mecA* переносится в интегрированном в хромосому подвижном генетическом элементе под названием «стафилококковая хромосомная кассета *mec» (SCCmec)*. В 2011 г. кассета *SCCmec* типа XI, несущая дивергентный гомолог mecA (*mecC*), который также обеспечивает резистентность к метициллину, была идентифицирована в Европе.[68] У *S. aureus* кассета *mec* встраивается в определенную область генома *S. aureus*[69,70], это встраивание создает MREJ (правое крайнее соединение SCCmec). Соединение или точка встраивания *mecA/C* в касссете могут варьировать, приводя к множеству типов MREJ (i-xx). Количественное определение MREJ с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus* предназанчено для обнаружения этого специфического явления встраивания в геноме *S. aureus*.

NDM (резистентность к карбапенемам) - металло-β-лактамаза New Delhi (NDM) представляет собой плазмида-опосредованный фермент, который предоставляет резистентность ко всем имеющимся в настоящее время β-лактамным антибиотикам за исключением азтреонама.[71,72] Существуют 16 различных типов NDM, которые можно найти у множества грамотрицательных видов, при этом NDM-1 распознается по всему миру. Ген bla_{NDM} широко и быстро диссеминировался по всем *Enterobacteriiceae*, а также другим грамотрицательным бактериям.[72–76] Плазмиды, кодирующие NDM, легко переносятся и способны к широкому спектру перестроек, что позволяет предположить обширную передачу, а также пластичность среди бактериальных популяций[73]. NDM-продуцирующие бактерии с множественной лекарственной резистентностью являются в настоящее время наиболее преобладающими продуцентами карбапенемазы в Европе, и ожидается, что эта тенденция продолжится по всему миру.

OXA-48-подобные гены (резистентность к карбапенемам) - β-лактамазы оксациллиназы (OXA) представляют собой группу первично плазмидно-опосредуемых ферментов, которые обеспечивают резистентность к пенициллинам, цефалоспоринам и карбапенемам. Ген bla_{OXA-48} и некоторые OXA-48-подобные варианты были идентифицированы у различных грамотрицательных бактерий в семействе *Enterobacteriaceae*.[77,78] OXA-48 гидролизует пенициллины на высоком уровне, карбапенемы на низком уровне при большей активности в отношении имипенема, чем меропенема[77], и демонстрирует очень слабую активность в отношении цефалоспоринов расширенного спектра.[78] Мишенью количественного определения OXA-48-подобных

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

генов с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus* является OXA-48, а также варианты -162[79], -181[80], -199[81], -204[82], -232[83], -244[84], -245[84], -252[85], -370[86], -484[87] и -505[88] в семействе OXA-48. Каждый из этих вариантов имеют от одной до пяти замещений аминокислот, но сохаряет гидролитические свойства и профиль субстратов OXA-48.[78,84,86] Другие варианты, которые сохраняют активность в отношении цефалоспоринов расширенного спектра, но не обладают карбапенемазной активностью (OXA-163, -247, -405, -436, -438 и -439), не являются мишенями при количественном определении вданном тесте.

VIM (резистентность к карбапенемам) - металло-β-лактамазы Verona Integron-Encoded (VIM) представляют собой кодируемые интегроном карбапенемазы. Имеются сообщения о локализации интегрона bla_{VIM}, как в плазмиде, так и в хромосоме[89], однако большинство аллелей bla_{VIM} обнаруживают в плазмидах. Существуют приблизительно 50 различных типов VIM. VIM обнаруживается в основном у грамотрицательных бактерий, включая кишечные бактерии, при этом широкое большинство ассоциировано с различными видами рода *Pseudomonas*.

Вирусы

Аденовирусы (AdV) представляют собой разнообразную группу не безоболочечных ДНК-вирусов с семью видами (от A до G).[1] Виды B, C и E аденовируса, главным образом, вызывают острые респираторные заболевания, тогда как виды A, D, F и G могут вызывать различные заболевания, в том числе цистит, гастроэнтерит и конъюнктивит.[2] Все типы аденовируса были ассоциированы с заболеванием человека[3], и их могут обнаруживать в образцах, полученных из дыхательных путей. Вспышки часто возникают в условиях организаций, таких как организации, занимающиеся военной подготовкой, учреждения, предоставляющие длительный уход за пациентами, а также в высокоспециализированных педиатрических клиниках, в связи с более высокой частотой передачи в закрытых группах населения.[4–6] Аденовирусы распространяются на протяжении длительных периодов времени и сохраняются на поверхностях в контагиозном состоянии.[6]

Коронавирусы (CoV) – Человеческие коронавирусы были распознаны как респираторные патогены в 1960-ых, и до настоящего времени были охарактеризованы шесть серологических вариантов, ассоциированных с заболеванием человека: четыре частых варианта (**229E, OC43, HKU1, NL63**), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV; не обнаруживаемый при помощи FilmArray RP2*plus*) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (**MERS-CoV**). Эти вирусы наиболее часто ассоциированы с инфекциями верхних дыхательных путей; однако они также обнаруживались у лиц с инфекциями нижних дыхательных путей.[7–9] Частые коронавирусы были ассоцированы с крупом и обострением астмы.[7,10] Инфекция возникает чаще зимой, и, как оказывается, существует периодичность эпидемий для некоторых штаммов.[8] Инфекции коронавирусом (за исключением SARS-CoV и MERS-CoV) обычно являютс самоограничивающимися. В настоящее время нет известных лекарственых препаратов для элиминации инфекции коронавирусом. **MERS-CoV** был впервые описан в 2012 г.[11] и может вызывать тяжелые острые респираторные заболевания. Будучи уникальной среди коронавирусов, инфекция MERS-CoV также вызывает острое

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

нарушение функции почек у более, чем половины пациентов.[12,13] Инфекция этим вирусов является летальной у ~25-76,5 % людей.[14] Эпидемия MERS-CoV характеризуется передачей от животных человеку, затем следует передача от человека человеку.[14] Две наиболее крупные вспышки MERS-CoV до настоящего времени имели место в регионе Аравийского полуострова и в Республике Корея.[15,16]

Человеческий метапневмовирус (чМПВ) относится к семейству *Paraxoviridae*.[17] ЧМПВ был открыт в 2001 г. как респираторный патоген у детей.[18] Дальнейшие исследования подтвердили инфекции чМПВ у лиц любого возраста.[19] Два генотипа, A и B, могут циркулировать одновременно и, как оказывается, не отличаются степенью тяжести заболевания.[17] ЧМПВ является второй ведущей причиной бронхиолита у маленьких детей.[17] Кроме того, инфекция может вызывать широкий ряд симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей: кашель, насморк, бронхообструкция, одышка и лихорадка.[20] По оценкам, чМПВ вызывает 5-7 % инфекций дыхательных путей у детей и 3 % - у лиц всех возрастов.[20] Сезонный пик чМПВ приходится на зиму и начало весны и часто совпадает с сезонным пиком респираторного синцитиального вируса (RSV).[21]

Риновирусы (HRV) и **энтеровирусы (EV)** являются родственными РНК-вирусами из семейства *Picornaviridae*.[35] Существуют более 100 серотипов человеческого риновируса, исходя из серологии капсидного белка.[35] Риновирус отмечается как причина «обычной простуды», но может быть также участвовать в провокации приступов астмы и тяжелых осложнений.[35] Энтеровирусы делятся на четыре вида, которые включают в общей сложности, по крайней мере, 89 отдельных типов. Индивидуальные типы могут быть ассоциированы с разными клиническими проявлениями, включая неспецифические респираторные заболевания у младенцев или взрослых.[36] И риновирусы, и энтеровирусы преобладают круглый год.[37,38]

Грипп A и B (Грипп A/B) относятся к РНК-вирусам из семейства *Orthomyxoviridae*. Во время ежегодной эпидемии гриппа 5-20 % населения поражаются инфекциями дыхательных путей с быстрым развитием лихорадки.[22] Преобладающий тип вируса гриппа часто меняется в связи с антигенным дрейфом и изменчивостью.[23] Грипп A можно разделить на подтипы по генам гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N); грипп A подвиды **H1N1** и **H3N2** являются штаммами, которые наиболее часто инфицируют людей. Более тяжелое заболевание и повышенная смертность ассоциированы с подтипом H3N2.[23] В сезон гриппа 2009-2010 грипп A (H1N1)pdm09 (**H1- 2009**, также известный как «свиной грипп») стал преобладающим циркулирующим вирусом гриппа, обусловливая приблизительно 99 % сообщений об инфекциях гриппа и с того времени заменил штаммы pre-2009 H1N1.[24] В настоящее время, доступны, по крайней мере, четыре противовирусных лекарственных препарата для лечения гриппа – амантадин, римантадин, занамивир и озельтамивир – с типоспецифической эффективностью и резистентностью к лекарственным препаратам, которые возникаются при распространении новых штаммов вируса.[25] Осложнения вирусных или бактериальных пневмоний повышают смертность от гриппа.[26]

Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)– Человеческие коронавирусы были распознаны как респираторные патогены в 1960-ых.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инфекции коронавирусом (за исключением SARS-CoV и MERS-CoV) обычно являются самоограничивающимися. В настоящее время нет известных лекарственых препаратов для элиминации инфекции коронавирусом. **MERS-CoV** был впервые описан в 2012 г.[11] и может вызывать тяжелые острые респираторные заболевания. Будучи уникальной среди коронавирусов, инфекция MERS-CoV также вызывает острое нарушение функции почек у более, чем половины пациентов.[12,13] Инфекция этим вирусом является летальной у ~25-76,5 % людей.[14] Эпидемия MERS-CoV характеризуется передачей от животных человеку, затем следует передача от человека человеку.[14] Две наиболее крупные вспышки MERS-CoV до настоящего времени имели место в регионе Аравийского полуострова и в Республике Корея.

Вирусы парагриппа (PIV) являются РНК-вирусами из семейства Paramyxoviridae. В 1950-ые было установлено, что вирусы парагриппы являются респираторными патогенами, отличающимися от вирусов гриппа.27 Вирусы парагриппа делятся на четыре типа (1-4). Вирус парагриппа 1 вызывает эпидемию раз в два года осенью, при этом 50 % случаев крупа обуловлены этим вирусом.27 Вирус парагриппа 2 вызывает эпидемию каждые один-два года и может чередоваться с вирусом парагриппа 1 в циркуляции.27 Дети в возрасте младше шести месяцев особенно восприимчивы к инфекции вирусом парагриппа 3, при этом вспышки возникают в отделениях интенсивной терапии для новорожденных. PIV3 сопровождается самой высокой смертностью и заболеваемостью из всех штаммов28, и эпидемии чаще всегод возникают весной и летом.27 Инфекция вирусом парагриппа 4 поражает все возрастные группы, но из-за нечастого обнаружения периодичность инфекции не была установлена.29,30

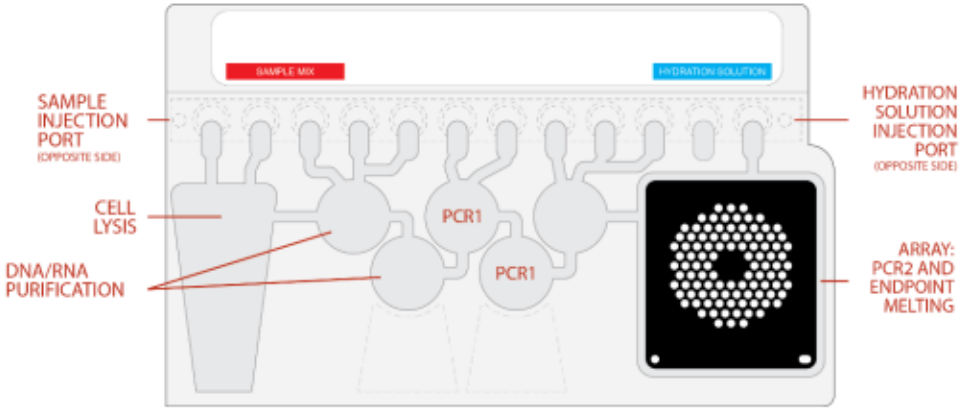
Респираторный синцитиальный вирус (RSV) является представителем РНК-вирусов из семейства Paramyxoviridae, связанным с человеческими метапневмовирусами и вирусами парагриппа.31 RSV имеет два основных подвида (A и B), которые варьируют ежегодно по своей распространенности.32 RSV является наиболее частой причиной тяжелых респираторных заболеваний у младенцев, при этом острые бронхиолиты являются основной причиной госпитализации.31 RSV в настоящее время считается серьезным патогеном у взрослых, хотя инфекции у взрослых обычно протекают легче и ограничиваются верхними отделами дыхательных путей.33 Пиковая активность RSV обычно приходится на январь и февраль.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИНЦИП ПРОЦЕДУРЫ

Панель FilmArray Pneumonia plus представляет собой закрытую систему для одноразового использования, в котором хранятся все необходимые реагенты для подготовки образца, обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и детектирования для того, чтобы выделить, амплифицировать и определить нуклеиновую кислоту от многочисленных респираторных патогенов в пределах образца. После сбора образца пользователь вводит раствор для гидратации и образец, объединенный с буфером для образца, в пакет, помещает пакет в инструмент FilmArray и начинает проведение теста. Процесс проведения теста полностью занимает около 1 часа. Дополнительную подробную информацию можно найти в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.
Во время проведения теста система FilmArray®:

- Лизирует образец посредством встряхивания (пронизывания частицами).
- Экстрагирует и очищает все нуклеиновые кислоты из образца с использованием технологии связывания на магнитных частицах.
- Проводит встроенную мультиплексную ПЦР посредством:
  - Первого проведения обратной транскрипции и одной массивной мультиплексной реакции большого объема (ПЦР1)
  - Последующего проведения многочисленных одиночных реакций ПЦР второго этапа (ПЦР2) для того, чтобы амплифицировать последовательности среди продуктов ПЦР1
- Использует данные кривых предельных значений плавления для обнаружения и получения результата для каждой мишени на матрице FilmArray Pneumonia *plus*.
- Для FilmArray Pneumonia Panel plus система также использует данные амплификации в реальном времени из анализов, относящихся к количественному стандартному материалу (QSM), включенному в панель, чтобы обеспечить оценочное значение в геномных копиях на миллилитр (копий / мл) для бактериальных аналитов.



SAMLE INJECTION PORT (opposite side)	ПОРТ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ОБРАЗЦА (противоположная сторона)
CELL LYSIS	ЛИЗИС КЛЕТОК
DNA/RNA PURIFICATION	ОЧИСТКА ДНК/РНК
HYDRATION SOLUTION INJECTION (opposite side)	ВВЕДЕНИЕ РАСТВОРА ДЛЯ ГИДРАТАЦИИ (противоположная сторона)
ARRAY: PCR2 AND ENDPOINT MELTING	МАТРИЦА: ПЦР2 И КОНЕЧНАЯ ТОЧКА ПЛАВЛЕНИЯ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Каждый набор содержит достаточное количество реагентов для проведения испытания 6 образцов (набор на 6 тестов; RFIT-ASY-0142) или 30 образцов (набор на 30 тестов; RFIT-ASY-0143):

- Индивидуально упакованные панели FilmArray Pneumonia plus
- Одноразовые (1,0 мл) ампулы с буфером для образца
- Одноразовые предварительно наполненные (1,5 мл) виалы для инъекции раствора для гидратации (голубые)
- Одноразовые виалы для введения образца (красные)
- Индивидуально упакованные пипетки для переноса

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ

Система FilmArray включает:

- FilmArray 2.0 или FilmArray Torch и сопутствующее программное обеспечение
- Зона загрузки панелей FilmArray®

10 %-ный раствор отбеливателя (гипохлорита натрия) или подобное дезинфицирующее средство

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры предосторожности

1. Подходить только для диагностики *in vitro*.
2. Это изделие ограничено для продажи врачам или приравненным к ним лицам, а также клиническим лабораториям. Его использование ограничено врачамм или приравненными к ним лицами.
3. Обученный медицинский работник должен тщательно интерпретировать результаты FilmArray Pneumonia plus в сочетании с признаками и симптомами пациента, результатами других диагностических тестов и любой значимой эпидемиологической информацией.
4. FilmArray Pneumonia plus предназначены исключительно для использования с системами FilmArray 2.0 и FilmArray Torch.
5. Следует всегда проверять срок годности на пакете. Нельзя использовать пакет после даты истечения срока годности.
6. Пакеты FilmArray хранятся в условиях вакуума в индивидуально упакованных пеналах. Для того, чтобы сохранить вакуум пакета для надлежащей эксплуатации, убедитесь, что инструмент/модуль FilmArray будут доступны и в рабочем состоянии перед тем, как распаковать какой-либо пакет для загрузки.

Меры предосторожности по безопасности

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

1. Следует использовать соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ), включающие (но не ограничивающиеся) одноразовые чисты непудренные перчатки и лабораторные халаты. Следует защищать кожу, глаза и слизистые оболочки. Следуе сменить перчатки при обращении с реагентами и образцами.
2. Следует обращаться со всеми образцами и отходами таким образом, как если бы они были способны к передаче контагиозных возбудителей. Следует соблюдать руководства по безопасности, такие как указанные ниже:

- CDC/NIH *Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях*[50]
- CLSI Документ M29 *Защита сотрудников лаборатории от заражения инфекциями на рабочем месте*[51]

3. Следует соблюдать процедуры по безопасноси для Вашего учреждения по обращению с биологическими образцами.
4. Если подозревается инфекция новым вирусом гриппа A на сонование имеющихся клинических данных и критериев эпидемиологического скрининга, рекомендованных органами здравоохранения, образцы следует собирать с соблюдением соответствующих мер предосторожности для контроля инфекций в отношении новых вирулентных вирусов гриппа и посылать в государственные и местные отделы здравоохранения для тестирования. Следует предпринять попытку получения культуры вируса в этих случаях, кроме случаев, когда доступно оборудование BSL 3+ для получения образцов и выращивания культуры.
5. Следует утилизировать материалы, которые использовались при проведени анализа, включая реагенты, образцы и использованные виалы с буфером, в соответствии с федеральными, государственными и местными нормативными актами.
6. Буфер для образца классифицируется следующим образом:

- Острая токсичность (категория 4)
- Серьезное повреждение глаз (категория 1)
- Раздражение кожи (категория 2).

Пожалуйста, обращайтесь к Ведомости данных по безопасности FilmArray Pneumonia plus (SDS) для получения дополнительной информации.

7. Буфер для образца будет образовывать опасные соединения и пары при смешивании с отбеливателем или другими дезинфицирующими средствами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Никогда не добавляйте отбеливатель в буфер для образца или отходы образца.

8. Отбеливатель, рекомендованное дезинфицирующее средство, является едким и может вызывать тяжелое раздражение или повреждение глаз и кожи. Его пары или аэрозоль могут вызывать раздражение дыхательных путей. Отбеливатель оказывает вредное воздействие при проглатывании или вдыхании.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Попадание в глаза: держите глаз открытым и промывайте водой в течение 15-20 минут. Снимите контактные линзы после первых 5 минут и продожайте промывать глаз. Обратитесь за медицинской помощью.
- Попадание на кожу: незамедлительно промойте кожу большим количеством воды в течение, как минимум, 15 минут. Если появится раздражение, обратитесь за медицинской помощью.
- Проглатывание: не вызывайте рвоту. Выпейте стакан воды. Если появлится раздражение, обратитесь за медицинской помощью.
- Пожалуйста, обращайтесь к Ведомости данных по безопасности для получения дополнительной информации

Лабораторные меры предосторожности

1. Предотвращение контаминации микроорганизмами

В связи с чувствительной природой FilmArray Pneumonia plus важно предотвратить контаминацию образца и рабочей зоны посредством тщательного соблюдения процесса проведения теста, который изложен в этом документе-инструкции, включая эти руководства:

- Персонал лаборатории может являться носителем или распространять частые респираторных патогены бессимптомно и может непреднамеренно контаминировать в то время, когда он обрабатывается. Для того, чтобы избежать этого, следует работать с образцами в боксе биологической безопасности. Если бокс биологической безопасности не используется, бокс с застойным воздухом (например, рабочая станция, AirClean PCR), защитный экран от брызг (например, Bel-Art Scienceware Splash Shields) или защитный экран для лица должны использоваться при подготовке образцов к тесту.
- Персонал лаборатории с активными респираторными симптомами (насморк, кашель) должен надевать стандартные хирургические маски (или аналоги) и должен избегать дотрагивания до маски во время работы с образцами.
- Не следует работать с образцами или пакетами в боксе биологической безопасности, который используется для получения культур респираторных патоген, иммунофлюоресцентных тестов.
- Перед обработкой образцов следует тщательно очистить рабочую зону и зону загрузки пакета FilmArray® подходящим средством для очистки, таким как свеже приготовленный 10 %-ный отбеливатель или похожим дезинфицирующим средством. Для того, чтобы избежать встраивания остатков и потенциального повреждения образца или помех от дезинфицирующих средств, следует протереть дезинфицированные поверхности водой.
- С образцами и пакетами следует работать и/или проводть тест поочередно. Всегда меняйте перчатки и очищайте рабочую зону между каждым пакетом и образцом.
- Следует использовать чистые перчатки при извлечении ампулы с буфером для образца и виалы для инъекции раствора для гидратации/образца из пакетов для многодозовой упаковки, а также следует повторно запечатывать пакеты для многодозовой упаковки, когда они не используются.
- Следует избегать сбора или работы с образцами в зонах, которые подвержены вакцинному материалу для патогенов, включенных в FilmArray Pneumonia plus

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(например, грипп). Особую осторожность следует проявлять во время этих процессов для того, чтобы избежать контаминации. Контаминация образцов или материалов для проведения теста вакциной может быть причиной ложноположительных результатов
(http://www.cdc.gov/pertussis/клинические/diagnostic-тестирование/diagnosis-pcrbestpractices.htмл).

2. Предотвращение контаминации ампликона

Часто опасения в отношении анализов на основе ПЦР связаны с ложно-положительными результатами, обусловленными контаминацией рабочей зоны ампликоном ПЦР. Так как пакет FilmArray Pneumonia plus представляет собой закрытую систему, риск контаминации ампликона является низким при условии, что пакеты остаются интактными после того, как проведение теста закончено. Необходимо соблюдать следующие рекомендации в дополнение к тем, которые представлены выше, для того, чтобы предотвратить контаминацию ампликона:

- Утилизируйте использованные пакеты в контейнер для биологически опасных отходов сразу же после завершения проведения теста.
- Избегайте избыточного контакта с пакетами после проведения теста.
- Поменяйте перчатки после работы с использованным пакетом.
- Избегайте контакта пакетов с острыми краями или с чем-либо, что могло бы вызвать его повреждение.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если на внешней поверхности пакета появляется жидкость, жидкость и пакет следует незамедлительно поместить и утилизировать в контейнер для биологически опасных отходов. Инструмент и рабочее пространство должны быть подвергнуты деконтаминации, как описано в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

НЕ ПРОВОДИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДО ТОГО, КАК ЗОНА НЕ БУДЕТ ПОДВЕРГНУТА ДЕКОНТАМИНАЦИИ.

Меры предосторожности, связанные с общественным здоровьем

Местные, государственные и национальные нормативные акты для уведомления о регистрируемых заболеваниях постоянно обновляются и включают ряд микроорганизмой для надзора и расследования вспышек.[52,53] Кроме того, Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC) рекомендуют, чтобы, если патогены из списка регистрируемых заболеваний, будут обнаружены при проведении независимого диагностического теста культур (CIDT), лаборатории должны содействовать получению материалов об изоляте или клинических материалов для предоставления на рассмотрение в соответствующие лаборатории, занимающиеся общественным здоровьем, чтобы способствовать обнаружению вспышей и эпидемиологическим исследованиям. Лаборатории несут ответственность за соблюдение государственных и/или местных нормативных актов и должны обращаться к местным и/или государственным лабораториям, занимающимся

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

общественным здоровьем, по поводу изолятов и/или к руководствам по представлению на рассмотрение клинических образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Храните набор для проведения теста, в том числе панели с реагентами и буферы, при комнатной температуре (15–25ºC). **НЕ ПОМЕЩАТЬ В ХОЛОДИЛЬНИК!**

2. Следует избегать хранения любых материалов вблизи вентиляционных отверстий для нагревания или охлаждения или под воздействием прямых солнечных лучей.

3. Все компоненты набора следует хранить и использовать вместе. Не следует использовать компоненты из одного набора с компонентами из другого набора. Следует утилизировать любые лишние компоненты из набора после того, как были использованы все пакеты.

4. Не следует извлекать пакеты из их упаковки до того момента, как образец будет готов к проведению испытания. Как только упавока пакета вскрыта, пакет следует загрузить как можно быстрее (приблизительно в течение 30 минут).

5. Как только пакет был загружен, следует начать проведение теста как можно быстрее (приблизительно в течение 60 минут). Нельзя подвергать загруженный пакет воздействию температур выше 40°C (104°F) до проведения теста.

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

В таблице ниже описаны требования для сбора образца, его подготовки и обращения с ним, что поможет гарантировать точные результаты теста.

Вид образца	**мокрота-подобные образцы (индуцированная или отхаркиваемая мокрота, или эндотрахеальные аспираты) или образцы, полученные при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (БАЛ или мини-БАЛ)**
Минимальный объема пробы	0,2 мл (200 мкл)
Транспорт и хранение	Образцы следует обрабатывать и проводить тест с использованием панелей как можно быстрее. Если требуется хранение, образцы следует содержать при следующих условиях: • В охлажденном состоянии до одних суток (2-8 °C)

ПРИМЕЧАНИЕ: Образцы нельзя центрифугировать перед проведением теста. Также нельзя обрабатывать муколитескими и обеззараживающими средствами и помещать в транспортную среду.
ПРИМЕЧАНИЕ: Лечащее учреждение должно использовать свои собственные правила и критерии по оценке пригодности собранных образцов для тестирования.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ: Отбеливатель может повреждать микроорганизмы/нуклеиновые кислоты в образце, потенциально приводя к ложноотрицательным результатам. Следует избегать контакта отбеливателя с образцами во время процедур сбора, дезинфекции и проведения теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРОЦЕДУРА

Используют чистые перчатки и другие средства индивидуальной защиты (СИЗ) при обращении с пакетами и образцами. Допустима подготовка только одной панели FilmArray Pneumonia plus за один раз, необходимо менять перчатки между образцами и пакетами. Как только образец добавлен в пакет, его быстро переносят в инструмент для начала проведения теста. После того, как тест завершен, пакет утилизируют в контейнер для биологически опасных отходов.

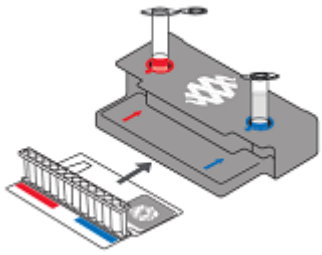
См. обучающее видео FilmArray или соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray для получения более подробной информации.

Шаг 1: Подготовка панели

1. Тщательно очищают рабочую зону и зону загрузки пакета FilmArray свеже приготовленным 10 %-ным отбеливателем (или подходящим дезинфицирующим средством), затем промывают водой.
2. Извлекают панель из запаянной упаковки, разорвав или разрезав имеющую надрез в наружной упаковке и открыв защитный алюминиевый пенал.

ПРИМЕЧАНИЕ: Панель все еще можно использоваться, даже если вакуумная запайка пакета повреждена. Следует предпринять попытку гидратации панели, следуя шагам, изложенным в разделе «Гидратация пакета». Если гидратация окажется успешной, следует продолжить проведение теста. Если гидратация не удастся, пакет утилизируют и используют новый пакет для проведения теста с образцом.

3. Проверяют срок годности на пакете. Нельзя использовать пакеты с истекшим сроком годности.
4. Устанавливают пакет в зону загрузки пакета FilmArray, сопоставляя красные и голубые отметки на пакете с красными и голубыми стрелками в зоне загрузки пакета FilmArray.
5. Помещают виалу для введения образца с красной крышечкой в крусную лунка зоны загрузки пакета FilmArray.
6. Помещают виалу для введения раствора для гидратации с голубой крышечной в голубую лунку зоны загрузки пакета FilmArray.



Шаг 2: Гидратация пакета

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

1. Отвинтить виалу для введения раствора для гидратации от голубой крышечки.
2. Извлекают виалу для введения раствора для гидратации, оставляя голубую крышечку в зоне загрузки пакета FilmArray.
3. Вводят кончик канюли виалы для введения раствора для гидратации в порт для гидратации пакета, который расположен непосредственно ниже голубой стрелки в зоне загрузки пакета FilmArray.
4. С усилием надавивают твердым и быстрым движением для того, чтобы проткнуть запайку до тех пор, пока не будет слышен слабый хлопок и не будет отмечено ослабление сопротивления. Ожидают, пока надлежащий объем раствора для гидратации поступит в пакет под действием вакуума.
5. Удостоверяются, что пакет гидратирован.

- Прикрепляют этикетку со штрихкодом и проверяют, чтобы визуально убедиться, что жидкость поступила в лунки для реагентов (расположенные на основании жесткой пластиковой части пакета). Могут быть видны мелкие пузырьки воздуха.
- Если не удалось гидратировать пакет (сухие реагенты определяются в виде белых гранул), повторяют Шаг 2, чтобы удостовериться в том, что запайка порта для гидратации пакета была нарушена. Если раствор для гидратации все равно не поступает в пакет, используемый пакет утилизируют, достают новый пакет и повторяют все, начиная с *Шага 1: Подготовка пакета*.

Шаг 3: Подготовка смеси образцов

1. Добавляют буфер для образца в виалу для введения образца.
   - Следует держать ампулу с буфером для образца кончиком вверх.



ПРИМЕЧАНИЕ: Следует избегать дотрагивания до кончика ампулы во время обращения с ней, так как это может привести к контаминации.

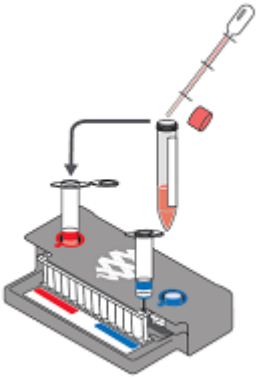
- Крепко нажимают на шероховатую пластиковую наклейку на боковой стороне ампулы, пока запайка не лопнет.
- Переворачивают ампулу над виалой для введения образца с красной крышечкой и распределяют буфер для образца путем медленного надавливания с усилием, за которым следует второе надавливание.



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

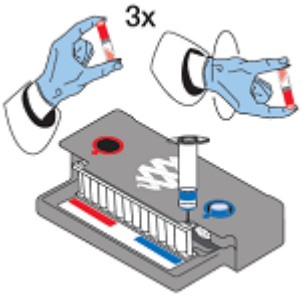
ПРИМЕЧАНИЕ: Следует избегать слишком продолжительного надавливания на ампулу. Это приведет к образованию пены, чего следует избегать.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Буфер для образца может причинить вред при проглатывании и может вызвать серьезное повреждение глаза и раздражение кожи.



2. Тщательно перемешивают образец МНГ путем встряхивания или переворачивания.
3. Используют пипетку для переноса, предоставленную в наборе для проведения теста, для того, чтобы набрать образец до второй отметки (приблизительно 0,2 мл) на пипетке для переноса.
4. Добавляют образец к буферу для образца в виалу для введения образца.
5. Плотно закрывают крышку виалы для введения образца и утилизируют пипетку для переноса в контейнер для биологически опасных отходов.

ПРИМЕЧАНИЕ: НЕЛЬЗЯ использовать пипетку для переноса для того, чтобы перемешивать образец, как только он загружен в виалу для введения образца.



6. Извлекают виалу для введения образца из зоны загрузки пакета FilmArray и переворачивают виалу, по крайней мере, 3 раза, чтобы перемешать.
7. Возвращают виалу для введения образца в красную лунку зоны загрузки пакета FilmArray.

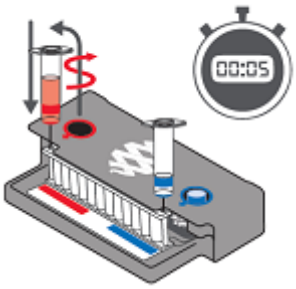
Шаг 4: Загрузка испытуемой смеси

1. Медленно крутят для, чтобы чтобы открутить виалу для введения образца от красной крышечки и ждут в течение 5 секунд, пока вила остается в крышечке.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ: Ожидание в течение 5 секунд снижает риск разбрызгивания и контаминации образцом.

2. Поднимают виалу для введения образца, оставляя красную крышечку в лунке зоны загрузки пакета FilmArray и вводят кончик канюли виалы для введения образца в порт для введения образца в пакет, расположенный непосредственно ниже красной стрелки в зоне загрузки пакета FilmArray.



3. С усилием надавивают твердым и быстрым движением для того, чтобы проткнуть запайку (будет слышен слабый хлопок), и образец поступает в пакет под действием вакуума.

4. Удостоверяются, что образец загружен.

- Прикрепляют этикетку со штрихкодом и проверяют, чтобы визуально убедиться, что жидкость поступила в лунку для реагентов рядом с портом для загрузки образца.
- Если не удалось добиться того, что образец поступает в пакет из виалы для введения образца, пакет следует утилизировать. Достают новый пакет и повторяют все, начиная с *Шага 1: Подготовка пакета*.

5. Утилизируют виалу для введения образца и виалу для введения раствора для гидратации в соответствующий контейнер для биологически опасных отходов.

6. Регистрируют идентификатор (ID) образца в предусмотренной области на этикетке пакета (или прикрепляют ID образца со штрихкодом) и извлекают пакет из зоны загрузки пакета FilmArray.

Шаг 5: Проведение теста с пакетом

Программное обеспечение FilmArray® включает пошаговые инструкции на экране, которыми оператор должен руководствоваться во время проведения теста. Краткие инструкции для систем FilmArray 2.0 и FilmArray Torch представлены ниже. См. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray для получения более подробных инструкций.

FilmArray 2.0

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

1. Убедитесь, что система FilmArray 2.0 (инструмент и компьютер) включена, а программное обеспечение запущено.
2. Следуйте инструкциям на экране и процедурам, описанным в руководстве по эксплуатации для того, чтобы поместить пакет в инструмент, ввести информацию о пакете, образце и операторе.
3. Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и информация протокола будут автоматически вводиться при сканировании штрихкода. Если невозможно отсканировать штрихкод, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно ввести вручную из информации, предоставленной на этикетке пакета в соответствующих полях. Для того, чтобы сократить число ошибок при вводе данных, настоятельно рекомендуют вводить информацию о пакети путем сканирования штрихкода.

ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе вида пакета вручную, следует убедиться, что тип пакета совпадает с этикеткой на пакете.

4. Вводят ID бразца. ID образца можно вводить вручную или сканировать с использованием сканера штрихкодов, если используется ID образца со штрихкодом.
5. При необходимости выбирают и/или подтверждают соответствующий протокол для Вашего вида образца из контекстного списка протоколов. FilmArray Pneumonia *plus* имеет 2 протокола: БАЛ и мокрота, который доступен для выбора в контекстном списке в зависимости от вида тестируемого образца.
6. Вводят имя пользователя и пароль в полях «Имя» и «Пароль».

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта для имени пользователя будет оставаться красным до тех пор, пока имя пользователя не будет распознано программным обеспечением.

7. Проверяют введенную информацию о тесте на экране. Если информация верна, выбрают «Start Run» (начать проведение теста).

Как только проведение теста начато, на экране отображается список этапов, которые выполняет инструмент и сколько еще минут будет проводиться тест.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аппарат с микроносителями могут издавать высокочастотный шум в первую минуту работы.

8. Когда проведение теста закончено, следуйте инструкциям на экране для извлечения пакета, а затем незамедлительно утилизируйте его в контейнер для биологически опасных отходов.

9. Файл о проведении теста автоматически сохраняется в базе данных FilmArray, и отчет о тесте можно просмотреть, распечатать и сохранить в формате файла PDF.

FilmArray Torch

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

1. Убедитесь, что система FilmArray Torch включена.
2. Выберите доступный Модуль (инструмент) на сенсорном экране или сканируйте штрихкод на пакете FilmArray, используя сканер для штрихкодов.
3. Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и информация протокола будут автоматически вводиться при сканировании штрихкода. Если невозможно отсканировать штрихкод, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно ввести вручную из информации, предоставленной на этикетке пакета в соответствующих полях. Для того, чтобы сократить число ошибок при вводе данных, настоятельно рекомендуют вводить информацию о пакете путем сканирования штрихкода

ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе вида пакета вручную, следует убедиться, что тип пакета совпадает с этикеткой на пакете.

4. Вводят ID бразца. ID образца можно вводить вручную или сканировать с использованием сканера штрихкодов, если используется ID образца со штрихкодом.
5. Помещают пакет в доступный Модуль (инструмент).

- Убедитесь, что этикетка пакета из набора лежит ровно сверху пакета и не загнута. Как только пакет помещен, Модуль (инструмент) схватит пакет и затянет его в камеру.

6. При необходимости выбирают и/или подтверждают соответствующий протокол для Вашего вида образца из контекстного списка протоколов. FilmArray Pneumonia plus имеет 2 протокола: БАЛ и мокрота, который доступен для выбора в контекстном списке в зависимости от вида тестируемого образца.
7. Вводят имя оператора и пароль, затем выбирают «Next» (далее).

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта для имени пользователя будет оставаться красным до тех пор, пока имя пользователя не будет распознано программным обеспечением

8. Проверяют введенную информацию о тесте на экране. Если информация верна, выбрают «Start Run» (начать проведение теста).

Как только проведение теста начато, на экране отображается список этапов, которые выполняет Модуль (инструмент) и сколько еще минут будет проводиться тест.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аппарат с микроносителями могут издавать высокочастотный шум в первую минуту работы.

9. В конце проведения теста извлекают частично вытолкнутый пакет, а затем незамедлительно утилизируют его в контейнер для биологически опасных отходов.
10. Файл о проведении теста автоматически сохраняется в базе данных FilmArray, и отчет о тесте можно просмотреть, распечатать и сохранить в формате файла PDF.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроли процесса

Два контроля процесса включены в каждый пакет:

1. Контроль процесса для РНК

Мишенью анализа для контроля процесса РНК является РНК-транскрипт из дрожжевого грибка *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжевый грибок присутствует в пакете в лиофилизированной форме и подвергается регидратации, когда загружается образец. Контрольный материал проходит через все стадии процесса теста, включая лизис, очистку нуклеиновых кислот, обратную транскрипцию, ПЦР1, разведение, ПЦР2 и плавление ДНК. Положительный результат контроля означает, что все стадии процесса, проводимые в паккете FilmArray RP2*plus*, были успешными.

2. Контроль ПЦР2

При анализе для контроля ПЦР2 определяется ДНК-мишень, которая высушена в лунках матрицы вместе с соответствующими праймерами. Положительный результат означает, что проведение ПЦР2 было успешным.
Оба контрольных анализа должны быть положительными для того, что проведение теста было удовлетворительным. Если контроли окажутся отрицательными, то тестирование образца следует повторить с использованием нового пакета.

Мониторинг эффективности тест-системы

Программное обеспечение FilmArray будет автоматически не сраватывать на проведение теста, если температура плавления (Tm) для контроля процесса РНК или контроля ПЦР2 выходит за рамки приемлемого диапазона (80,3-84,3°C для контроля процесса РНК и 73,8-77,8°C для контроля ПЦР2). Если этого требуют местные, государственные требования контроля качества или требования аккредитующей организации требования, пользователи могут проводить мониторинг систему посредством анализа тенденций для значений Tm для контрольных анализов и ведения документации в соответствии со стандартной практикой контроля качества для лаборатории.[54,55] См. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray для ознакомления инструкций по получению значений Tm для контрольного анализа. Контроль ПЦР2 используется в нескольких типах пакетов FilmArray (например, RP, BCID, GI, ME, RP2 и RP2*plus*) и, следовательно, может использоваться для мониторинга системы в тех случаях, когда используются несколько типов пакета на одних и тех же системе FilmArray или инструменте.

Внешние контроли

Принципы надлежащей лабораторной практики рекомендуют регулярно проводить внешние положительные и отрицательные контроли. Транспортную среду можно использоваться в качестве внешнего отрицательного контроля. Ранее охарактеризованные

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

положительные образцы или отрицательные образцы, в которые добавлены хорошо изученные микроорганизмы, могут использоваться в качестве внешних положительных контролей. Внешние контроли следует использовать в соответствии с требованиями соответствующей аккредитующей организации по необходимости.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов и полуколичественные категории в результатах для бактерий

Панель FilmArray Pneumonia *plus* выдает результат «обнаружен» или «не обнаружен». А также полуколичественный результат в виде категории (10^4 копий/мл, 10^5 копий/мл, 10^6 копий/мл или ≥10^7 копий/мл), отображающий приблизительное число специфических бактериальных геномов в образце. Результат в виде категории предназначен для того, чтобы предоставить простую оценку относительного содержания нуклеиновых кислот из различных бактерий в образце из нижних дыхательных путей на основании применения молекулярного метода.

Для бактерий отрицательный результат количественных определений (не поддающаяся измерению амплификация или значение менее 10^3,5 копий/мл) сообщаются как «не обнаружен». Положительный результат количественных определений сообщается как «обнаружен» и присваивается результат в виде категории на основании значения, полученного при количественном определении. Каждая категория определяется дискретными верхними и нижними пределами, охватывающими 1-log диапазон значений (см. таблица 2) таким образом, чтобы результат в виде категории отражал значение количественного определения в пределах ближайшего ±0,5-log.

Таблица 2. Результаты в виде категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для бактерий

Результат количественного определения	Сообщаемый результат и результат в виде категории
Отрицательный ИЛИ <10^3,5 копий/мл	Не обнаружен
Положительный И ≥10^3.5 – <10^4,5 копий/мл	Обнаружен 10^4 копий/мл
Положительный И ≥10^4.5 – <10^5,5 копий/мл	Обнаружен 10^5 копий/мл
Положительный И ≥10^5.5 – <10^6,5 копий/мл	Обнаружен 10^6 копий/мл
Положительный И ≥10^6,5 копий/мл	Обнаружен ≥10^7 копий/мл

Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк)

Панель FilmArray Pneumonia *plus* содержит два различных количественных определения (Saureus1 и Saureus2) для обнаружения *Staphylococcus aureus*. Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждое из этих количественных определений независимо (как описано выше) и, если одно или комбинация количественных определений дает положительный результат, результатом будет «*Staphylococcus aureus* обнаружен» с соответствующим результатом в виде категории. Если оба количественных определения отрицательны, результатом будет «*Staphylococcus aureus* не обнаружен».

NOTE: Обнаружение бактериальной нуклеиновой кислоты может указывать на колонизирующую или нормальную микрофлору дыхательных путей и может не указывать на возбудителя пневмонии. Полуколичественные результаты в виде категории (копий/мл), генерируемые панелью FilmArray Pneumonia plus, не эквивалентны КОЕ/мл и не коррелируют устойчиво с количеством анализируемых

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

бактерий в отличие от КОЕ/мл. Для образцов с обнаруженными множественными бактериями относительное содержание нуклеиновых кислот (копий/мл) может не коррелировать с относительным содержанием бактерий, которое определяется культуральным методом (КОЕ/мл). Корреляция с клиническими данными рекомендована для определения значимости полуколичественной категории (копий/мл) для клинического ведения.

Интерпретация для атипичных бактерий и вирусов

Результаты для большинства атипичных бактерий и вирусов сообщают как «обнаружен» или «не обнаружен» на основании соответствующего индивидуального результата количественного определения. Если количественное определение имеет положительный результат, то результатом будет «обнаружен», а, если результат количественного определения отрицательный, то результатом будет «не обнаружен». Однако об обнаружении аденовируса и MERS-CoV сообщают на основании результатов нескольких количественных определений, как описано ниже.

Аденовирус

Панель FilmArray Pneumonia *plus* содержит три различных количественных определения (Adenovirus2, Adenovirus3 и Adenovirus7) для обнаружения всех видов и серотипов аденовируса. Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждое из этих количественных определений независимо (как описано выше), и результаты объединяются в виде окончательного результата для вируса. Если одно или какая-либо комбинация количественных определений дает положительный результат, то результатом будет «аденовирус обнаружен». Если все количественные определения являются отрицательными, результатом будет «аденовирус не обнаружен».

Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)

Панель FilmArray Pneumonia *plus* содержит два разных количественных определения для обнаружения MERS-CoV. Мишенью одного количественного определения является ген белка мембраны (M) (количественное определение MERS1), мишенью же другого является ген оболочки (E) (количественное определение MERS2). Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждое из этих количественных определений независимо, и результаты объединяются в виде заключительного результата теста для вируса. Оба количественных определения должны быть положительны для того, чтобы сообщить результат теста как «обнаружен». Если только одно количественное определение является положительным, результат «сомнительный», и образец следует тестировать повторно. Если оба количественных определения являются отрицательными, результатом будет «не обнаружен».

Интерпретация для генов резистентности к антимикробным препаратам (РАМП)

Результаты для генов РАМП также сообщаются качественно (обнаружено/не обнаружен) на сонование соответствующих количественных определений, но только в том случае,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

если применимая бактерия (т.е. потенциальные носители гена РАМП; Таблица 3) также обнаружена (≥10^3,5 копий/мл) в образце.

Результаты для каждого из генов резистентности к антимикробным препаратам будут указываться в виде одного из вариантов, указанных ниже:

- «обнаружен» – если применимая бактерия обнаружена и количественное определение для гена резистентности к антимикробным препаратам дает положительный результат.
- «не обнаружено» – если применимая бактерия обнаружена и количественное определение для гена резистентности к антимикробным препаратам дает отрицательный результат.
- «Н/П (неприменимо)» – если все применимые бактерии не обнаружены вне зависимости от результата для количественного определения гена резистентности к антимикробным препаратам.

Таблица 3. Гены резистентности к антимикробным препаратам (РАМП) и применимые микроорганизмы

Результат для гена РАМП	Применимые бактерии
mecA/C и MREJ	*Staphylococcus aureus*
CTX-M **IMP** **KPC** **NDM** **VIM**	*Комплекс Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* *Комплекс Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa* *Proteus spp.* *Serratia marcescens*
OXA-48-подобные	*Комплекс Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca* *Группа Klebsiella pneumoniae* *Proteus spp.* *Serratia marcescens*

Каждый результат для гена РАМП ассоциирован с одним соответствующим количественным определением, за исключением результата для *mecA/C* и MREJ, который зависит, как от количественного определения mecA/C, так и от количественных определений MREJ (см. таблица 4). Обнаружение *Staphylococcus aureus* и маркеров mecA/C и MREJ указывает на наличие метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Таблица 4. Возможные результаты количественного определения и интерпретация для mecA/C и MREJ

Результаты панели Pneumonia *plus*		Staphylococcus aureus	Количественное определение mecA/C	Количественное определение MREJ
Staphylococcus aureus mecA/C и MREJ	**Обнаружен**	Обнаружен	Положительный	Положительный
	Обнаружен			

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

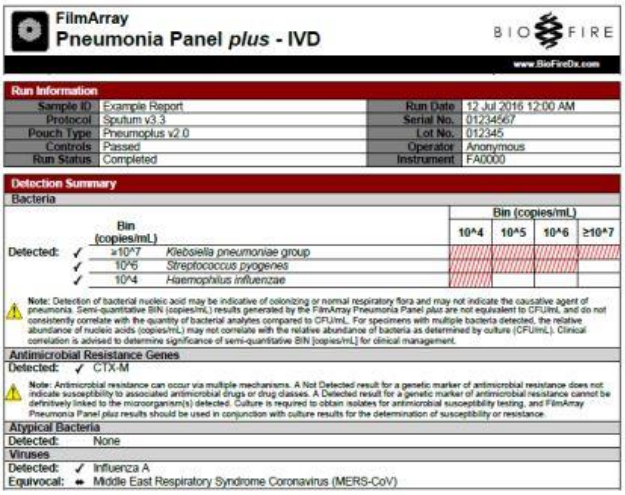
Staphylococcus aureus *mecA/C* и MREJ	**Обнаружен** **Не обнаружен**	Обнаружен	Положительный	Отрицательный
Staphylococcus aureus *mecA/C* и MREJ	**Обнаружен** **Не обнаружен**	Обнаружен	Отрицательный	Положительный
Staphylococcus aureus *mecA/C* и MREJ	**Не обнаружен** **НП**	Не обнаружен	Любой результат	Любой результат

NOTE: Резистентность к антимикробным препаратам может возникать посредством множества механизмов. Результат «не обнаружен» для генетического маркера резистентности к антимикробным препаратам не обозначает наличие чувствительности к соответствующим антимикробным препаратами или классам лекарственных средств. Результат «обнаружен» для генетического маркера резистентности к антимикробным препаратам может не быть однозначно связан с обнаружением микроорганизма(-ов). Культуральный метод необходим для получения изолятов для провечения тестирования на чувствительность к антимикробным препаратам, а результаты панели FilmArray Pneumonia должны использоваться в сочетании с результатами культурального метода для определения чувствительности или резистентности.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Отчет о проведении теста FilmArray Pneumonia plus

Отчет о проведении теста FilmArray Pneumonia *plus* автоматически изображается при завершении проведения теста и может быть распечатан или сохранен как файл формата PDF. Каждый отчет содержит разделы «Краткое описание проведения теста», «Краткое описание результатов» и «Подробная информация о проведении теста».



FilmArray Pneumonia Panel *plus* - IVD

Run Information

Sample ID	Example Report	Run Date	12 Jul 2016 12:00 AM
Protocol	Sputum v3.3	Serial No.	01234567
Pouch Type	Pneumoplus v2.0	Lot No.	012345
Controls	Passed	Operator	Anonymous
Run Status	Completed	Instrument	FA0000

Detection Summary

Bacteria

	Bin (copies/mL)		10^4	10^5	10^6	≥10^7
Detected: ✓	≥10^7	*Klebsiella pneumoniae group*				
✓	10^6	*Streptococcus pyogenes*				
✓	10^4	*Haemophilus influenzae*				

Note: Detection of bacterial nucleic acid may be indicative of colonizing or normal respiratory flora and may not indicate the causative agent of pneumonia. Semi-quantitative BIN (copies/mL) results generated by the FilmArray Pneumonia Panel *plus* are not equivalent to CFU/mL and do not consistently correlate with the quantity of bacterial analytes compared to CFU/mL. For specimens with multiple bacteria detected, the relative abundance of nucleic acids (copies/mL) may not correlate with the relative abundance of bacteria as determined by culture (CFU/mL). Clinical correlation is advised to determine significance of semi-quantitative BIN [copies/mL] for clinical management.

Antimicrobial Resistance Genes

Detected: ✓ CTX-M

Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. A Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance cannot be definitively linked to the microorganism(s) detected. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing, and FilmArray Pneumonia Panel *plus* results should be used in conjunction with culture results for the determination of susceptibility or resistance.

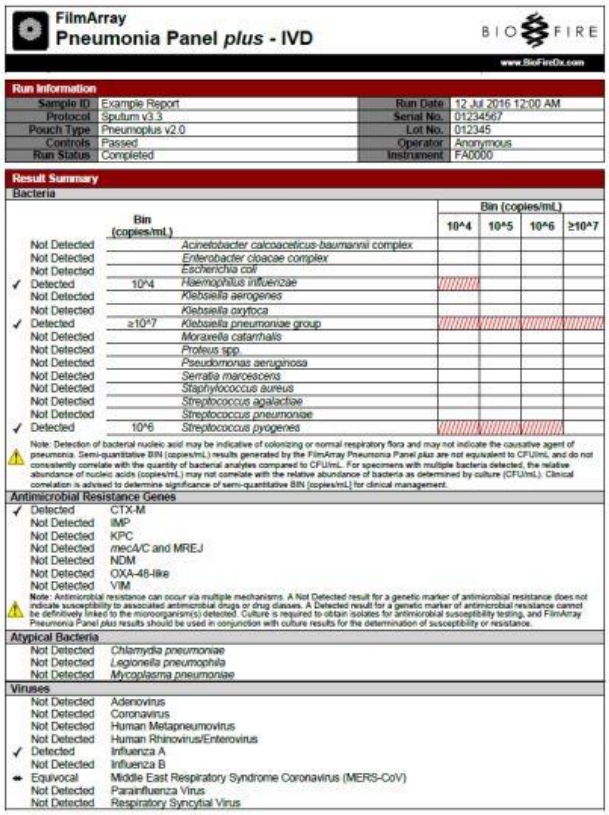
Atypical Bacteria

Detected: None

Viruses

Detected: ✓ Influenza A

Equivocal: ↔ Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)



FilmArray Pneumonia Panel *plus* - IVD

Run Information

Sample ID	Example Report	Run Date	12 Jul 2016 12:00 AM
Protocol	Sputum v3.3	Serial No.	01234567
Pouch Type	Pneumoplus v2.0	Lot No.	012345
Controls	Passed	Operator	Anonymous
Run Status	Completed	Instrument	FA0000

Result Summary

Bacteria

	Bin (copies/mL)		10^4	10^5	10^6	≥10^7
Not Detected		*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*				
Not Detected		*Enterobacter cloacae complex*				
Not Detected		*Escherichia coli*				
✓ Detected	10^4	*Haemophilus influenzae*				
Not Detected		*Klebsiella aerogenes*				
Not Detected		*Klebsiella oxytoca*				
✓ Detected	≥10^7	*Klebsiella pneumoniae group*				
Not Detected		*Moraxella catarrhalis*				
Not Detected		*Proteus spp.*				
Not Detected		*Pseudomonas aeruginosa*				
Not Detected		*Serratia marcescens*				
Not Detected		*Staphylococcus aureus*				
Not Detected		*Streptococcus agalactiae*				
Not Detected		*Streptococcus pneumoniae*				
✓ Detected	10^6	*Streptococcus pyogenes*				

Note: Detection of bacterial nucleic acid may be indicative of colonizing or normal respiratory flora and may not indicate the causative agent of pneumonia. Semi-quantitative BIN (copies/mL) results generated by the FilmArray Pneumonia Panel *plus* are not equivalent to CFU/mL and do not consistently correlate with the quantity of bacterial analytes compared to CFU/mL. For specimens with multiple bacteria detected, the relative abundance of nucleic acids (copies/mL) may not correlate with the relative abundance of bacteria as determined by culture (CFU/mL). Clinical correlation is advised to determine significance of semi-quantitative BIN [copies/mL] for clinical management.

Antimicrobial Resistance Genes

✓ Detected	CTX-M
Not Detected	IMP
Not Detected	KPC
Not Detected	*mecA/C and MREJ*
Not Detected	NDM
Not Detected	OXA-48-like
Not Detected	VIM

Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. A Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance cannot be definitively linked to the microorganism(s) detected. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing, and FilmArray Pneumonia Panel *plus* results should be used in conjunction with culture results for the determination of susceptibility or resistance.

Atypical Bacteria

Not Detected	*Chlamydia pneumoniae*
Not Detected	*Legionella pneumophila*
Not Detected	*Mycoplasma pneumoniae*

Viruses

Not Detected	Adenovirus
Not Detected	Coronavirus
Not Detected	Human Metapneumovirus
Not Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus
✓ Detected	Influenza A
Not Detected	Influenza B
↔ Equivocal	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)
Not Detected	Parainfluenza Virus
Not Detected	Respiratory Syncytial Virus

Краткое описание проведения теста

В разделе «Краткое описание проведения теста» в отчете о проведении теста указаны ID образца, время и дата проведения теста, результаты контролей и общее описание результатов теста. Контроли указаны как «прошел», «не прошел» или «недостоверный результат». В таблице 5 приведена дополнительная информация по каждому возможному результату поля для контролей.

Таблица 5. Интерпретация поля для контролей в отчете о проведении теста с использованием FilmArray RP2*plus*

Результат контроля	Объяснение	Действие
Прошел	Тест был успешно завершен И Оба контроля пакета были успешными.	Никаких действий Сообщают результаты, приведенные в отчете о проведении теста
Не прошел	Тест был успешно завершен НО По крайней мере, один из контролей	Повторяют тест с использованием нового пакета. Если ошибка сохраняется, следует

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	пакета (контроль процесса РНК и/или контроль ПЦР2) не удался.	обратиться в Отдел технической поддержки для получения дальнейших инструкций.
Недостоверный результат	Контроли имеют недостоверный результат, так как проведение теста не было завершено. (Обычно это указывает на ошибку программного обеспечения или оборудования).	Отмечают любые коды ошибки, отображаемые во время проведения теса и статус проведения теста с поле «Статус проведения теста» раздела «Подробная информация о проведении теста» данного отчета. См. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray или следует обратиться в Отдел технической поддержки для получения дальнейших инструкций. Как только ошибка разрешится, то повторяют тест или повторяют тест с использованием другого инструмента.

Краткое описание результатов

В разделе «Краткое описание результатов» в отчете о проведении теста указан результат для каждой мишени, которая тестируется с использованием этой панели. Возможные результаты для каждого микроорганизма: «обнаружен», «не обнаружен» или «недостоверный результат». В таблице 6 приводится объяснение для каждой интерпретации, а также любое последующее наблюдение, которое необходимо для того, чтобы получить заключительный результат.

Таблица 6. Отчетность по результатам и необходимым действиям

Результат	Объяснение	Действие
Обнаружен[a]	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошли) И Анализ(-ы) на микроорганизм были ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ (т.е. отвечали требованиям для положительного результата, описанным в разделе «Интерпретация анализа» выше)	Сообщают результаты.
Не обнаружен	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошел) И Анализ(-ы) на микроорганизм были ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ (т.е. не отвечали требованиям для положительного результата, описанным в разделе «Интерпретация анализа» выше)	Сообщают результаты.
Сомнительный результат (только MERS-CoV)	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошел) И Сочетания положительных и отрицательных результатов анализа для MERS-CoV были неубедительными	Проводят повторно тест с исходным образцом с использованием нового пакета и сообщат результаты повторного теста.
Недостоверный результат	Контроли пакета не были успешными (не прошел) ИЛИ Тест не был успешным (статус проведения теста отображается как «прерван»,	См.таблица 5 , Интерпретация поля контролей в отчете о проведении теста FilmArray

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	«неполный», «ошибка инструмента» или «ошибка программного обеспечения»)	для инструкции
Не применим (N/A) Для генов устойчивости	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошли) И Результат идентификации микроорганизма ассоциированного с геном устойчивости НЕГАТИНЫЙ, поэтому результат детекции гена устойчивости не применим	Сообщают результаты.

[a] Если в образце обнаружены четыре или более микроорганизмов, рекомендовано повторное проведение теста для подтверждения полимикробного результата.

Подробная информация о проведении теста

В разделе «**Подробная информация о проведении теста**» **предоставлена** дополнительная информация о проведении теста, в том числе информация о пакете (тип, номер партии и серийный номер), статусе проведения теста (завершен, неполный, прерыван, ошибка инструмента, ошибка инструмента при обмене данных или ошибка программного обеспечения), протокол, который использовался для проведения теста, информация об операторе, который проводил тест, и инструмент, который использовался для проведения теста.

Краткое описание изменений

Можно редактировать ID образца, если проведение теста начато. Если эта информация была изменена, дополнительный раздел под названием **Краткое описание изменений** будет добавлен в отчет о проведении теста. В этом разделе «Краткое описание изменений» указано поле, которое было изменено, исходная запись, пересмотренная запись, оператор, который внес изменение, и дата, когда это изменение было внесено. ID образца является единственным полем отчета, которое можно менять.

Краткое описание изменений				
Область	**Изменена на**	**Изменена с**	**Оператор**	**Дата**
[1]ID образца	RP2plus_ChangeID	RP2plus_Example	JDoe	9 марта 2017 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОГРАНИЧЕНИЯ

1. Используется только по назначению врача.
2. Панель FilmArray Pneumonia *plus* не была валидирована для тестирования образцов, кроме необработанных мокрота-подобных и БАЛ-подобных образцов.
3. Контакт или обработка образцов обеззараживающими средствами (раствор гипохлорита натрия, MycoPrep (NaOH и NALC), 2 % NaOH и 5 % щавелевой кислоты щавелевая кислота) может приводить к ложноотрицательным результатам (см. раздел Помехи).
4. Эффективность панели FilmArray Pneumonia *plus* не была установлена для образцов, собранных от лиц без признаков и/или симптомов инфекции нижних дыхательных путей.
5. Эффективность панели FilmArray Pneumonia *plus* не была установлена для мониторинга лечения инфекции.
6. Эффект антибактериального лечения на эффективность теста, включая полуколичественные результаты в виде категории, специально не оценивался.
7. Результаты из этого теста должны коррелировать с клиническим анамнезом, эпидемиологическими данными (например, путешествием в анамнезе или котактом с верояным или подтвержденным случаем MERS-CoV) и другими данными, доступными клиницисту, который обследует пациента.
8. Вирусная и бактериальная нуклеиновые кислоты могут персистировать *in vivo* независимо от жизнеспособности микроорганизма. Обнаружение микроорганизма-мишени не подразумевает, что соответствующие микроорганизмы являются инфекционными и являются возбудителями клинических симптомов.
9. Результаты панели FilmArray Pneumonia *plus* для бактерий приводится в виде качественного результата «обнаружен/не обнаружен» с соответствующим полуколичественным результатом в виде категории 10^4, 10^5, 10^6 или ≥10^7 копий геномных нуклеиновых кислот на милилитр образца. Точное количественное значение не указывается. Полуколичественный результат (копий/мл) в виде категории не отличает нуклеиновые кислоты их живых или погибших бактерий.
10. Отрицательный результат панели FilmArray Pneumonia *plus* не исключает вероятность наличии MERS-CoV или другой вирусной или бактериальной инфекции. Отрицательные результаты теста могут быть результатом наличии вариантов последовательностей в зоне, которая является мишенью количественного определения, наличии ингибиторов, технической ошибки, путаницы с образцами или инфекции, вызванной микроорганизмом, который не обнаруживается этой панелью.
11. На результаты теста также может влиять сопутствующая противовирусам/антибактериальная терапия или уровни микроорганизма в образце, которые ниже предела обнаружения для теста. Уровни MERS-CoV могут быть очень низкими в ранний период инфекции. Отрицательные результаты в условиях респираторного заболевания могут быть обусловлены инфекцией патогенами, которые не обнаруживаются этим тестом или инфекцией нижних отделов дыхательных путей, которая не обнаруживается в образце, полученным при проведении мазка из носоглотки. Отрицательные результаты не следует использовать в качестве единственного основания для диагностики, лечения или других решений в отношении ведения пациента. А

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

отрицательный MERS-CoV результату бессимптомного лица не исключает вероятность заболевания в будущем, а также не демонстрирует, что данное лицо является неинфекционным.

12. Отрицательный результат панели FilmArray Pneumonia *plus* не исключает вероятность наличии вирусной или бактериальной инфекции. Отрицательные результаты теста могут быть результатом наличии вариантов последовательностей в зоне, которая является мишенью количественного определения, наличии ингибиторов, технической ошибки, путаницы с образцами или инфекции, вызванной микроорганизмом, который не обнаруживается этой панелью. На результаты теста также может влиять сопутствующая противовирусам/антибактериальная терапия или уровни микроорганизма в образце, которые ниже предела обнаружения для теста или ниже регистрируемого уровня для анализируемых бактерий. Отрицательный не следует использовать в качестве единственного основания для диагностики, лечения или других решений в отношении ведения пациента.

13. Одновременное применение культурального метода для образцов необходимо при работе с панелью FilmArray Pneumonia *plus*. Культуральный метод необходим для получения изолятов и тестирования на чувствительность к антимикробным препаратам, а также дополнительной уровнения результатов на уровне рода, комплекса или группы (в случае необходимости).

14. В связи с генетическим сходством между человеческими риновирусом и энтеровирусом панель FilmArray Pneumonia *plus* не может достоверно их дифференцировать. За результатом «обнаружен» панели FilmArray Pneumonia *plus* для человеческого риновируса/энтеровируса должно последовать использование альтернативного метода (например, культуры клеток или секвенирования), если требуется провести дифференцировку между этими вирусами.

15. Виртуальные анализы, проводимые для прогнозирования амплификации и обнаружения микроорганизмов, а также генов резистентности к антимикробным препаратам, были основаны на сравнении последовательноси генов, которая является мишенью, доступной из банка генов, с последовательностями прамеров панели FilmArray Pneumonia *plus*. Виртуальные анализы проводились в период с января 2016 г. по март 2018 г. Введение новых последовательностей, добавленных в базу данных после этого периода времени, не оценивалось.

16. Дополнительные ограничения по reактивности могут быть идентифицированы как данные о новых последовательностях и/или как возникновение новых вариантов последовательностей.

17. На основании виртуального анализа прогнозируют, что количественное определение MREJ (который сообщается только в том случае, если обнаружен *Staphylococcus aureus*, а количественное определение mecA/C также дает положительный результат) имеет нарушенную реактивность или является нереактивным с типами MREJ ix, xv и xviii, а также типами xix и xx (ассоциированными с метициллин-чувствительным *S. aureus*; MSSA), а также последовательностями MREJ, согласно примечаниям, получены от других видов стафилококка, кроме золотистого, и не стафилококков, таких как *Bacillus cereus, Bacillus thuringiensis, Macrococcus caseolyticus, Clostridium acidurici* и *Rummeliibacillus stabekisii*.

18. Положительные и отрицательные прогностические значения в значительной степени зависят от распространенности. Ложноотрицательные результаты теста наиболее

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

вероятны во время пиковой активности, когда распространенность заболевания высока. Ложноположительные результаты теста более вероятны во время периодов, когда распространенность является умеренной или низкой.

19. Проспективные данные по клинической эффективности были получены от популяции, в которой MERS-CoV не циркулировала.

20. Рабочие характеристики для гриппа A были установлены во время сезона гриппа 2016-2017 г.г. Если возникают другие новые вирусы гриппа A, рабочие характеристики могут варьировать. Если подозревают инфекцию новым вирусом гриппа A, исходя их имеющихся клинических критериев и критериев эпидемиологического скрининга, рекомендованных органами общественного здравоохранения, образцы следует собирать с соблюдение соответствующих мер предосторожности для контроля инфекции для новых вирулентных вирусов гриппа и посылать в государственные или местные отделы здравоохранения для тестирования. Не следует предпринимать попыток применения вирусного культурального метода в этих случаях, за исключением тех ситуаций, когда доступно помещение с уровнем биологической безопасности (BSL) 3+ для того, чтобы получить и применить культуральный метод к образцам.

21. В связи с малым числом положительных образцов, собранных для определенных микроорганизмов во время проспективного клинического исследования, рабочие характеристики для некоторых анализируемых параметров, включая MERS-CoV, в одной или обеих матрицах были изначально установлены с использованием архивированных и/или специально созданных образцов, что подробно описано в разделе Клиническая эффективность.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Клинической эффективности

Клиническая эффективность Панель FilmArray Pneumonia *plus* была установлена во время многоцентрового исследования, проведенного в восьми географически отличающихся исследовательских центрах США в рамках периода с октября 2016 г. по июль 2017 г. В общей сложности 904 остаточных образцов БАЛ (821 БАЛ и 83 мини-БАЛ) и 925 остаточных образцов мокроты (478 мокрота и 447 ЭТА) были получены для проспективного клинического исследования. Эффективность панели FilmArray Pneumonia *plus* для БАЛ и мини-БАЛ была сходной, как и эффективность для образцов мокроты и ЭТА; следовательно, эти виды образцов в дальнейшем не стратифицировани в таблицах по эффективности. В общей сложности, 58 образцов БАЛ и 89 образцов мокроты были исключены из окончательного анализа данных. Наиболее частыми причинами для исключения образца для обоих видов образцов был тот факт, что было невозможно провести реферетный культуральный метод, и было обнаружено, что образец не соответствует критериям включения того, как образец был включен, или исследовательский центр был неспособен заполнить индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Окончательный набор данных состоял из 846 образцов БАЛ и 836 образцов мокроты. В таблице 20 и таблице 21 приведено краткое описание демографической информации для образцов, включенных в проспективное исследование.

Таблица 20. Демографический анализ в общем или в зависимости от центра для образцов БАЛ

БАЛ										
		Всего	**Центр 1[a]**	**Центр 2**	**Центр 3**	**Центр 4**	**Центр 5**	**Центр 6**	**Центр 7**	**Центр 8**
Пол	Мужской пол	480 (57 %)	80 (59%)	7 (54%)	138 (55%)	21 (68%)	75 (61%)	82 (52 %)	27 (61 %)	50 (55 %)
	Женский пол	366 (43 %)	55 (41 %)	6 (46 %)	113 (45 %)	10 (32 %)	48 (39 %)	76 (48 %)	17 (39 %)	41 (45 %)
Возраст	≤ 5 лет	23 (3 %)	0 (0 %)	5 (38 %)	0 (0 %)	15 (48 %)	0 (0 %)	3 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	6 - 17 лет	27 (3 %)	0 (0 %)	8 (62 %)	0 (0 %)	13 (42 %)	0 (0 %)	4 (3 %)	1 (2 %)	1 (1 %)
	18 - 34 лет	70 (8 %)	18 (13 %)	0 (0 %)	17 (7 %)	3 (10 %)	10 (8 %)	10 (6 %)	5 (11 %)	7 (8 %)
	35 - 65 лет	470 (56 %)	78 (58 %)	0 (0 %)	152 (61 %)	0 (0 %)	70 (57 %)	88 (56 %)	27 (61 %)	55 (60 %)
	> 65 лет	255 (30 %)	38 (28 %)	0 (0 %)	82 (33 %)	0 (0 %)	43 (35 %)	53 (34 %)	11 (25 %)	28 (31 %)
Условия оказания медицинской помощи	Госпитализация	666 (79 %)	116 (86 %)	12 (92 %)	223 (89 %)	9 (29 %)	82 (67 %)	118 (75 %)	25 (57 %)	81 (89 %)
	Амбулаторные	159 (19 %)	18 (13 %)	0 (0 %)	28 (11 %)	22 (71 %)	31 (25 %)	39 (25 %)	14 (32 %)	7 (8 %)
	Отделение неотложной помощи	21 (2 %)	1 (1 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (8 %)	1 (1 %)	5 (11 %)	3 (3 %)
Всего		846	135	13	251	31	123	158	44	91

[a]Возраст участника невозможно было определит для одного образца из Центра 1

Таблица 21. Демографический анализ в общем или в зависимости от центра для образцов мокроты

Мокрота

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

		Всего	Центр 1[a]	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Центр 5	Центр 6	Центр 7	Центр 8
Пол	Мужской пол	481 (58 %)	66 (59 %)	54 (54 %)	136 (56 %)	97 (61 %)	14 (82 %)	31 (53 %)	34 (74 %)	49 (47 %)
	Женский пол	355 (42 %)	45 (41 %)	46 (46 %)	105 (44 %)	61 (39 %)	3 (18 %)	28 (47 %)	12 (26 %)	55 (53 %)
Возраст	≤ 5 лет	138 (17 %)	0 (0 %)	49 (49 %)	0 (0 %)	80 (51 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	7 (7 %)
	6 - 17 лет	107 (13 %)	0 (0 %)	35 (35 %)	0 (0 %)	64 (41 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	6 (6 %)
	18 - 34 лет	86 (10 %)	15 (14 %)	16 (16 %)	20 (8 %)	13 (8 %)	1 (6 %)	6 (10 %)	5 (11 %)	10 (10 %)
	35 - 65 лет	284 (34 %)	51 (46 %)	0 (0 %)	133 (55 %)	1 (1 %)	6 (35 %)	36 (61 %)	20 (43 %)	37 (36 %)
	> 65 лет	221 (26 %)	45 (41 %)	0 (0 %)	88 (37 %)	0 (0 %)	10 (59 %)	17 (29 %)	17 (37 %)	44 (42 %)
Условия оказания медицинской помощи	Госпитализация	682 (82 %)	106 (95 %)	64 (64 %)	219 (91 %)	105 (66 %)	12 (71 %)	52 (88 %)	23 (50 %)	101 (97 %)
	Амбулаторные	73 (9 %)	2 (2 %)	14 (14 %)	18 (7 %)	24 (15 %)	2 (12 %)	5 (8 %)	7 (15 %)	1 (1 %)
	Отделение неотложной помощи	81 (10 %)	3 (3 %)	22 (22 %)	4 (2 %)	29 (18 %)	3 (18 %)	2 (3 %)	16 (35 %)	2 (2 %)
Всего		836	111	100	241	158	17	59	46	104

Все образцы оценивали с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus* в центрах клинических исследований. Охлажденные аликвоты образцов посылали в центральную референс-лабораторию для количественного референтного культурального метода (qRefCx), а замороженные аликвоты образцов также посылали в BioFire для оценки методами сравнения на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР)/секвенирования.

Референтные методы, используемые в этом исследовании, были следующимим:

Анализируемые бактериальные параметры сравнивали с qRefCx, чтобы оценить чувствительность и специфичность, и метод считали положительным в отношении наличии представляющего интерес микроорганизма, если его получали при применении культурального метода и его количество установлено на уровне 3162 (10^3,5) КОЕ/мл или более.

Бактериальные анализируемые образцы также оценивали путем сравнения с однократным количественным определением методом ПЦР для микроорганизма, представляющего интерес, за чем следовало молекулярное количественное определение, которое включало секвенирование (qMol), чтобы оценить эффективность отчетности категорий панели FilmArray. Атипичные бактерии и вирусы сравнивали с двумя общепринятыми количественными определениями методом ПЦР, за которыми следовало двунаправленное секвенирование. Для образцов с применимыми бактериями, обнаруженными с использованием FilmArray, гены РАМП сравнивали с однократным количественным определением методом ПЦР (из образца), затем следовало секвенирование. Образец считался положительным для анализируемого параметра, если данные двунаправленного секвенирования, соответствующие предварительно заданным критериям приемлемости для качества, совпадали с характерными для микроорганизма последовательностями,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

занесенными в базу данных NCBI GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov) с приемлемыми E-значениями. Если использовались два сравнительных количественных определения методом ПЦР, любой образец, при тестировании которого получали отрицательный результат при проведении обоих сравнительных количественных определений, считался отрицательным.

Никакое референтное тестирование не проводилось для MERS-CoV, так как этот вирус не был циркулирующим в Соединенных Штатах Америки на время включения; следовательно, предполагалось, что все образцы были отрицательными.

Процентное совпадение положительных результатов (PPA) или чувствительность для каждого анализируемого параметра рассчитывали как 100 % × (TP / (TP + FN)). Истинный положительный (TP) результат обозначает, что и при использовании панель FilmArray Pneumonia *plus*, и при применении метода сравнения был получен положительный результат для данного конкретного анализируемого параметра, а ложноотрицательный (FN) результат обозначает, что результат панели FilmArray Pneumonia *plus* был отрицательным, тогда как результат метода сравнения был положительным. Процент совпадения отрицательных результатов (NPA) или специфичность рассчитывали как 100 % × (TN / (TN + FP)). Истинный отрицательный (TN) результат обозначает, что и при применении панели FilmArray Pneumonia *plus*, и при применении метода сравнения были получены отрицательные результаты, а ложноположительный (FP) результат обозначает, что результат применения панели FilmArray Pneumonia *plus* был положительный, но результат применения метода сравнения был отрицательным. Рассчитывался точный биномиальный двусторонний 95 %-ный доверительный интервал. Образцы, для которых были получены ложноположительные и/или ложноотрицательные результаты (т.е. противоречивые результаты) при сравнении результатов панели FilmArray Pneumonia *plus* с результатами метода сравнения подлежали дальнейшим исследованиям. Исследование несоответствий в основном проводили следующим образом: для несоответствий между панелью Pneumonia *plus* и референтным культуральным методом для бактериальных анализируемых параметров несоответствия сначала изучали для того, чтобы увидеть, не наблюдался ли при применении qRefCx или FilmArray анализируемый параметр, но результат сообщался как «отрицательный» или «не обнаружен», так как он был ниже порога обнаружения. Если это не разрешало несоответствие, рассматривали результаты тестирования qMol. И, если эти методы все еще не разрешали несоответствие, затем исследование проводилось аналогичным образом, как и для других анализируемых образцов с использованием молекулярного метода сравнения (т.е. с использованием нескольких дополнительных молекулярных количественных определений, за которыми следовало секвенирование). Результаты тестирования SOC также учитывались. Результаты проспективных клинических исследований обобщены в Таблице 22 и Таблице 23 для образцов, полученных при проведении БАЛ, и образцов мокроты соответственно.

Таблица 22. Резюме клинической эффективности панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов, полученных при БАЛ[a]

Анализируемый параметр	Референтный метод	Чувствительность/PPA			Специфичность/NPA		
		TP/(TP + FN)	%	95 %CI	TN/(TN + FP)	%	95 %ДИ
Бактерии							
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus*-	qRefCx	0/0	-	% -	839/846	99,2	98,3% -99,6 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

baumannii [b]							
Комплекс *Enterobacter cloacae* [c]	qRefCx	11/12	91,7	64,7% -98,5 %	822/834	98,6	97,5% -99,2 %
Escherichia coli [d]	qRefCx	12/12	100	75,8% -100 %	826/834	99,0	98,1% -99,5 %
Haemophilus influenzae [e]	qRefCx	10/10	100	72,2% -100 %	764/836	91,4	89,3% -93,1 %
Klebsiella aerogenes [f]	qRefCx	6/7	85,7	48,7% -97,4 %	832/839	99,2	98,3% -99,6 %
Klebsiella oxytoca [g]	qRefCx	2/2	100	34,2% -100 %	835/844	98,9	98,0% -99,4 %
Группа Klebsiella pneumoniae [h]	qRefCx	15/15	100	79,6% -100 %	819/831	98,6	97,5% -99,2 %
Moraxella catarrhalis [i]	qRefCx	0/0	-	% -	817/846	96,6	95,1% -97,6 %
***Proteus* spp,** [j]	qRefCx	5/5	100	56,6% -100 %	837/841	99,5	98,8% -99,8 %
Pseudomonas aeruginosa [k]	qRefCx	36/36	100	90,4% -100 %	772/810	95,3	93,6% -96,6 %
Serratia marcescens [l]	qRefCx	6/6	100	61,0% -100 %	834/840	99,3	98,5% -99,7 %
Staphylococcus aureus [m]	qRefCx	46/47	97,9	88,9% -99,6 %	729/799	91,2	89,1% -93,0 %
Streptococcus agalactiae [n]	qRefCx	1/1	100	% -	821/845	97,2	95,8% -98,1 %
Streptococcus pneumoniae [o]	qRefCx	5/5	100	56,6% -100 %	817/841	97,1	95,8% -98,1 %
Streptococcus pyogenes [p]	qRefCx	2/2	100	34,2% -100 %	838/844	99,3	98,5% -99,7 %
Атипичные бактерии							
Chlamydia pneumoniae [q]	ПЦР/Секв	0/0	-	% -	844/845	99,9	99,3% -100 %
Legionella pneumophila	ПЦР/Секв	2/2	100	34,2% -100 %	833/833	100	99,5% -100 %
Mycoplasma pneumoniae [r]	ПЦР/Секв	3/3	100	43,9% -100 %	841/842	99,9	99,3% -100 %
Вирусы							
Аденовирус	ПЦР/Секв	8/8	100	67,6% -100 %	837/837	100	99,5% -100 %
Коронавирус [s]	ПЦР/Секв	18/21	85,7	65,4% -95,0 %	810/823	98,4	97,3% -99,1 %
Человеческий метапневмовирус [t]	ПЦР/Секв	8/8	100	67,6% -100 %	836/837	99,9	99,3% -100 %
Человеческий риновирус/энтеровирус [u]	ПЦР/Секв	52/54	96,3	87,5% -99,0 %	771/782	99,6	97,5% -99,2 %
Грипп A [v]	ПЦР/Секв	10/10	100	72,2% -100 %	830/833	99,6	98,9% -99,9 %
Грипп B [w]	ПЦР/Секв	5/6	83,3	43,6% -97,0 %	837/838	99,9	99,3% -100 %
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)	ПЦР/Секв	0/0	-	% -	846/846	100	99,5% -100 %
Вирус парагриппа [x]	ПЦР/Секв	16/18	88,9	67,2% -96,9 %	824/826	99,8	99,1% -99,9 %
Респираторный синцитиальный вирус	ПЦР/Секв	3/3	100	43,9% -100 %	841/841	100	99,5% -100 %

[a]Показатели эффективности, такие как чувствительность и специфичность, относятся только к бактериальным анализируемым параметрам, для которых «золотой стандарт» qRefCx использовался в качестве референтного метода. Показатели эффективности PPA и NPA относятся ко всем остальным анализируемым параметрам, для которых количественные определения методом ПЦР/секвенирования использовались в качестве методов сравнения.

[b]Свидетельства наличия комплекса ACB были обнаружены во всех семи образцах FP; его количество в одном образце было установлено на уровне 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, а в шести микроорганизм был обнаружен методом qMol.

[c]Комплекс *E. cloacae* наблюдался в единственном образце FN на уровне ниже категории 10^4 при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*. Данные, свидетельствующие о наличии комплекса *E. cloacae* было обнаружено во всех 12 образцах FP; в шести образцах количество микроорганизма установлено ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, пять были обнаружены методом qMol, а один был обнаружен с использованием дополнительного молекулярного метода.

[d]Данные, свидетельствующие о наличии *E. coli*, было обнаружено во всех восьми образцах FP; для шести образцов количество установлено ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в двух микроорганизм был обнаружено методом qMol.

[e]Данные, свидетельствующие о наличии *H. influenzae*, было обнаружен во всех 72 образцах FP; в семи образцах количество установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 56 обнаружение проводилось методом qMol, в восьми для обнаружения использовался дополнительный молекулярный метод, а еще в одном образце микроорганизм был идентифицирован в культуре SOC.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[f]*K. aerogenes* была идентифицирована в единственном образце FN в культуре SOC. Свидетельства наличия *K. aerogenes* были обнаружены во всех семи FP образцах; в четырех образцах количество установлено ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, а трех образцах микроорганизм был обнаружен методом qMol.

[g]Данные, свидетельствующие о наличии *K. oxytoca,* были обнаружены во всех девяти образцах FP; в трех образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в пяти образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в одном образце обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[h]Данные, свидетельствующие о наличии группы *K. pneumonia,* были обнаружены во всех 12 образцах FP; в семи образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, для четырех образцов обнаружение проводилось методом qMol, а в одном образце обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[i]Данные, свидетельствующие о наличии *M. catarrhalis,* были обнаружены во всех 29 образцах FP; в двух образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 25 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в двух образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[j]Данные, свидетельствующие о наличии *Proteus spp.*, были обнаружены во всех четырех образцах FP; в трех образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, а в одном обнаружение проводилось методом qMol.

[k]Данные, свидетельствующие о наличии *P. aeruginosa,* были обнаружены во всех 38 образцах FP; в 19 образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 16 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в трех образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[l]Данные, свидетельствующие о наличии *S. marcescens,* были обнаружены во всех шести образцах FP; в четырех образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, а двух образцах обнаружение проводилось методом qMol.

[m]*S. aureus* был обнаружен в единственном образце FN с использованием дополнительного молекулярного метода. Данные, свидетельствующие о наличии *S. aureus,* были обнаружены в 69/70 образцах FP; в 29 образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 30 образцах обнаружение проводилось методом qMol, в восьми обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода, а в двух образцах микроорганизм был идентифицирован в культуре SOC.

[n]Данные, свидетельствующие о наличии *S. agalactiae,* были обнаружены во всех 24 образцах FP; в семи образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 13 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в четырех образцах обнаружение проводилось с использованием an дополнительные молекулярный метод.

[o]Данные, свидетельствующие о наличии *S. pneumoniae,* были обнаружены во всех 24 образцах FP; в пяти образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 18 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в одном обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[p]Данные, свидетельствующие о наличии *S. pyogenes,* были обнаружены во всех шести образцах FP; в двух образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в трех образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в одном обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[q]Единственный образец FP был отрицательным для *C. pneumonia,* если исследование проводилось с использованием дополнительных молекулярных методов во время исследования несоответствий.

[r]Единственный образец FP был отрицательным для *M. pneumoniae,* если исследование проводилось с использованием дополнительных молекулярных методов во время исследования несоответствий.

[s]CoV был обнаружен в 2/3 образцах FN и 8/13 образцах FP с использованием дополнительного молекулярного метода.

[t]Единственный образец FP был отрицательным для hMPV если исследование проводилось с использованием дополнительных молекулярных методов во время исследования несоответствий.

[u]HRV/EV был обнаружен в обомх образцах FN с использованием дополнительного молекулярного метода. HRV/EV был обнаружено в 8/11 образцах FP во время исследования несоответствий; в семи образцах микроорганизм был обнаружен с использованием дополнительного молекулярного метода, а в одном образце микроорганизм был обнаружен при проведении повторного испытания с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus*.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[v]Грипп A был обнаружен в 2/3 образцах FP с использованием дополнительного молекулярного метода.
[w]Грипп B был обнаружен в единственном образце FN при проведении повторного испытания с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus*. Грипп B был обнаружен в единственном образце FP с использованием дополнительного молекулярного метода.
[x]PIV был обнаружен в обоих FN и обоих FP образцах с использованием дополнительного молекулярного метода.

Таблица 23. Резюме клинической эффективности панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов мокроты[a]

Анализируемый параметр	Референтный метод	Чувствительность/PPA			Специфичность/NPA		
		TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
Бактерии							
Комплекс Acinetobacter calcoaceticus-baumannii[b]	qRefCx	10/11	90,9	62,3% -98,4 %	807/825	97,8	96,6% -98,6 %
Комплекс Enterobacter cloacae[c]	qRefCx	11/12	91,7	64,6% -98,5 %	803/824	97,5	96,1% -98,3 %
Escherichia coli[d]	qRefCx	23/24	95,8	79,8% -99,3 %	787/812	96,9	95,5% -97,9 %
Haemophilus influenzae[e]	qRefCx	16/18	88,9	67,2% -96,9 %	727/818	88,9	86,5% -90,9 %
Klebsiella aerogenes[f]	qRefCx	3/4	75,0	30,1% -95,4 %	823/832	98,9	98,0% -99,4 %
Klebsiella oxytoca[g]	qRefCx	9/9	100	70,1% -100 %	817/827	98,8	97,8% -99,3 %
Группа Klebsiella pneumoniae[h]	qRefCx	21/23	91,3	73,2% -97,6 %	769/813	94,6	92,8% -95,9 %
Moraxella catarrhalis[i]	qRefCx	5/5	100	56,6% -100 %	761/831	91,6	89,5% -93,3 %
***Proteus* spp.**[j]	qRefCx	15/15	100	79,6% -100 %	813/821	99,0	98,1% -99,5 %
Pseudomonas aeruginosa[k]	qRefCx	103/106	97,2	92,0% -99,0 %	673/730	92,2	90,0% -93,9 %
Serratia marcescens[l]	qRefCx	26/27	96,3	81,7% -99,3 %	782/809	96,7	95,2% -97,7 %
Staphylococcus aureus[m]	qRefCx	111/112	99,1	95,1% -99,8 %	631/724	87,2	84,5% -89,4 %
Streptococcus agalactiae[n]	qRefCx	9/9	100	70,1% -100 %	793/827	95,9	94,3% -97,0 %
Streptococcus pneumoniae[o]	qRefCx	16/16	100	80,6% -100 %	785/820	95,7	94,1% -96,9 %
Streptococcus pyogenes[p]	qRefCx	6/6	100	61,0% -100 %	825/830	99,4	98,4% -99,7 %
Атипичные бактерии							
Chlamydia pneumoniae[q]	ПЦР/Секв	0/0	-	% -	835/835	100	99,5% -100%
Legionella pneumophila	ПЦР/Секв	0/1	0	% -	826/826	100	99,5% -100%
Mycoplasma pneumoniae[r]	ПЦР/Секв	7/8	87,5	52,9% -97,8 %	827/827	100	99,5% -100%
Вирус							
Аденовирус	ПЦР/Секв	13/17	76,5	52,7% -90,4 %	815/817	99,8	99,1% -99,9 %
Коронавирус[s]	ПЦР/Секв	28/32	87,5	71,9% -95,0 %	796/802	99,3	98,4% -99,7 %
Человеческий метапневмовирус[t]	ПЦР/Секв	20/21	95,2	77,3% -99,2 %	812/813	99,9	99,3% -100 %
Человеческий риновирус/Энтеровирус[u]	ПЦР/Секв	96/96	100	96,2% -100 %	717/730	98,2	97,0% -99,0 %
Грипп A[v]	ПЦР/Секв	13/13	100	77,2% -100 %	819/822	99,6	98,9% -99,9 %
Грипп B[w]	ПЦР/Секв	12/12	100	77,2% -100 %	821/823	99,8	99,1% -99,9 %
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)	ПЦР/Секв	0/0	-	% -	836/836	100	99,5% -100 %
Вирус парагриппа[x]	ПЦР/Секв	28/29	96,6	82,8% -99,4 %	804/806	99,8	99,1% -99,9 %
Респираторный синцитиальный вирус	ПЦР/Секв	43/43	100	91,8% -100 %	787/791	99,5	98,7% -99,8 %

[a]Показатели эффективности, такие как чувствительность и специфичность, относятся только к бактериальным анализируемым параметрам, для которых «золотой стандарт» qRefCx использовался в качестве референтного метода.
Показатели эффективности PPA и NPA относятся ко всем остальным анализируемым параметрам, для которых количественные определения методом ПЦР/секвенирования использовались в качестве методов сравнения.
[b]Изолят, выделенный из единственного образца FN, был неправильно идентифицирован методом qRefCx; при молекулярном тестировании изолят был идентифицирован как *Pseudomonas fluorescens* во время исследование несоответствий. Данные, свидетельствующие о наличии комплекса ACB, были обнаружены во

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

всех 18 образцах FP; в 15 образцах микроорганим был обнаружен мтеодом qMol, в двух образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода, в одном образце микроорганизм был идентифицирован в культуре SOC.

[c]Комплекс *E. cloacae* был обнаружено в единственном образце FN с использованием дополнительного молекулярного метода. Данные, свидетельствующие о наличии комплекса *E. cloacae*, был обнаружен во всех 21 образцах FP; в четырех образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 16 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в одном обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[d]*E. coli* наблюдался в единственном образце FN на уровне ниже категории 10^4 при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*. Данные, свидетельствующие о наличии *E. coli*, были обнаружены во всех 25 образецах FP; в шести образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 14 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в пяти обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[e]*H. influenzae* была обнаружена в 1/2 FN образце методом qMol. Изолят, выделенный из другого образца FN, был неправильно идентифицирован методом qRefCx; при молекулярном тестировании изолят был идентифицирован как *Haemophilus haemolyticus* во время исследования несоответствий. Данные, свидетельствующие о наличии *H. influenzae* был обнаружен во всех 91 образцах FP; в четырех образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 78 образцах обнаружение проводилось методом qMol, в семи образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода, а в двух образцах микроорганизм был идентифицирован в культуре SOC.

[f]Изолят, выделенный из единственного образца FN, был неправильно идентифицирован методом qRefCx; при молекулярного тестировании изолята он был идентифицирован как *Hafnia paralvei* во время исследования несоответствий.

Данные, свидетельствующие о наличии *K. aerogenes*, были обнаружен во всех девяти образцах FP; в трех образцах количество установлено ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в пяти образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в одном образце микроорганизм был обнаружено с использованием дополнительного молекулярного метода.

[g]Данные, свидетельствующие о наличии *K. oxytoca*, были обнаружены во всех 10 образцах FP; в трех образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в пяти образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в двух образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[h]Группа *K. pneumoniae* была обнаружена в 1/2 FN образце методом qMol. Другой FN, как оказалось, был следствием замены образца в центральной референс-лаборатории. Данные, свидетельствующие о наличии группа *K. pneumoniae*, были обнаружены в 43/44 образцах FP; в 15 образцах количество установлено ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 21 образце обнаружение проводилось методом qMol, а в семи образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[i]Данные, свидетельствующие о наличии *M. catarrhalis*, были обнаружен во всех 70 образцах FP; в одном образце количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 63 образцах обнаружение проводилось методом qMol, в пяти образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода, а в одном образце микроорганизм был идентифицирован в культуре SOC.

[j]Данные, свидетельствующие о наличии *Proteus spp.*, были обнаружены во всех восьми образцах FP; в двух образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в четырех образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в двух образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.

[k]*P. aeruginosa* наблюдался в 1/3 образце FN на уровне ниже каатегории 10^4 с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus*. Изоляты, выделенные из двух других образцов FN, были неправильно идентифицированы методом qRefCx; молекулярное тестирование изолятов идентифицировали один как *Pseudomonas denitrificans*, а другой как *Pseudomonas fluorescens* во время исследования несоответствий. Данные, свидетельствующие о наличии *P. aeruginosa*, были обнаружены во всех 57 образцах FP; в 21 образце количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 33 образцах обнаружение проводилось методом qMol, в двух образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода, а в одном образце микроорганизм был идентифицирован в культуре SOC.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[l]*S. marcescens* наблюдался в единственном образце FN ниже категории 10^4 при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*. Данные, свидетельствующие о наличии *S. marcescens*, были обнаружены в 26/27 образцах FP; в семи образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 16 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в трех образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода.
[m]*S. aureus* наблюдался в единственном образце FN ниже категории 10^4 при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*. Данные, свидетельствующие о наличии *S. aureus*, были обнаружены во всех 93 образцах FP; в 43 образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 43 образцах обнаружение проводилось методом qMol, в трех образцах обнаружение проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода, а в четырех образцах микроорганизмы идентифицированы в культуре SOC.
[n]Данные, свидетельствующие о наличии *S. agalactiae*, были обнаружены во всех 34 образцах FP; в пяти образцах количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, в 24 образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в пяти образцах микроорганизмы были обнаружены с использованием дополнительного молекулярного метода.
[o]Данные, свидетельствующие о наличии *S. pneumoniae*, были обнаружен во всех 35 образцах FP; в одном образце количество микроорганизма установлено на уровне ниже 10^3,5 КОЕ/мл методом qRefCx, а в 34 образцах обнаружение проводилось методом qMol.
[p]Данные, свидетельствующие о наличии *S. pyogenes*, были обнаружен во всех пяти образцах FP; в четырех образцах обнаружение проводилось методом qMol, а в одном образце микроорганизм был обнаружен с использованием дополнительного молекулярного метода.
[q]*L. pneumophila* был обнаружен в единственном образце FN с использованием дополнительного молекулярного метода.
[r]Единственный образец FN был отрицательным для *M. pneumoniae*, если исследование проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода во время исследование несоответствий.
[s]AdV был обнаружен во всех четырех образцах FN и 1/2 образцах FP с использованием дополнительного молекулярного метода.
[t]CoV был обнаружен во всех четырех образцах FN и 3/6 образцах FP с использованием дополнительного молекулярного метода.
[u]hMPV был обнаружено в единственном образце FN с использованием дополнительного молекулярного метода. Единственный образец FP был отрицательным для hMPV, если исследование проводилось с использованием дополнительного молекулярного метода во время исследования несоответствий.
[v]HRV/EV был обнаружен в 12/13 FP образцах во время исследования несоответствий; в 11 образцах микроорганизмы были обнаружены с использованием дополнительного молекулярного метода, а в одном образце микроорганизм был обнаружено при проведении повторного испытания с использованием панели FilmArray Pneumonia *plus*.
[w]Грипп A был обнаружено во всех трех образцах FP с использованием дополнительного молекулярного метода.
[x]Оба образца FP были отрицательными для гриппа B, если исследование проводилось с использованием дополнительных молекулярных методов во время исследования несоответствий.
[y]PIV был обнаружен в единственном образце FN и в 1/2 FP образце с использованием дополнительного молекулярного метода.
[z]RSV был обнаружен во всех четырех образцах FP с использованием дополнительного молекулярного метода.

В общей сложности 156 образцов БАЛ и 295 образцов мокроты получили результат «обнаружен» при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* как минимум для одной применимой грамотрицательной бактерии на панели, и были сообщены результаты для CTX-M, IMP, KPC, NDM, OXA-48-подобных генов и VIM; в общей сложности 94 образца БАЛ и 196 образцов мокроты получили результат «обнаружен» при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* как минимум для одной применимой грамотрицательной бактерии на панели, и были сообщены результаты для OXA-48-подобных генов; и в общей сложности 116 образцов БАЛ и 204 образцов мокроты получили Результат «обнаружен *Staphylococcus aureus*» при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*, и

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

были сообщены результаты для mecA/C и MREJ. Эффективность количественного определения генов РАМП при использовании панели Pneumonia *plus* была рассчитана путем сравнения результатов qMol непосредственно от этих образцов и показана в Таблице 24 (пять образцов БАЛ и четыре образца мокрота были исключены из анализа qMol в связи с недостоверными результатами метода сравнения).

Таблица 24. Резюме клинической эффективности панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов – гены РАМП (методы сравнения: qMol непосредственно от образца)[a]

Анализируемый параметр	БАЛ						Мокрота					
	PPA			NPA			PPA			NPA		
	TP/(TP + FN)	%	95%ДИ	TP/(TP + FN	%	95 % ДИ	TP/(TP + FN)	%	95%ДИ	TP/(TP + FN	%	95 % ДИ
CTX-M[b]	6/7	85,7	48,7% - 97,4 %	144/144	100	97,4% - 100 %	8/10	80,0	49,0% - 94,3 %	280/281	99,6	98,0% -99,9 %
IMP	0/0	-	% -	151/151	100	97,5% - 100 %	0/0	% -	% -	291/291	100	98,7% -100 %
KPC[c]	2/2	100	34,2% - 100 %	148/149	99,3	96,3% - 99,9 %	7/7	100	64,6% - 100 %	284/284	100	98,7% -100 %
***mecA/C* и MREJ**[d]	40/45	88,9	76,5% - 95,2 %	64/70	91,4	82,5% - 96,0 %	94/98	95,9	90,0% - 98,4 %	91/104	87,5	79,8% -92,5 %
NDM[e]	0/1	0	% -	149/150	99,3	96,3% - 99,9 %	0/0	% -	% -	291/291	100	98,7% -100 %
OXA-48-подобный	0/0	-	% -	92/92	100	96,0% - 100 %	0/0	% -	% -	195/195	100	98,1% -100 %
VIM[f]	0/0	-	% -	151/151	100	97,5% - 100 %	1/1	100	% -	289/290	99,7	98,1% -99,9 %

[a] Эффективность в этой сводной таблице рассчитывалась, если какой-либо применимый микроорганизм обнаружен в образце.

[b] CTX-M был обнаружено в единственном FN образце БАЛ и 1/2 FN образце мокроты с использованием дополнительного молекулярного метода. Единственный FP образец мокроты был отрицательным для CTX-M, когда тестирование проводилось во время исследования несоответствий. Ни один из применимых изолятов, идентифицированных с использованием FilmArray или qRefCx из этих образцов, не имел данных, свидетельствующих о наличии активности ESBL или наличии CTX-M.

[c] KPC был обнаружен в единственном FP образце БАЛ с использованием дополнительного молекулярного метода; изолят, выделенный из этого образца (*A. baumannii*), демонстрировал резистентность к карбапенемам, но не имел KPC.

[d] Данные, свидетельствующие о наличии генетических элементов кассеты mecA/C и/или SCCmec, были обнаружены во всех пяти FN образцах БАЛ и всех четырех FN образцах мокроты при использовании дополнительного молекулярного метода; три из них также имели изолят MRSA, полученный посредством qRefCx или культуре SOC. Данные, свидетельствующие о наличии генетических элементов кассеты mecA/C и/или SCCmec, были обнаружены в 5/6 FP образцах БАЛ и всех 13 FP образцах мокроты; девять образцов имели изолят MRS посредством qRefCx или культуры SOC, и девять дополнительных образцов имели данные, свидетельствующие о наличии генетических элементов кассеты mecA/C и/или SCCmec, при использовании дополнительного молекулярного метода.

[e] NDM был обнаружено в единственном FN образце БАЛ с использованием дополнительного молекулярного метода; *P. aeruginosa* был выделен из образца и был резистентным к карбапенемам, но являлся носителем только KPC. Единственный FP образец БАЛ был отрицательным для NDM, если исследование проводилось с использованием дополнительных молекулярных методов во время исследования несоответствий.

[f] Единственный FP образец мокроты был отрицательным для VIM, если исследование проводилось с использованием дополнительных молекулярных методов во время исследования несоответствий.

При проведении qRefCx изолировали одна или более из применимых грамотрицательных бактерий из 127 из156 образцов БАЛ и из 230 из 295 образцов мокроты, которые получили результат «обнаружен» при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* для

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

применимых грамотрицательных бактерий в отношении CTX-M, IMP, KPC, NDM и VIM. Методом, который использовался для оценки корреляции результатов CTX-M, IMP, KPC, NDM и VIM (Таблица 25 и Таблица 26), сообщенных в образце при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*, с идентификацией гена в культивированных изолятах из данного конкретного образца, был один общепринятый ПЦР анализ, за которым следовало двунаправленное секвенирование, которое проводилось непосредственно на изоляте.

Таблица 25. Таблица характеристик эффективности для CTX-M и генов резистентность к карбапенемам (ПЦР/секвенирование на культуре изолята(-ов) из образцов БАЛ)

BAL													
Результат применимых бактерий (FilmArray)	**N**	**CTX-M**		**IMP**		**KPC**		**NDM**		**VIM**		***Всего*** (любой ген резистентности)	
		PPA	NPA	PPA	NPA	PPA	NPA	PPA	NPA	PPA	NPA	PPA	NPA
Всего *(любые обнаруженные применимые бактерии)*[a]	**127**	**4/4 (100 %)**	**121/123 (98,4 %)**	**0/0 (-)**	**127/127 (100 %)**	**1/1 (100 %)**	**124/126 (98,4 %)**	**0/0 (-)**	**127/127 (100 %)**	**0/0 (% -)**	**127/127 (100 %)**	**5/5 (100 %) [56,6 % - 100 %]**	**118/122 (96,7 %) [91,9 % - 98,7 %]**
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Комплекс Enterobacter cloacae	9	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)
Escherichia coli	12	4/4 (100 %)	8/8 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	4/4 (100 %)	8/8 (100 %)
Klebsiella aerogenes	7	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)
Klebsiella oxytoca	2	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)
Группа Klebsiella pneumoniae	14	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)
Proteus spp.	6	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)
Pseudomonas aeruginosa	43	0/0 (-)	42/43 (97,7 %)	0/0 (-)	43/43 (100 %)	0/0 (-)	43/43 (100 %)	0/0 (-)	43/43 (100 %)	0/0 (-)	43/43 (100 %)	0/0 (-)	42/43 (97,7 %)
Serratia marcescens	6	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)
Полимикробные образцы	28	0/0 (-)	27/28[b] (96,4 %)	0/0 (-)	28/28 (100 %)	1/1[c] (100 %)	25/27[d] (92,6 %)	0/0 (-)	28/28 (100 %)	0/0 (-)	28/28 (100 %)	1/1 (100 %)	24/27 (88,9 %)

[a] Девять дополнительных образцов не имели никаких применимых бактерий, обнаруженных при использовании FilmArray, но имели одну или более из применимых бактерий, изолированных методом qRefCx; какие-либо маркеры резистентность не были идентифицированы в культивированном(-ых) изоляте(-ах) методм ПЦР/секвенирования из этих образцов

[b] Один образец комплекса *E. cloacae* и группы *K. pneumoniae* обнаружен с использованием FilmArray (комплекс *E. cloacae* изолирован методом qRefCx; CTX-M не был идентифицирован в этом изоляте методом ПЦР/секвенирования)

[c] Комплекс *E. cloacae* и *P. aeruginosa* обнаружены с использованием FilmArray и изолирован методом qRefCx (KPC идентифицирован из изолята *E. cloacae* методом ПЦР/секвенирования)

[d] Один образец комплекса *A. calcoaceticus-baumannii* и группы *K. pneumoniae* обнаружен с использованием FilmArray (комплекс *A. calcoaceticus-baumannii* изолирован методом qRefCx; KPC не был идентифицирован в этом изоляте методом ПЦР/секвенирования); один образец *Proteus spp.* и *P. aeruginosa* обнаружен с использованием FilmArray (*P. aeruginosa* изолирован методом qRefCx; KPC не был идентифицирован в этом изоляте методом ПЦР/секвенирования)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 26. Таблица характеристик эффективности для CTX-M and Резистентность к карбапенемам Гены Performance Таблица (ПЦР/секвенирование на культивированных изолят(s) from мокрота образцов)

BAL													
Результат применимых бактерий (FilmArray)	**N**	**CTX-M**		**IMP**		**KPC**		**NDM**		**VIM**		***Всего*** (любой ген резистентности)	
		PPA	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**
Всего *(любые обнаруженные применимые бактерии)*[a]	**230**	**3/4 (75,0 %)**	**221/226 (97,8 %)**	**1/1 (100 %)**	**229/229 (100 %)**	**5/6 (83,3 %)**	**223/224 (99,6 %)**	**0/0 (-)**	**230/230 (100 %)**	**1/1 100 %)**	**229/229 (100 %)**	**9/11[b] (81,8 %) [52,3% - 94,9 %]**	**214/219 (97,7%) [94,8% - 99,0 %]**
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*	5[c]	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)
Комплекс Enterobacter cloacae	7[d]	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)
Escherichia coli	10	0/0 (100 %)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	1/1 (100 %)	9/9 (100 %)
Klebsiella aerogenes	3	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)
Klebsiella oxytoca	4	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)
Группа Klebsiella pneumoniae	21	0/0 (100 %)	20/20 (100 %)	0/0 (-)	21/21 (100 %)	1/1 (100 %)	20/20 (100 %)	0/0 (-)	21/21 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	2/2 (100 %)	19/19 (100 %)
Proteus spp.	6	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)
Pseudomonas aeruginosa	68	0/1 (0 %)	65/67 (97,0 %)	0/0 (-)	68/68 (100 %)	0/1 (0 %)	67/67 (100 %)	0/0 (-)	68/68 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	0/2 (0 %)	64/66 (97,0 %)
Serratia marcescens	14[e]	0/0 (-)	14/14 (100 %)	1/1 (100 %)	13/13 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	5/5 (100 %)	1/1 (100 %)	13/13 (100 %)
Полимикробные образцы	92	1/1[f] (100 %)	88/91[g] (96,7 %)	0/0 (-)	92/92 (100 %)	4/4[h] (100 %)	87/88[i] (100 %)	0/0 (-)	92/92 (100 %)	1/1[j] (100 %)	5/5 (100 %)	5/5 (100 %)	84/87 (100 %)

[a] Дополнительные 19 образцов не имели никаких применимых бактерий, обнаруживаемых при использовании FilmArray, но имели одну или более из применимых бактерий, изолированных методом qRefCx; CTX-M была идентифицирована методом ПЦР/секвенирования в одном образце (*E. coli* изолирована методом qRefCx), но никакие другие маркеры резистентности не были идентифицированы в культивированном(-ых) изоляте(-ах) методом ПЦР/секвенирования из этих образцов

[b] В одном образце обнаружено наличие обоих двойных генов РАМП (KPC и VIM)

[c] Изолят *A. calcoaceticus-baumannii* не был выделен методом qRefCx для одного образца

[d] Изолят *E. cloacae* не был выделен методом qRefCx для одного образца

[e] Изолят *S. marcescens* не был выделен методом qRefCx для одного образца

[f] *E. coli* и *P. aeruginosa*, обнаруженные при использовании FilmArray и изолированные методом qRefCx (CTX-M идентифицирован в изоляте *E. coli* методом ПЦР/секвенирования)

[g] В одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii*, группа *K. pneumoniae*, *Proteus spp*. и *P. aeruginosa* обнаружено при использовании FilmArray (группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx; CTX-M не был идентифицирован ни в одном из этих изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *E. coli*, группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружено при использовании FilmArray (*E. coli* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx; CTX-M не был идентифицирован ни в одном из этих изолятов методом ПЦР/секвенирование); в одном образце *Proteus spp*. и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*P. aeruginosa* изолирован методом qRefCx; CTX-M не был идентифицирован в этом изоляте методом ПЦР/секвенирования)

[h] В одном образце *E. coli* и группа *K. pneumoniae* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (KPC идентифицирован в изоляте *K. pneumoniae* методом ПЦР/секвенирование); в одном образце *P. aeruginosa* и *S. marcescens* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

qRefCx (KPC идентифицирован в изоляте *S. marcescens* методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii*, *K. aerogenes*, группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*A. calcoaceticus-baumannii, K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx; KPC идентифицирован в изоляте *K. pneumoniae* методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii*, группа *K. pneumoniae, Proteus spp*. и *P. aeruginosa* обнаружены при использованти FilmArray (*K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx; KPC идентифицирован в изоляте *K. pneumoniae* методом ПЦР/секвенирования)

[i] В одном образце группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*P. aeruginosa* изолирована методом qRefCx; KPC не был идентифицирован в этом изоляте методом ПЦР/секвенирования)

[j] В одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii, K. aerogenes*, группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*A. calcoaceticus-baumannii, K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx; VIM идентифицирован в изоляте *P. aeruginosa* методом ПЦР/секвенирования)

Методом qRefCx изолированы одна или более из применимых грамотрицательных бактерий из 79 из 94 образцов БАЛ и 131 из 196 образцов мокроты, которые получили результат «обнаружен» при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* для применимых грамотрицательных бактерий в отношении OXA-48-подобных генов. Методом, который использовался для оценки корреляции результатов в отношении OXA-48-подобных генов (Таблица 27 и Таблица 28), о которых сообщали в образце при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*, с идентификацией гена в культивированных изолятах из данного конкретного образца, был один стандартный анализ ПЦР, за которым следовало двунаправленное секвенирование, проводимое непосредственно на изоляте.

Таблица 27. Таблица характеристик эффективности для OXA-48-подобных генов (ПЦР/секвенирование на культивированном(-ых) изоляте(-ах) из образцов БАЛ)

БАЛ						
Результат применимых бактерий	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	***0/0***	**-**	**-**	***79/79***	***100***	***95,4% -100%***
Комплекс *Enterobacter cloacae*	0/0	-	-	10/10	100	72,2% -100%
Escherichia coli	0/0	-	-	13/13	100	77,2% -100%
Klebsiella aerogenes	0/0	-	-	7/7	100	64,6% -100%
Klebsiella oxytoca	0/0	-	-	3/3	100	43,9% -100%
Группа *Klebsiella pneumoniae*	0/0	-	-	15/15	100	79,6% -100%
Proteus spp.	0/0	-	-	6/6	100	61,0% -100%
Serratia marcescens	0/0	-	-	8/8	100	67,6% -100%
Полимикробные образцы	0/0	-	-	17/17	100	81,6% -100%

Таблица 28. Таблица характеристик эффективности для OXA-48- подобных генов (ПЦР/ на культивированном(-ых) изоляте(-ах) из образцов мокроты)

Мокрота						
Результат применимых бактерий	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	***0/0***	**-**	**-**	***131/131***	***100***	***97,2-100%***
Комплекс *Enterobacter cloacae*	0/0	-	-	9/9	100	70,1% -100%
Escherichia coli	0/0	-	-	17/17	100	81,6% -100%
Klebsiella aerogenes	0/0	-	-	4/4	100	51,0% -100%
Klebsiella oxytoca	0/0	-	-	5/5	100	56,6% -100%
Группа *Klebsiella pneumoniae*	0/0	-	-	25/25	100	86,7% -100%
Proteus spp.	0/0	-	-	9/9	100	70,1% -100%
Serratia marcescens	0/0	-	-	25/25	100	86,7% -100%
Полимикробные образцы	0/0	-	-	37/37	100	90,6% -100%

Методом qRefCx изолировали *S. aureus* из 75 из 116 образцов БАЛ и 154 из 204 образцов мокроты, которые получили при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* результат «обнаружен *Staphylococcus aureus*». Методом, который использовался для оценки корреляции результатов в отношении mecA/C и MREJ (Таблица 29 и Таблица 30), о которых сообщали в образце при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus*, с идентификацией гена в культивированных изолятах из данного конкретного образца, был один стандартный анализ ПЦР, за которым следовало двунаправленное секвенирование, проводимое непосредственно на изоляте.

Таблица 29. Таблица характеристик эффективности для mecA/C и MREJ 3x3 (qRefCx и ПЦР/секвенирование на культивированном(-ых) изоляте(-ах) из образцов БАЛ)

БАЛ					
mecA/C* и MREJ *S. aureus		**qRefCx: *S. aureus* PCR/seq: mecA/C**			
		Org+ / Res+	**Org+ / Res-**	**Org -**	**Всего**
Результат FilmArray	**Org+ / Res+**	19	2	25	46
	Org+ / Res-	1	24	45	70
	Org -	0	1	729	730
	Всего	20	27	799	846
Эффективность			**Совпадение**	**%**	**95 % ДИ**
	Org+ / Res+		19/20	95.0%	76,4% -99,1%
	Org+ / Res-		24/27	88.9%	71,9% -96,1%
	Org -		729/799	91.2%	89,1% -93,0%
Интерпретация			**PPA**	**NPA**	**Распространенность**
	MRSA		19/20	799/826	46/846
			(95.0%)	(96.7%)	(5,4%)
	MSSA		24/27	773/819	70/846
			(88.9%)	(94.4%)	(8,3%)
	S. aureus		46/47	729/799	116/846
			(97.9%)	(91.2%)	(13,7%)

Таблица 30. Таблица характеристик эффективности для mecA/C и MREJ 3x3 (qRefCx и ПЦР/секвенирование на культивированном(-ых) изоляте(-ах) из образцов мокроты)

Мокрота					
mecA/C* и MREJ *S. aureus		**qRefCx: *S. aureus* PCR/seq: mecA/C**			
		Org+ / Res+	**Org+ / Res-**	**Org -**	**Всего**
Результат FilmArray	**Org+ / Res+**	58	4	5	107
	Org+ / Res-	0	49	48	97
	Org -	0	1	631	632

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Всего	58	54	724	836
Эффективность			**Совпадение**	**%**	**95 % ДИ**
		Org+ / Res+	58/580	100%	93,8% -100%
		Org+ / Res-	49/54	90.7%	80,1% -96,0%
		Org -	631/724	87.2%	84,5% -89,4%
Интерпретация			**PPA**	**NPA**	**Распространенность**
		MRSA	58/58	729/778	107/836
			(100%)	(93.7%)	(12,8%)
		MSSA	49/54	734/782	97/836
			(90.7%)	(93.9%)	(11,6%)
		S. aureus	111/112	631/724	204/836
			(99.1%)	(87.2%)	(24,4%)

Отчетность по CTX-M панели FilmArray Pneumonia *plus* также сравнивали со стандартными методами тестирования фенотипической активности β-лактамазы расширенного спектра (ESBL) в комбинации cqRefCx. О стандартной фенотипической активности ESBL центральная референс-лаборатория сообщала только для *E. coli* и *Klebsiella spp.*

Из 156 образцов БАЛ, которые получили при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* результат «обнаружен» как минимум для одной применимой грамотрицательной бактерии на панели, 53 образца получили результат «обнаружен» для *E. coli*, *K. oxytoca*, и/или *K. pneumoniae*; методом qRefCx изолировали *E. coli*, *K. oxytoca* и/или *K. pneumoniae* в 43 из этих образцов. Из 295 образцов мокроты, которые получили при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* результат «обнаружен» как минимум для одной применимой грамотрицательной бактерии на панели, 114 образцов получили результат «обнаружен» для *E. coli*, *K. oxytoca* и/или *K. pneumoniae*; методом qRefCx изолировали *E. coli*, *K. oxytoca* и/или *K. pneumoniae* в 71 из этих образцов. Корреляция между отчетностью по CTX-M панели FilmArray Pneumonia *plus* в конкретном образце в сравнении с фенотипическими AST результатами изолятов, выделенных из этого же образца, стратифицирована по каждому применимому соответствующему микроорганизму в Таблице 31 и Таблице 32.

Таблица 31. Таблица характеристик эффективности для CTX-M (сравнение с фенотипическими AST методами для образцов БАЛ)

БАЛ						
Результат применимых бактерий	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	***4/5***	***80,0***	***37,6 % -96,4 %***	***38/38***	***100***	***90,8 % -100 %***
Escherichia coli	4/4	100	51,0% -100%	11/11	100	74,1 % -100 %
Klebsiella oxytoca	0/0	-	% -	5/5	100	56,6 % -100 %
Группа *Klebsiella pneumoniae*	0/1	0	% -	17/17	100	81,6 % -100 %
Полимикробные образцы	0/0	-	% -	5/5	100	56,6 % -100 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 32. Таблица характеристик эффективности для CTX-M (сравнение с фенотипическими AST методами для образцов мокроты)

БАЛ						
Результат применимых бактерий	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	***4/7***	***57,1***	***25,1 % -84,2 %***	***63/64***	***98,4***	***91,7 % -99,7 %***
Escherichia coli	2/3	66,7	20,8 % -93,9 %	17/17	100	81,6 % -100 %
Klebsiella oxytoca	0/0	-	% -	9/9	100	70,1 % -100 %
Группа *Klebsiella pneumoniae*	1/2	50,0	% -	26/27	100	81,7 % -99,3 %
Полимикробные образцы	1/2[a]	- 50,0	% -	11/11	100	74,1 % -100 %

[a] В одном образце *E. coli* и *K. oxytoca* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (активность ESBL идентифицирован в изоляте *E. coli* методом qRefCx AST); в одном образце *E. coli* и группа *K. pneumoniae* обнаружены при использовании FilmArray (*E. coli* изолирована методом qRefCx и активность ESBL идентифицирована методом qRefCx AST).

Отчетность панели FilmArray Pneumonia *plus* по гену резистентности к карбапенемам также сравнивали со стандартными фенотипическими методами тестирования на чувствительность к карбапенемам, применяемыми в комбинации с qRefCx. В соответствии с текущими руководствами CLSI, о стандартной фенотипической чувствительности к эртапенему не сообщали для комплекса *A. calcoaceticusbaumannii*; следовательно, чувствительность к карбапенемам основана только на чувствительности к меропенему для этого микроорганизма. Резистентность или промежуточная резистентность либо к эртапенему, либо к меропенему представляла собой резистентность к карбапенему для этого анализа. Корреляция между отчетностью панели FilmArray Pneumonia *plus* в отношении генов резистентности к карбапенемам в конкретном образце в сравнении с фенотипическими AST результатами изолятов, выделенных из того же образца, стратифицирована по каждому применимому соответствующему микроорганизму в Таблице 33 и Таблице 34.

Таблица 33. Таблица характеристик эффективности для IMP, KPC, NDM и VIM (сравнение с фенотипическими AST методами для образцов БАЛ)

БАЛ											
Результат применимых бактерий	**N**	**IMP**		**KPC**		**NDM**		**VIM**		***Всего*** **(любой ген резистентности к карбапенему)**	
		PPA	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	126[a]	0/17 (0 %)	109/109 (100 %)	3/17 (17,6 %)	109/109 (100 %)	0/17 (0 %)	109/109 (100 %)	0/17 (0 %)	109/109 (100 %)	3/17 (17,6 %) [6,2 % -41,0 %]	109/109 (100 %) [96,6 % -100 %]
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Комплекс *Enterobacter cloacae*	9	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)	0/0 (-)	9/9 (100 %)
Escherichia coli	12	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)	0/0 (-)	12/12 (100 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Klebsiella aerogenes	7	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)	0/0 (-)	7/7 (100 %)
Klebsiella oxytoca	2	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	2/2 (100%)	0/0 (-)	2/2 (100 %)
Группа *Klebsiella pneumoniae*	14	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)	0/0 (-)	14/14 (100 %)
Proteus spp.	6	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)
Pseudomonas aeruginosa	42	0/12 (0%)	30/30 (100 %)	0/12 (0 %)	30/30 (10 0%)	0/12 (0%)	30/30 (100 %)	0/12 (0 %)	30/30 (100 %)	0/12 (0 %)	30/30 (100 %)
Serratia marcescens	6	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)	0/0 (-)	6/6 (100 %)
Полимикробные образцы	28	0/5 (0 %)	23/23 (100 %)	3/5 (60,0 %)	23/23 (100 %)	0/5 (0 %)	23/23 (100 %)	0/5 (0 %)	23/23 (100 %)	3/5[b] (60,0 %)	23/23 (100 %)

[a] Изолят, выделенный из одного образца (*P. aeruginosa*), не получил достоверные результаты AST на инструменте VITEK

[b] Из трех образцов, которые имели согласованные результаты: в одном образце *A. calcoaceticus-baumannii* комплекс и *K. pneumoniae* группа обнаружено при использовании FilmArray (*A. calcoaceticus-baumannii* изолирована методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирован методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован в изоляте методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *E. cloacae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *E. cloacae* методом qRefCx AST, и KPC идентифицирован в изоляте *E. cloacae* методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *Proteus spp.* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*P. aeruginosa* изолирована методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован в изоляте методом ПЦР/секвенирования). Из двух образцов, которые имели несогласованные результаты: в одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*P. aeruginosa* изолирована методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST, и KPC не идентифицирована в изолят методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *E. cloacae* и *K. aerogenes* обнаружены при использовании FilmArray (*E. cloacae* изолирована методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST, и KPC не идентифицирован в изоляте методом ПЦР/секвенирования).

Таблица 34. Таблица характеристик эффективности для IMP, KPC, NDM и VIM (сравнение с фенотипическими AST методами для образцов мокроты)

Мокрота											
Результат применимых бактерий	**N**	**IMP**		**KPC**		**NDM**		**VIM**		***Всего*** (любой ген резистентности к карбапенему)	
		PPA	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**	**PPA**	**NPA**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	**229[a]**	**0/35 (0 %)**	**194/194 (100 %)**	**6/35 (17,1 %)**	**193/194 (99,5 %)**	**0/35 (0 %)**	**194/194 (100 %)**	**1/35 (2,9 %)**	**194/194 (100 %)**	**6/35[b] (17,1 %) [8,1 % - 32,7 %]**	**193/194 (99,5 %) [97,1 % -99,9 %]**
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*	5[c]	0/2 (0 %)	3/3 (100 %)	0/2 (0 %)	3/3 (100 %)	0/2 (0 %)	3/3 (100 %)	0/2 (0 %)	3/3 (100 %)	0/2 (0 %)	3/3 (100%)
Комплекс *Enterobacter cloacae*	7[d]	0/1 (0 %)	6/6 (100 %)	0/1 (0%)	6/6 (100 %)	0/1 (0 %)	6/6 (100 %)	0/1 (0 %)	6/6 (100 %)	0/1 (0 %)	6/6 (100%)
Escherichia coli	10	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100 %)	0/0 (-)	10/10 (100%)
Klebsiella aerogenes	3	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	3/3 (100%)
Klebsiella oxytoca	4	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100 %)	0/0 (-)	4/4 (100%)
Группа *Klebsiella pneumoniae*	21	0/2 (0 %)	19/19 (100 %)	1/2 (50,0%)	19/19 (100 %)	0/2 (0 %)	19/19 (100 %)	0/2 (0 %)	19/19 (100 %)	1/2 (50,0 %)	19/19 (100%)
Proteus spp.	6	0/0	6/6	0/0	6/6	0/0	6/6	0/0	6/6	0/0	6/6

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

		(-)	(100 %)	(-)	(100 %)	(-)	(100 %)	(-)	(100 %)	(-)	(100%)
Pseudomonas aeruginosa	67	0/16 (0%)	51/51 (100%)	0/16 (0%)	51/51 (100%)	0/16 (0%)	51/51 (100%)	0/16 (0%)	51/51 (100%)	0/16 (0%)	51/51 (100%)
Serratia marcescens	14[e]	0/1 (0%)	13/13 (100%)	1/1 (100%)	13/13 (100%)	0/1 (0%)	13/13 (100%)	0/1 (0%)	13/13 (100%)	1/1 (100%)	13/13 (100%)
Полимикробные образцы	92	0/13 (0%)	79/79 (100%)	4/13 (30,8%)	78/79 (98,7%)	0/13 (0%)	79/79 (100%)	1/13 (7,7 %)	79/79 (100%)	4/13[f] (30,8%)	78/79 (98,7%)

[a] Изолят, выделенный из одного образца (*P. aeruginosa*), не получил достоверные результаты AST на инструменте VITEK

[b] В одном образце имело место наличие двойных генов РАМП (KPC и VIM)

[c] Изолят *A. calcoaceticus-baumannii* не был выделен методом qRefCx для одного образца

[d] Изолят *E. cloacae* не был выделен методом qRefCx для одного образца

[e] Изолят *S. marcescens* не был выделен методом qRefCx для одного образца

[f] Из четырех образцов, которые имели согласованные результаты: в одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii*, *K. aerogenes*, группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*A. calcoaceticus-baumannii*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована во всех трех изолятах методом qRefCx AST, KPC идентифицирован в изоляте *K. pneumoniae* методом ПЦР/секвенирования, а VIM идентифицирован в изоляте *P. aeruginosa* методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii*, группа *K. pneumoniae*, *Proteus spp.* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *K. pneumoniae* методом qRefCx AST, а KPC идентифицирован в изоляте *K. pneumoniae* методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *E. coli* и группа *K. pneumoniae* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *K. pneumoniae* методом qRefCx AST, а KPC идентифицирован в изоляте методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *P. aeruginosa* и *S. marcescens* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *S. marcescens* методом qRefCx AST, и KPC идентифицирован в изоляте методом ПЦР/секвенирования). Из девяти образцов, которые имели несогласованные результаты: в одном образце *A. calcoaceticus-baumannii* комплекс и *Proteus spp*. обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *A. calcoaceticus-baumannii* методом qRefCx AST, и KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *E. cloacae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*P. aeruginosa* изолирована методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирована в изоляте методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *E. coli* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *P. aeruginosa* методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *K. pneumoniae* методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирована ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *Proteus spp*. и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *P. aeruginosa* методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *P. aeruginosa* и *S. marcescens* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте *S. marcescens* методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *P. aeruginosa* и *S. marcescens* обнаружены при использовании FilmArray (*P. aeruginosa* изолирована методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце *A. calcoaceticus-baumannii* комплекс, *E. coli*, группа *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* обнаружены при использовании FilmArray (*E. coli* и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx, резистентность к карбапенемам идентифицирована in изоляте *P. aeruginosa* методом RefCx AST, а KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования); в одном образце комплекс *A. calcoaceticus-baumannii*, *Proteus spp*., *P. aeruginosa* и *S. marcescens* обнаружены при использовании FilmArray (*Proteus spp*. и *P. aeruginosa* изолированы методом qRefCx; резистентность к карбапенемам

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

идентифицирована в изоляте *P. aeruginosa* методом qRefCx AST, а KPC не идентифицирован ни в одном из изолятов методом ПЦР/секвенирования).

Таблица 35. Таблица характеристик эффективности для OXA-48-подобных генов (сравнение с фенотипическими AST методами для образцов БАЛ)

БАЛ						
Результат применимых бактерий	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	***0/2***	***0***	**-**	***77/77***	***100***	***95,2 % - 100 %***
Комплекс *Enterobacter cloacae*	0/1	0	-	9/9	100	70,1 % - 100 %
Escherichia coli	0/0	-	-	13/13	100	77,2 % - 100 %
Klebsiella aerogenes	0/0	-	-	7/7	100	64,6 % - 100 %
Klebsiella oxytoca	0/0	-	-	3/3	100	43,9 % - 100 %
Группа *Klebsiella pneumoniae*	0/0	-	-	15/15	100	79,6 % - 100 %
Proteus spp.	0/0	-	-	6/6	100	61,0 % - 100 %
Serratia marcescens	0/0	-	-	8/8	100	67,6 % - 100 %
Полимикробные образцы	0/1[a]	0	-	16/16	100	80,6 % - 100 %

[a] Комплекс *E. cloacae* и *K. aerogenes* обнаружены при использовании FilmArray (комплекс *E. cloacae* изолированы методом qRefCx, и резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST)

Таблица 36. Таблица характеристик эффективности для OXA-48-подобных генов (сравнение с фенотипическими AST методами для образцов мокроты)

Мокрота						
Результат применимых бактерий	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**
Всего *(любая обнаруженная применимая бактерия)*	***0/10***	***0***	**-**	***121/121***	***100***	***96,9 % - 100 %***
Комплекс *Enterobacter cloacae*	0/1	0	-	8/8	100	67,6 % - 100 %
Escherichia coli	0/0	-	-	17/17	100	81,6 % - 100 %
Klebsiella aerogenes	0/0	-	-	4/4	100	51,0 % - 100 %
Klebsiella oxytoca	0/0	-	-	5/5	100	56,6 % - 100 %
Группа *Klebsiella pneumoniae*	0/3	0	-	22/22	100	85,1 % - 100 %
Proteus spp.	0/0	-	-	9/9	100	70,1 % - 100 %
Serratia marcescens	0/3	0	-	22/22	100	85,1 % - 100 %
Полимикробные образцы	0/3[a]	0	-	34/34	100	89,8 % - 100 %

[a] В одном образце *E. coli* и группа *K. pneumoniae* обнаружены при использовании FilmArray и изолированы методом qRefCx (резистентность к карбапенемам идентифицирована в изоляте группы *K. pneumoniae* методом qRefCx AST); в одном образце *K. aerogenes* и группа *K. pneumoniae* обнаружены при использовании FilmArray (группа *K. pneumoniae* изолированы методом qRefCx, и резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST); в одном образце группа *K. pneumoniae* и *Proteus spp*. обнаруженв при использовании FilmArray (группа *K. pneumoniae* изолированы методом qRefCx, а резистентность к карбапенемам идентифицирована методом qRefCx AST)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Отчетность панели FilmArray Pneumonia *plus* в отношении mecA/C и MREJ также сравнивали со стандартными фенотипическими методами тестирования на чувствительность к цефокситину, применяемыми в комбинации с qRefCx. Корреляция между отчетностью панели FilmArray Pneumonia *plus* для mecA/C и MREJ в конкретном образце в сравнении с фенотипическими AST результатами изолятов, выделенных из одного и того же образца, показана в Таблице 37 и Таблице 38.

Таблица 37. Таблица характеристик эффективности для mecA/C и MREJ 3x3 (qRefCx и фенотипические AST на культивированном(-ых) изоляте(-ах) из образцов БАЛ)

БАЛ					
mecA/C* и MREJ *S. aureus		**qRefCx: *S. aureus*** **qRefCx фенотипические AST: чувствительность к цефокситину**			
		Org+ / Res+	Org+ / Res-	Org -	Всего
Результат FilmArray	Org+ / Res+	18	3	25	46
	Org+ / Res-	1	24	45	70
	Org -	0	1	729	730
	Всего	19	28	799	846
Эффективность			**Совпадение**	**%**	**95 % ДИ**
Org+ / Res+			18/19	94,7 %	75,4 % - 99,1 %
Org+ / Res-			24/28	85,7 %	68,5 % - 94,3 %
Org -			729/799	91,2 %	89,1 % - 93,0 %
Интерпретация			**PPA**	**NPA**	**Распространенность**
MRSA			18/19	799/827	46/846
			(94,7 %)	(96,6 %)	(5,4 %)
MSSA			24/28	7723/818	70/846
			(85,7 %)	(94,4 %)	(8,3 %)
S. aureus			46/47	729/799	116/846
			(97,9 %)	(91,2 %)	(13,7 %)

Таблица 38. Таблица характеристик эффективности для mecA/C и MREJ 3x3 (qRefCx и фенотипические AST на культивированном(-ых) изоляте(-ах) из образцов мокроты)

Мокрота					
S. aureus ***mecA/C* и MREJ**		**qRefCx: *S. aureus*** **qRefCx фенотипические AST:** чувствительность к цефокситину			
		Org+ / Res+	Org+ / Res-	Org -	Всего
Результат FilmArray	Org+ / Res+	59	3	45	107
	Org+ / Res-	1	48	48	97
	Org -	0	1	631	632
	Всего	60	52	724	836
Эффективность			**Совпадение**	**%**	**95 % ДИ**
Org+ / Res+			59/60	98,3 %	91,1 % - 99,7 %
Org+ / Res-			48/52	92,3 %	81,8 % - 97,0 %
Org -			631/724	87,2 %	84,5 % - 89,4 %
Интерпретация			**PPA**	**NPA**	**Распространенность**
MRSA			59/60	728/776	107/836
			(98,3 %)	(93,8 %)	(12,8 %)
MSSA			48/52	735/784	97/836
			(92,3 %)	(93,8 %)	(11,6 %)
S. aureus			111/112	631/724	204/836
			(99,1 %)	(87,2 %)	(24,4 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* в сравнении с методом сравнения - молекулярным количественным определением (qMol) – показана для БАЛ (Таблица 39) и мокроты (Таблица 40). Значения qMol разделены на однологарифмические (1-log) диапазоны, коррелирующие с сообщаемыми полуколичественными категориями панели FilmArray Pneumonia *plus*. Зависимость между количественной категорией qMol в копиях/мл и количественным определением традиционным культуральным методом в КОЕ/мл неизвестна.

Таблица 39. Общая эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов БАЛ (qMol)

БАЛ							
Представленные категориями значения qMol[a] (копий/мл)		**ND to <10^3,5**	**10^4,0**	**10^5,0**	**10^6,0**	**≥10^7,0**	***Всего***
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	12025	35	5	0	2	***12067***
	10^4	47	48	21	0	1	***117***
	10^5	5	23	57	22	2	***109***
	10^6	3	3	29	40	13	***88***
	≥10^7	2	0	4	41	112	***159***
% согласованности		**12025/12082 (99,5 %)**	**48/109 (44,0 %)**	**57/116 (49,1 %)**	**40/103 (38,8 %)**	**112/130 (86,2 %)**	***12540***
			257/458 (56,1 %)				

[a] В закрашенных ячейках указаны результаты, которые считаются согласованными между панелью FilmArray Pneumonia *plus* и qMol.

Таблица 40. Общая эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов мокроты (qMol)

Мокрота							
Значение диапазона qMol[a] (копий/мл)		**ND to <10^3,5**	**10^4,0**	**10^5,0**	**10^6,0**	**≥10^7,0**	***Всего***
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	11392	85	17	2	2	***11498***
	10^4	79	87	41	7	0	***214***
	10^5	12	33	104	43	5	***197***
	10^6	2	4	39	88	41	***174***
	≥10^7	4	0	1	44	288	***337***
% согласованности		**11392/11489 (99,2 %)**	**87/209 (41,6 %)**	**104/202 (51,5 %)**	**88/184 (47,8 %)**	**288/336 (67,9 %)**	***12420***
			567/931 (60,9 %)				

[a] В закрашенных ячейках указаны результаты, которые считаются согласованными между панелью FilmArray Pneumonia *plus* и qMol.

Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* в сравнении с количественным определением qRefCx показана для БАЛ и мокроты в Таблице 41 - Таблице 52. Данные показаны для общей эффективности, а также для некоторых отдельных микроорганизмов. В этих таблицах значения, сообщаемые при применении культурального метода, разделены на диапазоны. Результаты в виде категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* считаются согласованными, если значения культурального метода находятся в рамках 0,5 log от границ категории. Например, категория 10^5 панели FilmArray Pneumonia *plus* (10^4,5 - 10^5,5) согласуется с диапазоном культурального метода 10^4 - 10^6 КОЕ/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 41. Общая эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов БАЛ (qRefCx)

БАЛ							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	12202	1	2	0	0	0
	10^4	116	1	3	0	0	0
	10^5	90	10	11	0	1	0
	10^6	61	10	17	2	1	0
	≥10^7	61	10	36	32	11	12
% согласованности		**12202/12530 (97,4 %)**	**1/32 (3,1 %)**	**14/69 (20,3 %)**	**2/34 (5,9 %)**	**12/13 (92,3 %)**	12/12 (100 %)
			41/160 (25,6 %)				

Таблица 42. Общая эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов мокроты (qRefCx)

Мокрота							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	11596	4	6	2	0	1
	10^4	193	14	9	0	0	0
	10^5	139	19	28	14	1	0
	10^6	94	19	36	21	4	1
	≥10^7	121	8	88	53	49	20
% согласованности		**11596/12143 (95,5 %)**	**14/64 (21,9 %)**	**37/167 (22,2 %)**	**35/90 (38,9 %)**	**53/54 (98,1 %)**	20/22 (90,9 %)
			159/397 (40,1 %)				

Таблица 43. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *H. influenza*e для образцов БАЛ (qRefCx)

БАЛ							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	764	0	0	0	0	0
	10^4	17	0	0	0	0	0
	10^5	12	0	0	0	0	0
	10^6	13	2	0	0	0	0
	≥10^7	30	0	2	5	0	1
% согласованности		**764/836**	**0/2**	**0/2**	**0/5**	**0/0**	1/1

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	(91,4 %)	**(0 %)**	**(0 %)**	**(0 %)**	**(-)**	(100 %)
		1/10 (10,0 %)				

Таблица 44. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *H. influenzae* для образцов мокроты (qRefCx)

Мокрота							
qRefCx Диапазон значений [КОЕ/mL] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	727	0	1	1	0	0
	10^4	21	0	0	0	0	0
	10^5	19	0	0	1	0	0
	10^6	13	0	1	0	0	0
	≥10^7	38	0	10	2	2	0
% согласованности		**727/818 (88,9 %)**	**0/0 (-)**	**0/12 (0%)**	**1/4 (25,0 %)**	**2/2 (100 %)**	**0/0 (-)**
			3/18 (16,7 %)				

Таблица 45. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *P. aeruginosa* для образцов БАЛ (qRefCx)

БАЛ							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	772	0	0	0	0	0
	10^4	12	0	1	0	0	0
	10^5	14	2	1	0	0	0
	10^6	5	1	2	1	1	0
	≥10^7	7	1	11	12	1	2
% согласованности		**772/810 (95,3 %)**	**0/4 (0,0 %)**	**2/15 (13,3 %)**	**1/13 (7,7 %)**	**2/2 (100 %)**	2/2 (100 %)
			7/36 (19,4 %)				

Таблица 46. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *P. aeruginosa* для образцов мокроты (qRefCx)

Мокрота							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray	ND	673	2	1	0	0	0
	10^4	16	3	1	0	0	0
	10^5	17	3	6	2	0	0

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	10^6	12	4	8	3	1	0
	≥10^7	12	3	26	19	18	6
% согласованности		**673/730 (92.2%)**	**3/15 (20.0%)**	**7/42 (16.7%)**	**5/24 (20.8%)**	**19/19 (100%)**	6/6 (100%)
			40/106 (37.7%)				

Таблица 47. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *S. aureus* для образцов БАЛ (qRefCx)

БАЛ							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	729	1	0	0	0	0
	10^4	33	0	0	0	0	0
	10^5	23	3	0	0	0	0
	10^6	13	2	7	1	0	0
	≥10^7	1	5	12	8	5	3
% согласованности		**729/799 (91,2 %)**	**0/11 (0,0 %)**	**0/19 (0,0 %)**	**1/9 (11,1 %)**	**5/5 (100 %)**	3/3 (100 %)
			9/47 (19,1 %)				

Таблица 48. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *S. aureus* для образцов мокроты (qRefCx)

Мокрота							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	631	1	0	0	0	0
	10^4	39	1	3	0	0	0
	10^5	33	7	8	4	1	0
	10^6	12	7	13	9	1	1
	≥10^7	9	2	21	15	11	7
% согласованности		**631/724 (87,2 %)**	**1/18 (5,6 %)**	**11/45 (24,4 %)**	**13/28 (46,4 %)**	**12/13 (92,3 %)**	7/8 (87,5 %)
			44/112 (39,3 %)				

Таблица 49. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *S. pneumoniae* для образцов БАЛ (qRefCx)

БАЛ							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Категория FilmArray (копий/мл)	ND	817	0	0	0	0	0
	10^4	8	1	0	0	0	0
	10^5	7	0	1	0	0	0
	10^6	5	0	1	0	0	0
	≥10^7	4	1	0	1	0	0
% согласованности		**817/841 (97,1 %)**	**1/2 (50,0 %)**	**1/2 (50,0 %)**	**0/1 (0,0 %)**	**0/0 (-%)**	0/0 (-%)
			2/5 (40 %)				

Таблица 50. Эффективность категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для *S. pneumoniae* для образцов мокроты (qRefCx)

Мокрота							
Диапазон значений qRefCx [КОЕ/мл] (прогнозируемая категория FilmArray)		**ND до <10^3,5** (ND)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)
Категория FilmArray (копий/мл)	ND	785	0	0	0	0	0
	10^4	10	2	0	0	0	0
	10^5	8	0	2	0	0	0
	10^6	9	1	0	0	0	0
	≥10^7	8	0	4	2	4	1
% согласованности		**785/820 (95,7 %)**	**2/3 (66,7 %)**	**2/6 (33,3 %)**	**0/2 (0,0 %)**	**4/4 (100 %)**	1/1 (100 %)
			9/16 (56,3 %)				

Таблица 51. Резюме эффективности категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов БАЛ в сравнении с qRefCx

БАЛ						
Диапазон значений qRefCx (Согласованная категория FilmArray)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)	**Всего**
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)
Комплекс *Enterobacter cloacae*	0/1 (0 %)	1/7 (14,3 %)	0/3 (0 %)	0/0 (-)	1/1 (100 %)	2/12 (16,7 %)
Escherichia coli	0/4 (0 %)	1/7 (14,3 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (100 %)	2/12 (16,7 %)
Haemophilus influenzae	0/2 (0 %)	0/2 (0 %)	0/5 (0 %)	0/0 (-)	1/1 (100 %)	1/10 (10,0 %)
Klebsiella aerogenes	0/1 (0 %)	1/2 (50,0 %)	0/1 (0 %)	2/3 (66,7 %)	0/0 (-)	3/7 (42,9 %)
Klebsiella oxytoca	0/0 (-)	1/2 (50,0 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/2 (50,0 %)
Группа Klebsiella pneumoniae	0/5 (0 %)	3/5 (60,0 %)	0/0 (-)	2/2 (100 %)	3/3 (100 %)	8/15 (53,3 %)
Moraxella	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

catarrhalis	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Proteus spp.	0/1 (0 %)	1/1 (100 %)	0/1 (0 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)	3/5 (60,0 %)
Pseudomonas aeruginosa	0/4 (0 %)	2/15 (13,3 %)	1/13 (7,7 %)	2/2 (100 %)	2/2 (100 %)	7/36 (19,4 %)
Serratia marcescens	0/1 (0 %)	1/4 (25,0 %)	0/1 (0 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/6 (16,7 %)
Staphylococcus aureus	0/11 (0,0 %)	0/19 (0 %)	1/9 (11,1 %)	5/5 (100 %)	3/3 (100 %)	9/47 (19,1 %)
Streptococcus agalactiae	0/0 (-)	0/1 (0 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/1 (0 %)
Streptococcus pneumoniae	1/2 (50,0 %)	1/2 (50,0 %)	0/1 (0 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	2/5 (40,0 %)
Streptococcus pyogenes	0/0 (-)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	2/2 (100 %)

Таблица 52. Резюме эффективности категорий панели FilmArray Pneumonia *plus* для образцов мокроты в сравнении с qRefCx

Мокрота						
Диапазон значений qRefCx (Согласованная категория FilmArray)	**от 10^3,5 до <10^4,0** (10^4)	**от 10^4,0 до <10^5,0** (10^4 или 10^5)	**от 10^5,0 до <10^6,0** (10^5 или 10^6)	**от 10^6,0 до <10^7,0** (10^6 или 10^7)	**≥10^7,0** (≥10^7)	**Всего**
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*	1/5 (20,0 %)	1/1 (100 %)	0/2 (0 %)	3/3 (100 %)	0/0 (-)	5/11 (45,5 %)
Комплекс *Enterobacter cloacae*	0/1 (0 %)	3/6 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)	6/12 (50,0 %)
Escherichia coli	2/3 (66,7 %)	1/13 (7,7 %)	2/5 (40,0 %)	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)	8/24 (33,3 %)
Haemophilus influenzae	0/0 (-)	0/12 (0 %)	1/4 (25,0 %)	2/2 (100 %)	0/0 (-)	3/18 (16,7 %)
Klebsiella aerogenes	1/1 (100 %)	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	1/1 (100 %)	0/0 (-)	2/4 (50,0 %)
Klebsiella oxytoca	1/3 (33,3 %)	0/3 (0 %)	2/2 (100 %)	1/1 (100 %)	0/0 (-)	4/9 (44,4 %)
Группа Klebsiella pneumoniae	3/6 (50,0 %)	2/7 (28,6 %)	5/7 (71,4 %)	2/2 (100 %)	0/1 (0 %)	12/23 (52,2 %)
Moraxella catarrhalis	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)	2/5 (40,0 %)
Proteus spp.	0/1 (0 %)	5/10 (50,0 %)	2/3 (66,7 %)	1/1 (100 %)	0/0 (-)	8/15 (53,3 %)
Pseudomonas aeruginosa	3/15 (20,0 %)	7/42 (16,7 %)	5/24 (20,8 %)	19/19 (100 %)	6/6 (100 %)	40/106 (37,7 %)
Serratia marcescens	0/4 (0 %)	4/12 (33,3 %)	3/6 (50,0 %)	4/4 (100 %)	1/1 (100 %)	12/27 (44,4 %)
Staphylococcus aureus	1/18 (5,6 %)	11/45 (24,4 %)	13/28 (46,4 %)	12/13 (92,3 %)	7/8 (87,5 %)	44/112 (39,3 %)
Streptococcus agalactiae	0/3 (0 %)	1/5 (20,0 %)	0/1 (0 %)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/9 (11,1 %)
Streptococcus	2/3	2/6	0/2	4/4	1/1	9/16

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

pneumoniae	(66,7 %)	(33,3 %)	(0 %)	(100 %)	(100 %)	(56,3 %)
Streptococcus pyogenes	0/0 (-)	0/3 (0 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)	3/6 (50,0 %)

Анализ «с ранжированием» проводился на полимикробных образцах для того, чтобы сравнить относительное содержание каждого анализируемого параметра в рамках образце, о которое сообщалось при применении метода qRefCx, с тем, которое сообщалось при использовании панели FilmArray Pneumonia *plus* (т.е. относительный уровень каждого анализируемого параметра в полимикробном образце, ранжированные от наиболее до наименее широко распространенного). В проспективном исследовании было 20 образцов БАЛ и 84 образцов мокроты с двумя или более микроорганизмами, о которых сообщали при применении метода qRefCx. В этих образцах панель FilmArray Pneumonia *plus* согласовалась с qRefCx для most abundant микроорганизма 45,0 % времени (9/20) для БАЛ и 41,7 % времени (35/84) для мокроты. Для второго по распространенности микроорганизма панель FilmArray Pneumonia *plus* согласовалась с qRefCx 30,0 % времени (6/20) для БАЛ и 26,2 % времени (22/84) для мокроты, а также согласовлась для третьего по распространенности микроорганизма 7,7 % времени (1/13) для БАЛ и 3,8 % времени (2/52) для мокроты. Ложноположительные результаты всегда считались несогласованными (т.е. только точные совпадения «рангов» считаются согласованными).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

IVD CE 0086

Респираторная панель FilmArray® 2 *plus* (RP2*plus*)

Инструкция по применению	https://www.online-ifu.com/ITI0095
Краткое руководство	https://www.online-ifu.com/ITI0099
Ведомость безопасности (SDS)	https://www.online-ifu.com/ITI0084

Информация для клиентов и техническая поддержка *для получения более подробной информации о том, как связаться с Отделом по работе с клиентами и технической поддержки, см. Приложение B	телефон: +1-800-735-6544 электронная почта: support@BioFireDX.com web-страница: www.biofiredx.com Или обратитесь в местное торговое представительство компании «BioMérieux» или к уполномоченному дистрибьютору.

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Респираторная панель FilmArray 2 *plus* (RP2*plus*) представляет собой мультиплексный анализ нуклеиновых кислот, предназначенный для использования с системами FilmArray®2.0 или FilmArray® Torch для систем для одновременного качественного обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот множества респираторных вирусов и бактерий в мазках из носоглотки (МНГ), полученных от лиц с подозрением на инфекции дыхательных путей. Следующие виды и подвиды микроорганизмов могут быть индентифуцированы с использованием FilmArray RP2*plus*:

- Аденовирус
- Коронавирус 229E
- Коронавирус HKU1
- Коронавирус NL63
- Коронавирус OC43
- Человеческий метапневмовирус
- Человеческий риновирус/энтеровирус
- Грипп A, включая подвиды H1, H1-2009 и H3
- Грипп B
- Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)
- Вирус парагриппа 1
- Вирус парагриппа 2
- Вирус парагриппа 3
- Вирус парагриппа 4
- Респираторный синцитиальный вирус
- *Bordetella parapertussis* (IS *1001*)
- *Bordetella pertussis (ptxP)*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обнаружение и идентификация специфических нуклеиновых кислот вирусов и бактерий от лиц, имеющих признаки и/или симптомы респираторной инфекций, помогает в диагностике респираторных инфекций, если использовать в сочетании с другой клинической и эпидемиологической информацией. Результаты этого теста не следует использовать как единственное основание для постановки диагноза, назначения лечения или при принятии других решений в отношении ведения пациента. Отрицательные результаты при наличии респираторного заболевания могут быть обусловлены инфекцией патогенами, которые не обнаруживаются при использовании этого теста, или инфекцией более низких отделов дыхательных путей, которые не могут быть обнаружены в образце, полученном при мазке из носоглотки. Положительные результаты не исключают сопутствующую инфекцию другими микроорганизмами: возбудитель(-и), обнаруживаемые при использовании FilmArray RP2*plus*, может не быть основной причиной заболевания. Дополнительные лабораторные исследования (например, бактериальная и вирусная культура, иммунофлюоресценция и рентгенография) могут потребоваться при обследовании пациента с возможной инфекцией дыхательных путей.

В связи с генетическим сходством между человеческим риновирусом и энтеровирусом, FilmArray RP2*plus* не может надежно дифференцировать их. За получением положительного результата FilmArray RP2*plus* на риновирус/энтеровирус должно следовать использование альтернативного метода (например, культура клеток или секвенирование), если требуется дифференцировка.

О положительных результатах для MERS-CoV следует сообщать в государственные и местные отделы здравоохранения. В этих случаях следует предпринять попытку получения культуры вируса в этих случаях, кроме случаев, когда доступно оборудование BSL 3+ для получения образцов и выращивания культуры.

Рабочие характеристики для гриппа A были установлены, когда грипп A H1-2009, A H1, и A H3 были преобладающими вирусами гриппа A в циркуляции. Эффективность обнаружения гриппа A может варьировать, если циркулируют другие штаммы гриппа A или возникает новый вирус гриппа A. Если инфекция новым вирусом гриппа A подозревается на основании имеющихся клинических данных и критериев эпидемиологического скрининга, рекомендованных органами общественного здравоохранения, образцы следует собирать с надлежащими мерами предосторожности для контроля инфекции в отношении новых вирулентных вирусов гриппа и посылать в государственные и местные отделы здравоохранения для тестирования. Следует предпринять попытку получения культуры вируса в этих случаях, кроме случаев, когда доступно оборудование BSL 3+ для получения образцов и выращивания культуры.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ПОЯСНЕНИЕ К ТЕСТУ

Респираторные патогены вызывают острое местные и системные заболевания, при этом наиболее тяжелые случаи отмечаются у детей, пожилых людей и лиц с ослабленной иммунной системой. Респираторные симптомы могут включать кашель, выделения из носа, заложенность носа, лихорадку, бронхообструктивный синдром, головную боль и боль в мышцах. В связи со сходством заболеваний, вызываемых многими вирусами и бактериями, диагностика, основанная только на клинических симптомах, вызывает

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

затруднения. Идентификация потенциальных возбудителей предоставляет данные, которые помогают врачу при определении надлежащего лечения для пациента и реакции общественного здравоохранения в отношении сдерживания заболеваемости. Тест FilmArray RP2*plus* предназначен для одновременного обнаружения и идентификации респираторных вирусов и бактерий, описанных ниже.

Краткое описание обнаруживаемых микроорганизмов

Аденовирусы (AdV) представляют собой разнообразную группу не безоболочечных ДНК-вирусов с семью видами (от A до G).[1] Виды B, C и E аденовируса, главным образом, вызывают острые респираторные заболевания, тогда как виды A, D, F и G могут вызывать различные заболевания, в том числе цистит, гастроэнтерит и конъюнктивит.[2] Все типы аденовируса были ассоциированы с заболеванием человека[3], и их могут обнаруживать в образцах, полученных из дыхательных путей. Вспышки часто возникают в условиях организаций, таких как организации, занимающиеся военной подготовкой, учреждения, предоставляющие длительный уход за пациентами, а также в высокоспециализированных педиатрических клиниках, в связи с более высокой частотой передачи в закрытых группах населения.[4–6] Аденовирусы распространяются на протяжении длительных периодов времени и сохраняются на поверхностях в контагиозном состоянии.[6]

Коронавирусы (CoV) – Человеческие коронавирусы были распознаны как респираторные патогены в 1960-ых, и до настоящего времени были охарактеризованы шесть серологических вариантов, ассоциированных с заболеванием человека: четыре частых варианта (**229E, OC43, HKU1, NL63**), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV; не обнаруживаемый при помощи FilmArray RP2*plus*) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (**MERS-CoV**). Эти вирусы наиболее часто ассоциированы с инфекциями верхних дыхательных путей; однако они также обнаруживались у лиц с инфекциями нижних дыхательных путей.[7–9] Частые коронавирусы были ассоцированы с крупом и обострением астмы.[7,10] Инфекция возникает чаще зимой, и, как оказывается, существует периодичность эпидемий для некоторых штаммов.[8] Инфекции коронавирусом (за исключением SARS-CoV и MERS-CoV) обычно являютс самоограничивающимися. В настоящее время нет известных лекарственых препаратов для элиминации инфекции коронавирусом. **MERS-CoV** был впервые описан в 2012 г.[11] и может вызывать тяжелые острые респираторные заболевания. Будучи уникальной среди коронавирусов, инфекция MERS-CoV также вызывает острое нарушение функции почек у более, чем половины пациентов.[12,13] Инфекция этим вирусов является летальной у ~25-76,5 % людей.[14] Эпидемия MERS-CoV характеризуется передачей от животных человеку, затем следует передача от человека человеку.[14] Две наиболее крупные вспышки MERS-CoV до настоящего времени имели место в регионе Аравийского полуострова и в Республике Корея.[15,16]

Человеческий метапневмовирус (чМПВ) относится к семейству *Paraxoviridae*.[17] ЧМПВ был открыт в 2001 г. как респираторный патоген у детей.[18] Дальнейшие исследования подтвердили инфекции чМПВ у лиц любого возраста.[19] Два генотипа, A и B, могут циркулировать одновременно и, как оказывается, не отличаются степенью тяжести заболевания.[17] ЧМПВ является второй ведущей причиной бронхиолита у маленьких детей.[17] Кроме того, инфекция может вызывать широкий ряд симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей: кашель, насморк, бронхообструкция, одышка и

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

лихорадка.[20] По оценкам, ЧМПВ вызывает 5-7 % инфекций дыхательных путей у детей и 3 % - у лиц всех возрастов.[20] Сезонный пик чМПВ приходится на зиму и начало весны и часто совпадает с сезонным пиком респираторного синцитиального вируса (RSV).[21]

Грипп A и B (Грипп A/B) относятся к РНК-вирусам из семейства *Orthomyxoviridae*. Во время ежегодной эпидемии гриппа 5-20 % населения поражаются инфекциями дыхательных путей с быстрым развитием лихорадки.[22] Преобладающий тип вируса гриппа часто меняется в связи с антигенным дрейфом и изменчивостью.[23] Грипп A можно разделить на подтипы по генам гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N); грипп A подвиды **H1N1** и **H3N2** являются штаммами, которые наиболее часто инфицируют людей. Более тяжелое заболевание и повышенная смертность ассоциированы с подтипом H3N2.[23] В сезон гриппа 2009-2010 грипп A (H1N1)pdm09 (**H1- 2009**, также известный как «свиной грипп») стал преобладающим циркулирующим вирусом гриппа, обусловливая приблизительно 99 % сообщений об инфекциях гриппа и с того времени заменил штаммы pre-2009 H1N1 (таблица 1).[24] В настоящее время, доступны, по крайней мере, четыре противовирусных лекарственных препарата для лечения гриппа – амантадин, римантадин, занамивир и озельтамивир – с типоспецифической эффективностью и резистентностью к лекарственным препаратам, которые возникаются при распространении новых штаммов вируса.[25] Осложнения вирусных или бактериальных пневмоний повышают смертность от гриппа.[26]

Таблица 1. Соотношения подтипов гриппа в Соединенных Штатах Америки (по данным Центров контроля заболеваний США)

Сезон гриппа	Грипп A	% подтипа гриппа A			Грипп B
		H1	H1-2009	H3	
2016-2017[a,b]	87,4 %	0	2,5	97,5	12,6 %
2015-2016[a]	70,8 %	0	80,7	19,3	29,2 %
2014-2015	83,5 %	0	0,4	99,6	16,5 %
2013-2014	87,4 %	0	90,3	9,7	12,6 %
2012-2013	71 %	0	4,0	96,0	29,0 %

[a] Сезон, во время которого были накоплены проспективные клинические данные, описанные в этой Инструкции по использованию.
[b] Сводные результаты по 6 февраля 2017 г.

Вирусы парагриппа (PIV) являются РНК-вирусами из семейства *Paramyxoviridae*. В 1950-ые было установлено, что вирусы парагриппы являются респираторными патогенами, отличающимися от вирусов гриппа.[27] Вирусы парагриппа делятся на четыре типа (1-4). Вирус парагриппа 1 вызывает эпидемию раз в два года осенью, при этом 50 % случаев крупа обуловлены этим вирусом.[27] Вирус парагриппа 2 вызывает эпидемию каждые один-два года и может чередоваться с вирусом парагриппа 1 в циркуляции.[27] Дети в возрасте младше шести месяцев особенно восприимчивы к инфекции вирусом парагриппа 3, при этом вспышки возникают в отделениях интенсивной терапии для новорожденных. PIV3 сопровождается самой высокой смертностью и заболеваемостью из всех штаммов[28], и эпидемии чаще всегод возникают весной и летом.[27] Инфекция вирусом парагриппа 4 поражает все возрастные группы, но из-за нечастого обнаружения периодичность инфекции не была установлена.[29,30]

Респираторный синцитиальный вирус (RSV) является представителем РНК-вирусов из семейства *Paramyxoviridae*, связанным с человеческими метапневмовирусами и вирусами

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

парагриппа.[31] RSV имеет два основных подвида (A и B), которые варьируют ежегодно по своей распространенности.[32] RSV является наиболее частой причиной тяжелых респираторных заболеваний у младенцев, при этом острые бронхиолиты являются основной причиной госпитализации.[31] RSV в настоящее время считается серьезным патогеном у взрослых, хотя инфекции у взрослых обычно протекают легче и ограничиваются верхними отделами дыхательных путей.[33] Пиковая активность RSV обычно приходится на январь и февраль.[34]

Риновирусы (HRV) и **энтеровирусы (EV)** являются родственными РНК-вирусеами из семейства *Picornaviridae*.[35] Существуют более 100 серотипов человеческого риновируса, исходя из серологии капсидного белка.[35] Риновирус отмечается как причина «обычной простуды», но может быть также участвовать в провокации приступов астмы и тяжелых осложнений.[35] Энтеровирусы делятся на четыре вида, которые включают в общей сложности, по крайней мере, 89 отдельных типов. Индивидуальные типы могут быть ассоциированы с разными клиническими проявлениями, включая неспецифические респираторные заболевания у младенцев или взрослых.[36] И риновирусы, и энтеровирусы преобладают круглый год.[37,38]

Bordetella pertussis, грамотрицательная бактерия, является преобладающим возбудителем коклюшного кашля или коклюша, предотвратимого вакцинацией, высококонтагиозного заболевания, о котором следует сообщать в организации здравоохранения.[39–41] Коклюш развивается чаще всего у детей, но также может возникать у подростков и взрослых, и вспышки регистрировались в полностью вакцинированных популяциях по причине снижения иммунитета (было показано, что иммунитет ослабевает через 5-10 лет после вакцинации).[41,42] Раннее (катаральное) заболевание коклюшем является неспецифическим, и классические признаки коклюша (пароксизмальный кашель, коклюшный реприз, рвоат после приступа сильного кашля, а также апноэ или цианоз у младенцев) не появляются приблизительно до истечения двух недель после первоначального возникновения симптомов. Известно, что ***Bordetella parapertussis*** вызывает более легкое коклюшеподобное заболевание.[41] Не было установлено никакого пикового сезона для инфекций *Bordetella*.

Chlamydia pneumoniae (ранее известная как *Chlamydophila pneumoniae*) является облигатной внутриклеточной бактерией, которая вызывает острые респираторные инфекции и является частой причиной внебольничной атипичной (переносимой «на ногах») пневмонии и бронхита.[43–45] *C. pneumoniae* имеет инкубационный период продолжительностью приблизительно три недели и может передаваться от бессимптомных носителей.[45] Вспышки возникают в школах, казармах и домах престарелых.[46] Не было установлено никакого пикового сезона для инфекций *C. pneumoniae*.

Mycoplasma pneumoniae является еще одним бактериальным возбудителем внебольничной атипичной пневмонии, возникающей часто в ситуациях.[47,48] Инкубационыйй период для инфекции *M. pneumoniae* составляет приблизительно 1 - 4 недели.[49] Респираторное заболевание, вызванное *M. pneumoniae,* не имеет определенного сезона наиболее высокой заболеваемости, но эпидемия имеет периодичность в 3 -7 лет.[48]

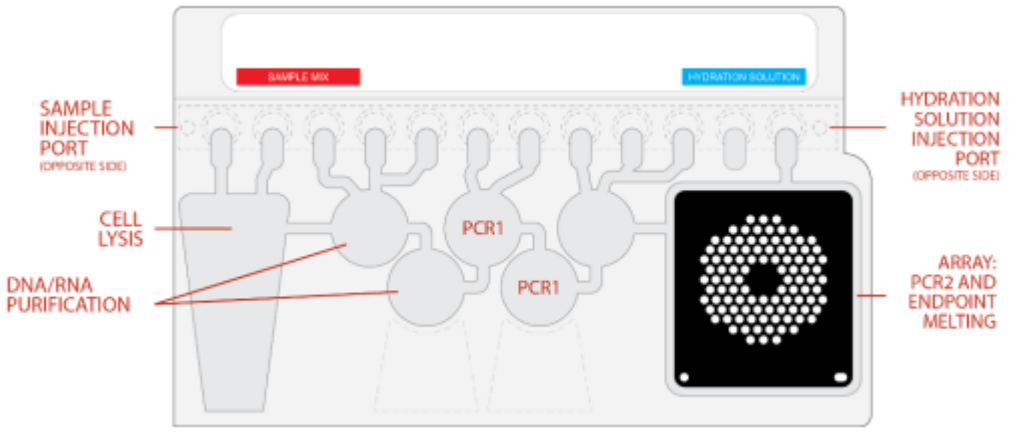
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИНЦИП ПРОЦЕДУРЫ

Пакет FilmArray RP2*plus* представляет собой закрытую систему для одноразового использования, в котором хранятся все необходимые реагенты для подготовки образца, обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и детектирования для того, чтобы выделить, амплифицировать и определить нуклеиновую кислоту от многочисленных респираторных патогенов в пределах образца, полученного из одного МНГ. После сбора образца пользовать вводит раствор для гидратации и образец, объединенный с буфером для образца, в пакет, помещает пакет в инструмент FilmArray и начинает проведение теста. Процесс проведения теста полностью занимает около 45 минут. Дополнительную подробную информацию можно найти в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

Во время проведения теста система FilmArray®:

- Лизирует образец посредством встряхивания (пронизывания частицами).
- Экстрагирует и очищает все нуклеиновые кислоты из образца с использованием технологии связывания на магнитных частицах.
- Проводит встроенную мультиплексную ПЦР посредством:
  - Первого проведения обратной транскрипции и одной массивной мультиплексной реакции большого объема (ПЦР1)
  - Последующего проведения многочисленных одиночных реакций ПЦР второго этапа (ПЦР2) для того, чтобы амплифицировать последовательности среди продуктов ПЦР1
- Использует данные кривых предельных значений плавления для обнаружения и получения результата для каждой мишени на матрице FilmArray RP2*plus*.



SAMLE INJECTION PORT (opposite side)	ПОРТ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ОБРАЗЦА (противоположная сторона)
CELL LYSIS	ЛИЗИС КЛЕТОК
DNA/RNA PURIFICATION	ОЧИСТКА ДНК/РНК
HYDRATION SOLUTION INJECTION (opposite side)	ВВЕДЕНИЕ РАСТВОРА ДЛЯ ГИДРАТАЦИИ (противоположная сторона)
ARRAY: PCR2 AND ENDPOINT MELTING	МАТРИЦА: ПЦР2 И КОНЕЧНАЯ ТОЧКА ПЛАВЛЕНИЯ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Каждый набор содержит достаточное количество реагентов для проведения испытания 6 образцов (набор на 6 тестов; RFIT-ASY-0137) или 30 образцов (набор на 30 тестов; RFIT-ASY-0136):

- Индивидуально упакованные пакеты FilmArray RP2*plus*
- Одноразовые (1,0 мл) ампулы с буфером для образца
- Одноразовые предварительно наполненные (1,5 мл) виалы для инъекции раствора для гидратации (голубые)
- Одноразовые виалы для введения образца (красные)
- Индивидуально упакованные пипетки для переноса

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ

Система FilmArray включает:

- FilmArray 2.0 или FilmArray Torch и сопутствующее программное обеспечение
- Зона загрузки пакета FilmArray®

10 %-ный раствор отбеливателя (гипохлорита натрия) или подобное дезинфицирующее средство

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры предосторожности

1. Подходить только для диагностики *in vitro*.
2. Это изделие ограничено для продажи врачам или приравненным к ним лицам, а также клиническим лабораториям. Его использование ограничено врачамм или приравненными к ним лицами.
3. Обученный медицинский работник должен тщательно интерпретировать результаты FilmArray RP2plus в сочетании с признаками и симптомами пациента, результатами других диагностических тестов и любой значимой эпидемиологической информацией.
4. Пакеты FilmArray RP2*plus* предназначены исключительно для использования с системами FilmArray 2.0 и FilmArray Torch.
5. Следует всегда проверять срок годности на пакете. Нельзя использовать пакет после даты истечения срока годности.
6. Пакеты FilmArray хранятся в условиях вакуума в индивидуально упакованных пеналах. Для того, чтобы сохранить вакуум пакета для надлежащей эксплуатации, убедитесь, что инструмент/модуль FilmArray будут доступны и в рабочем состоянии перед тем, как распаковать какой-либо пакет для загрузки.

Меры предосторожности по безопасности

1. Следует использовать соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ), включающие (но не ограничивающиеся) одноразовые чисты непудренные перчатки и

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

лабораторные халаты. Следует защищать кожу, глаза и слизистые оболочки. Следуе сменить перчатки при обращении с реагентами и образцами.

2. Следует обращаться со всеми образцами и отходами таким образом, как если бы они были способны к передаче контагиозных возбудителей. Следует соблюдать руководства по безопасности, такие как указанные ниже:

- CDC/NIH *Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях*[50]
- CLSI Документ M29 *Защита сотрудников лаборатории от заражения инфекциями на рабочем месте*[51]

3. Следует соблюдать процедуры по безопасноси для Вашего учреждения по обращению с биологическими образцами.

4. Если подозревается инфекция новым вирусом гриппа A на сонование имеющихся клинических данных и критериев эпидемиологического скрининга, рекомендованных органами здравоохранения, образцы следует собирать с соблюдением соответствующих мер предосторожности для контроля инфекций в отношении новых вирулентных вирусов гриппа и посылать в государственные и местные отделы здравоохранения для тестирования. Следует предпринять попытку получения культуры вируса в этих случаях, кроме случаев, когда доступно оборудование BSL 3+ для получения образцов и выращивания культуры.

5. Следует утилизировать материалы, которые использовались при проведени анализа, включая реагенты, образцы и использованные виалы с буфером, в соответствии с федеральными, государственными и местными нормативными актами.

6. Буфер для образца классифицируется следующим образом:

- Острая токсичность (категория 4)
- Серьезное повреждение глаз (категория 1)
- Раздражение кожи (категория 2).

Пожалуйста, обращайтесь к Ведомости данных по безопасности FilmArray RP2*plus* (SDS) для получения дополнительной информации.

7. Буфер для образца будет образовывать опасные соединения и пары при смешивании с отбеливателем или другими дезинфицирующими средствами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Никогда не добавляйте отбеливатель в буфер для образца или отходы образца.

8. Отбеливатель, рекомендованное дезинфицирующее средство, является едким и может вызывать тяжелое раздражение или повреждение глаз и кожи. Его пары или аэрозоль могут вызывать раздражение дыхательных путей. Отбеливатель оказывает вредное воздействие при проглатывании или вдыхании.

- Попадание в глаза: держите глаз открытым и промывайте водой в течение 15-20 минут. Снимите контактные линзы после первых 5 минут и продожайте промывать глаз. Обратитесь за медицинской помощью.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Попадание на кожу: незамедлительно промойте кожу большим количеством воды в течение, как минимум, 15 минут. Если появится раздражение, обратитесь за медицинской помощью.
- Проглатывание: не вызывайте рвоту. Выпейте стакан воды. Если появлится раздражение, обратитесь за медицинской помощью.
- Пожалуйста, обращайтесь к Ведомости данных по безопасности для получения дополнительной информации

Лабораторные меры предосторожности

1. Предотвращение контаминации микроорганизмами
В связи с чувствительной природой FilmArray RP2*plus* выжно предотвратить контаминацию образца и рабочей зоны посредством тщательного соблюдения процесса проведения теста, который изложен в этом документе-инструкции, включая эти руководства:

- Персонал лаборатории может являться носителем или распространять частые респираторных патогены бессимптомно и может непреднамеренно контаминировать в то время, когда он обрабатывается. Для того, чтобы избежать этого, следует работать с образцами в боксе биологической безопасности. Если бокс биологической безопасности не используется, бокс с застойным воздухом (например, рабочая станция, AirClean PCR), защитный экран от брызг (например, Bel-Art Scienceware Splash Shields) или защитный экран для лица должны использоваться при подготовке образцов к тесту.
- Персонал лаборатории с активными респираторными симптомами (насморк, кашель) должен надевать стандартные хирургические маски (или аналоги) и должен избегать дотрагивания до маски во время работы с образцами.
- Не следует работать с образцами или пакетами в боксе биологической безопасности, который используется для получения культур респираторных патоген, иммунофлюоресцентных тестов.
- Перед обработкой образцов следует тщательно очистить рабочую зону и зону загрузки пакета FilmArray® подходящим средством для очистки, таким как свеже приготовленный 10 %-ный отбеливатель или похожим дезинфицирующим средством. Для того, чтобы избежать встраивания остатков и потенциального повреждения образца или помех от дезинфицирующих средств, следует протереть дезинфицированные поверхности водой.
- С образцами и пакетами следует работать и/или проводть тест поочередно. Всегда меняйте перчатки и очищайте рабочую зону между каждым пакетом и образцом.
- Следует использовать чистые перчатки при извлечении ампулы с буфером для образца и виалы для инъекции раствора для гидратации/образца из пакетов для многодозовой упаковки, а также следует повторно запечатывать пакеты для многодозовой упаковки, когда они не используются.
- Следует избегать сбора или работы с образцами в зонах, которые подвержены вакцинному материалу для патогенов, включенных в FilmArray RP2*plus* (например, грипп и *Bordetella pertussis*). Особую осторожность следует проявлять во время этих процессов для того, чтобы избежать контаминации. Некоторые бесклеточные вакцины *B. pertussis* (а именно Pentacel®, Daptacel® и Adacel®) содержат ПЦР-детектируемую ДНК. Контаминация образцов или материалов для проведения теста вакциной может быть причиной ложноположительных результатов для *B. pertussis*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(http://www.cdc.gov/pertussis/клинические/diagnostic-тестирование/diagnosis-pcrbestpractices.htмл).

2. Предотвращение контаминации ампликона

Часто опасения в отношении анализов на основе ПЦР связаны с ложно-положительными результатами, обусловленными контаминацией рабочей зоны ампликоном ПЦР. Так как пакет FilmArray RP2*plus* представляет собой закрытую систему, риск контаминации ампликона является низким при условии, что пакеты остаются интактными после того, как проведение теста закончено. Необходимо соблюдать следующие рекомендации в дополнение к тем, которые представлены выше, для того, чтобы предотвратить контаминацию ампликона:

- Утилизируйте использованные пакеты в контейнер для биологически опасных отходов сразу же после завершения проведения теста.
- Избегайте избыточного контакта с пакетами после проведения теста.
- Поменяйте перчатки после работы с использованным пакетом.
- Избегайте контакта пакетов с острыми краями или с чем-либо, что могло бы вызвать его повреждение.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если на внешней поверхности пакета появляется жидкость, жидкость и пакет следует незамедлительно поместить и утилизировать в контейнер для биологически опасных отходов. Инструмент и рабочее пространство должны быть подвергнуты деконтаминации, как описано в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

НЕ ПРОВОДИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДО ТОГО, КАК ЗОНА НЕ БУДЕТ ПОДВЕРГНУТА ДЕКОНТАМИНАЦИИ.

Меры предосторожности, связанные с общественным здоровьем

Местные, государственные и национальные нормативные акты для уведомления о регистрируемых заболеваниях постоянно обновляются и включают ряд микроорганизмой для надзора и расследования вспышек.[52,53] Кроме того, Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC) рекомендуют, чтобы, если патогены из списка регистрируемых заболеваний, будут обнаружены при проведении независимого диагностического теста культур (CIDT), лаборатории должны содействовать получению материалов об изоляте или клинических материалов для предоставления на рассмотрение в соответствующие лаборатории, занимающиеся общественным здоровьем, чтобы способствовать обнаружению вспышей и эпидемиологическим исследованиям. Лаборатории несут ответственность за соблюдение государственных и/или местных нормативных актов и должны обращаться к местным и/или государственным лабораториам, занимающимся общественным здоровьем, по поводу изолятов и/или к руководствам по представлению на рассмотрение клинических образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Храните набор для проведения теста, в том числе пакеты с реагентами и буферы, при комнатной температуре (15–25ºC). **НЕ ПОМЕЩАТЬ В ХОЛОДИЛЬНИК!**

2. Следует избегать хранения любых материалов вблизи вентиляционных отверстий для нагревания или охлаждения или под воздействием прямых солнечных лучей.

3. Все компоненты набора следует хранить и использовать вместе. Не следует использовать компоненты из одного набора с компонентами из другого набора. Следует утилизировать любые лишние компоненты из набора после того, как были использованы все пакеты.

4. Не следует извлекать пакеты из их упаковки до того момента, как образец будет готов к проведению испытания. Как только упавока пакета вскрыта, пакет следует загрузить как можно быстрее (приблизительно в течение 30 минут).

5. Как только пакет был загружен, следует начать проведение теста как можно быстрее (приблизительно в течение 60 минут). Нельзя подвергать загруженный пакет воздействию температур выше 40°C (104°F) до проведения теста.

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

В таблице ниже описаны требования для сбора образца, его подготовки и обращения с ним, что поможет гарантировать точные результаты теста.

Вид образца	**Мазок из носоглотки** (МНГ) собирают в соответствии со стандартной методикой и незамедлительно помещают в 1-3 мл транспортной среды
Минимальный объема пробы	0,3 мл (300 мкл)
Транспорт и хранение	Образцы следует обрабатывать и проводить тест с использованием FilmArray RP2*plus* как можно быстрее. Если требуется хранение, образцы следует содержать при следующих условиях: • При комнатной температуре до 4 часов (15-25 °C) • В охлажденном состоянии до 3 дней (2-8 °C) • В замороженном состоянии (≤-15 °C или ≤-70°C) (до 30 дней)

ПРИМЕЧАНИЕ: Образцы МНГ нельзя центрифугировать перед проведением теста.

ПРИМЕЧАНИЕ: Отбеливатель может повреждать микроорганизмы/нуклеиновые кислоты в образце, потенциально приводя к ложноотрицательным результатам. Следует избегать контакта отбеливателя с образцами во время процедур сбора, дезинфекции и проведения теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРОЦЕДУРА

Используют чистые перчатки и другие средства индивидуальной защиты (СИЗ) при обращении с пакетами и образцами. Допустима подготовка только одного пакета FilmArray RP2*plus* за один раз, необходимо менять перчатки между образцами и пакетами. Как только образец добавлен в пакет, его быстро переносят в инструмент для начала проведения теста. После того, как тест завершен, пакет утилизируют в контейнер для биологически опасных отходов.

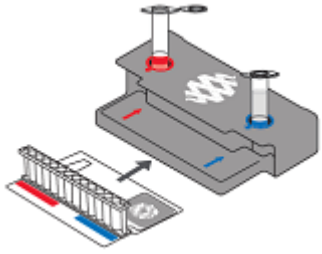
См. обучающее видео FilmArray или соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray для получения более подробной информации.

Шаг 1: Подготовка пакета

1. Тщательно очищают рабочую зону и зону загрузки пакета FilmArray свеже приготовленным 10 %-ным отбеливателем (или подходящим дезинфицирующим средством), затем промывают водой.
2. Извлекают пакет из его запаянной упаковки, разорвав или разрезав имеющую надрезу наружную упаковку и открыв защитный алюминиевый пенал.

ПРИМЕЧАНИЕ: Пакет все еще можно использоваться, даже если вакуумная запайка пакета повреждена. Следует предпринять попытку гидратации пакет, следуя шагам, изложенным в разделе «Гидратация пакета». Если гидратация окажется успешной, следует продолжить проведение теста. Если гидратация не удастся, пакет утилизируют и используют новый пакет для проведения теста с образцом.

3. Проверяют срок годности на пакете. Нельзя использовать пакеты с истекшим сроком годности.
4. Устанавливают пакет в зону загрузки пакета FilmArray, сопоставляя красные и голубые отметки на пакете с красными и голубыми стрелками в зоне загрузки пакета FilmArray.
5. Помещают виалу для введения образца с красной крышечкой в крусную лунка зоны загрузки пакета FilmArray.
6. Помещают виалу для введения раствора для гидратации с голубой крышечной в голубую лунку зоны загрузки пакета FilmArray.



Шаг 2: Гидратация пакета

1. Отвинтить виалу для введения раствора для гидратации от голубой крышечки.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

2. Извлекают виалу для введения раствора для гидратации, оставляя голубую крышечку в зоне загрузки пакета FilmArray.
3. Вводят кончик канюли виалы для введения раствора для гидратации в порт для гидратации пакета, который расположен непосредственно ниже голубой стрелки в зоне загрузки пакета FilmArray.
4. С усилием надавивают твердым и быстрым движением для того, чтобы проткнуть запайку до тех пор, пока не будет слышен слабый хлопок и не будет отмечено ослабление сопротивления. Ожидают, пока надлежащий объем раствора для гидратации поступит в пакет под действием вакуума.
5. Удостоверяются, что пакет гидратирован.

- Прикрепляют этикетку со штрихкодом и проверяют, чтобы визуально убедиться, что жидкость поступила в лунки для реагентов (расположенные на основании жесткой пластиковой части пакета). Могут быть видны мелкие пузырьки воздуха.
- Если не удалось гидратировать пакет (сухие реагенты определяются в виде белых гранул), повторяют Шаг 2, чтобы удостовериться в том, что запайка порта для гидратации пакета была нарушена. Если раствор для гидратации все равно не поступает в пакет, используемый пакет утилизируют, достают новый пакет и повторяют все, начиная с *Шага 1: Подготовка пакета*.

Шаг 3: Подготовка смеси образцов

1. Добавляют буфер для образца в виалу для введения образца.
   - Следует держать ампулу с буфером для образца кончиком вверх.



ПРИМЕЧАНИЕ: Следует избегать дотрагивания до кончика ампулы во время обращения с ней, так как это может привести к контаминации.

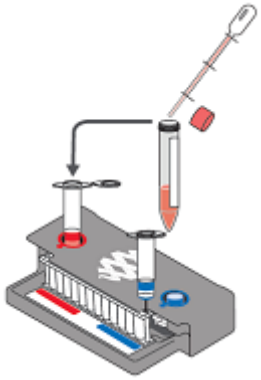
- Крепко нажимают на шероховатую пластиковую наклейку на боковой стороне ампулы, пока запайка не лопнет.
- Переворачивают ампулу над виалой для введения образца с красной крышечкой и распределяют буфер для образца путем медленного надавливания с усилием, за которым следует второе надавливание.



ПРИМЕЧАНИЕ: Следует избегать слишком продолжительного надавливания на ампулу. Это приведет к образованию пены, чего следует избегать.

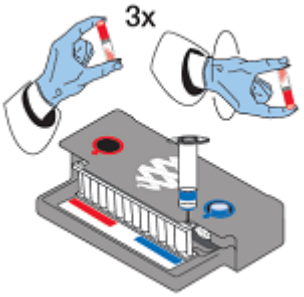
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Буфер для образца может причинить вред при проглатывании и может вызвать серьезное повреждение глаза и раздражение кожи.



2. Тщательно перемешивают образец МНГ путем встряхивания или переворачивания.
3. Используют пипетку для переноса, предоставленную в наборе для проведения теста, для того, чтобы набрать образец до третьей отметки (приблизительно 0,3 мл) на пипетке для переноса.
4. Добавляют образец к буферу для образца в виалу для введения образца.
5. Плотно закрывают крышку виалы для введения образца и утилизируют пипетку для переноса в контейнер для биологически опасных отходов.

ПРИМЕЧАНИЕ: НЕЛЬЗЯ использовать пипетку для переноса для того, чтобы перемешивать образец, как только он загружен в виалу для введения образца.



6. Извлекают виалу для введения образца из зоны загрузки пакета FilmArray и переворачивают виалу, по крайней мере, 3 раза, чтобы перемешать.
7. Возвращают виалу для введения образца в красную лунку зоны загрузки пакета FilmArray.

Шаг 4: Загрузка испытуемой смеси

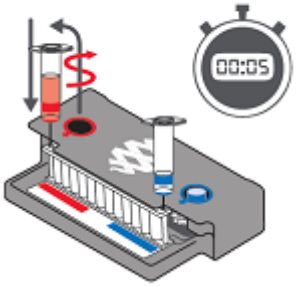
1. Медленно крутят для, чтобы чтобы открутить виалу для введения образца от красной крышечки и ждут в течение 5 секунд, пока вила остается в крышечке.

ПРИМЕЧАНИЕ: Ожидание в течение 5 секунд снижает риск разбрызгивания и контаминации образцом.

2. Поднимают виалу для введения образца, оставляя красную крышечку в лунке зоны загрузки пакета FilmArray и вводят кончик канюли виалы для введения образца в порт для

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

введения образца в пакет, расположенный непосредственно ниже красной стрелки в зоне загрузки пакета FilmArray.



3. С усилием надавивают твердым и быстрым движением для того, чтобы проткнуть запайку (будет слышен слабый хлопок), и образец поступает в пакет под действием вакуума.

4. Удостоверяются, что образец загружен.

- Прикрепляют этикетку со штрихкодом и проверяют, чтобы визуально убедиться, что жидкость поступила в лунку для реагентов рядом с портом для загрузки образца.
- Если не удалось добиться того, что образец поступает в пакет из виалы для введения образца, пакет следует утилизировать. Достают новый пакет и повторяют все, начиная с *Шага 1: Подготовка пакета*.

5. Утилизируют виалу для введения образца и виалу для введения раствора для гидратации в соответствующий контейнер для биологически опасных отходов.

6. Регистрируют идентификатор (ID) образца в предусмотренной области на этикетке пакета (или прикрепляют ID образца со штрихкодом) и извлекают пакет из зоны загрузки пакета FilmArray.

Шаг 5: Проведение теста с пакетом

Программное обеспечение FilmArray® включает пошаговые инструкции на экране, которыми оператор должен руководствоваться во время проведения теста. Краткие инструкции для систем FilmArray 2.0 и FilmArray Torch представлены ниже. См. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray для получения более подробных инструкций.

FilmArray 2.0

1. Убедитесь, что система FilmArray 2.0 (инструмент и компьютер) включена, а программное обеспечение запущено.
2. Следуйте инструкциям на экране и процедурам, описанным в руководстве по эксплуатации для того, чтобы поместить пакет в инструмент, ввести информацию о пакете, образце и операторе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3. Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и информация протокола будут автоматически вводиться при сканировании штрихкода. Если невозможно отсканировать штрихкод, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно ввести вручную из информации, предоставленной на этикетке пакета в соответствующих полях. Для того, чтобы сократить число ошибок при вводе данных, настоятельно рекомендуют вводить информацию о пакети путем сканирования штрихкода.

ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе вида пакета вручную, следует убедиться, что тип пакета совпадает с этикеткой на пакете FilmArray RP2plus.

4. Вводят ID бразца. ID образца можно вводить вручную или сканировать с использованием сканера штрихкодов, если используется ID образца со штрихкодом.
5. При необходимости выбирают и/или подтверждают соответствующий протокол для Вашего вида образца из контекстного списка протоколов. FilmArray RP2*plus* имеет единственный протокол NPS2, который доступен в контекстном списке.
6. Вводят имя пользователя и пароль в полях «Имя» и «Пароль».

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта для имени пользователя будет оставаться красным до тех пор, пока имя пользователя не будет распознано программным обеспечением.

7. Проверяют введенную информацию о тесте на экране. Если информация верна, выбрают «Start Run» (начать проведение теста).

Как только проведение теста начато, на экране отображается список этапов, которые выполняет инструмент и сколько еще минут будет проводиться тест.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аппарат с микроносителями могут издавать высокочастотный шум в первую минуту работы.

8. Когда проведение теста закончено, следуйте инструкциям на экране для извлечения пакета, а затем незамедлительно утилизируйте его в контейнер для биологически опасных отходов.

9. Файл о проведении теста автоматически сохраняется в базе данных FilmArray, и отчет о тесте можно просмотреть, распечатать и сохранить в формате файла PDF.

FilmArray Torch

1. Убедитесь, что система FilmArray Torch включена.
2. Выберите доступный Модуль (инструмент) на сенсорном экране или сканируйте штрихкод на пакете FilmArray, используя сканер для штрихкодов.
3. Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и информация протокола будут автоматически вводиться при сканировании штрихкода. Если невозможно отсканировать штрихкод, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно ввести вручную из информации, предоставленной на этикетке пакета в соответствующих полях. Для того, чтобы сократить число ошибок при вводе данных, настоятельно рекомендуют вводить информацию о пакете путем сканирования штрихкода

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе вида пакета вручную, следует убедиться, что тип пакета совпадает с этикеткой на пакете FilmArray RP2plus.

4. Вводят ID бразца. ID образца можно вводить вручную или сканировать с использованием сканера штрихкодов, если используется ID образца со штрихкодом.
5. Помещают пакет в доступный Модуль (инструмент).

- Убедитесь, что этикетка пакета из набора лежит ровно сверху пакета и не загнута. Как только пакет помещен, Модуль (инструмент) схватит пакет и затянет его в камеру.

6. При необходимости выбирают и/или подтверждают соответствующий протокол для Вашего вида образца из контекстного списка протоколов. FilmArray RP2*plus* единственный протокол NPS2, который доступен в контекстном списке.
7. Вводят имя оператора и пароль, затем выбирают «Next» (далее).

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта для имени пользователя будет оставаться красным до тех пор, пока имя пользователя не будет распознано программным обеспечением

8. Проверяют введенную информацию о тесте на экране. Если информация верна, выбрают «Start Run» (начать проведение теста).

Как только проведение теста начато, на экране отображается список этапов, которые выполняет Модуль (инструмент) и сколько еще минут будет проводиться тест.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аппарат с микроносителями могут издавать высокочастотный шум в первую минуту работы.

9. В конце проведения теста извлекают частично вытолкнутый пакет, а затем незамедлительно утилизируют его в контейнер для биологически опасных отходов.
10. Файл о проведении теста автоматически сохраняется в базе данных FilmArray, и отчет о тесте можно просмотреть, распечатать и сохранить в формате файла PDF.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроли процесса

Два контроля процесса включены в каждый пакет:

1. Контроль процесса для РНК

Мишенью анализа для контроля процесса РНК является РНК-транскрипт из дрожжевого грибка *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжевый грибок присутствует в пакете в лиофилизированной форме и подвергается регидратации, когда загружается образец. Контрольный материал проходит через все стадии процесса теста, включая лизис, очистку нуклеиновых кислот, обратную транскрипцию, ПЦР1, разведение, ПЦР2 и плавление ДНК. Положительный результат контроля означает, что все стадии процесса, проводимые в паккете FilmArray RP2*plus*, были успешными.

2. Контроль ПЦР2

При анализе для контроля ПЦР2 определяется ДНК-мишень, которая высушена в лунках матрицы вместе с соответствующими праймерами. Положительный результат означает, что проведение ПЦР2 было успешным.
Оба контрольных анализа должны быть положительными для того, что проведение теста было удовлетворительным. Если контроли окажутся отрицательными, то тестирование образца следует повторить с использованием нового пакета.

Мониторинг эффективности тест-системы

Программное обеспечение FilmArray будет автоматически не сраватывать на проведение теста, если температура плавления (Tm) для контроля процесса РНК или контроля ПЦР2 выходит за рамки приемлемого диапазона (80,3-84,3°C для контроля процесса РНК и 73,8-77,8°C для контроля ПЦР2). Если этого требуют местные, государственные требования контроля качества или требования аккредитующей организации требования, пользователи могут проводить мониторинг систему посредством анализа тенденций для значений Tm для контрольных анализов и ведения документации в соответствии со стандартной практикой контроля качества для лаборатории.[54,55] См. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray для ознакомления инструкций по получению значений Tm для контрольного анализа. Контроль ПЦР2 используется в нескольких типах пакетов FilmArray (например, RP, BCID, GI, ME, RP2 и RP2*plus*) и, следовательно, может использоваться для мониторинга системы в тех случаях, когда используются несколько типов пакета на одних и тех же системе FilmArray или инструменте.

Внешние контроли

Принципы надлежащей лабораторной практики рекомендуют регулярно проводить внешние положительные и отрицательные контроли. Транспортную среду можно использоваться в качестве внешнего отрицательного контроля. Ранее охарактеризованные положительные образцы или отрицательные образцы, в которые добавлены хорошо изученные микроорганизмы, могут использоваться в качестве внешних положительных

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

контролей. Внешние контроли следует использовать в соответствии с требованиями соответствующей аккредитующей организации по необходимости.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интерпретация анализа

Когда ПЦР2 завершена, инструмент FilmArray проводит высокочувствительный анализ плавления ДНК на продуктах ПЦР и измеряет сигнал флюоресценции, генерируемый в каждой лунке (для получения более подробной информации см. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray). Программное обеспечение FilmArray затем проводит несколько анализов и определяется заключительный результат анализа. Этапы анализа описаны ниже.

Анализ кривых плавления. Программное обеспечение FilmArray оценивает кривые плавления ДНК для каждой лунки матрицы ПЦР2 для того, чтобы определить, присутствовал ли продукт ПЦР в этой лунке. Если профиль температур плавления указывает на присутствие продукта ПЦР, то программное обеспечение анализа рассчитывает температуру плавления (Tm) по кривой и сравнивает его, сопоставляя с ожидаемым диапазоном Tm для анализа. Если программное обеспечение определяет, что значение Tm попадает в рамки специфического для анализа диапазона Tm, кривую плавления называют положительной. Если программное обеспечение определяет, что кривая плавления не входит в соответствующий диапазон Tm, кривую плавления называют отрицательной.

Анализ повторений. Как только кривые плавления были идентифицированы, программное обеспечение оценивает три повторения для каждого анализа для того, чтобы определить результат анализа. Для анализа, который может быть назван положительным, по крайней мере, две из трех соответствующих кривых плавления должны быть названы положительныйми, и Tm, по крайней мере, для двух из трех положительных кривых плвления должны быть подобными (в пределах 1°C). Анализы, которые не соответствуют этим критериям, называют отрицательными.

Интерпретация микроорганизмов

Для большинства микроорганизмов, обнаруживаемых при использовании FilmArray RP2*plus*, микроорганизм описывается как «обнаруживаемый», если единственный соответствующий анализ является положительным. Например, человеческий метапневмовирус будет иметь результат в отчете о проедении теста «человеческий метапневмовирус обнаружен», если, по крайней мере, два из рех повторений одного анализа на человеческий метапневмовирус (чМПВ) имеют сходные положительные пики плавления, при этом значения Tm находились в рамках специфического для анализа диапазона Tm. Результаты теста для аденовируса, гриппа A и MERS-CoV зависят от интерпретации результатов более, чем одного анализа. Интерпретация и действия для этих двух результатов множественных анализов приводятся ниже.

Аденовирус

Пакет FilmArray RP2*plus* содержит пять разных анализов (Adeno2, Adeno3, Adeno6, Adeno7.1 и Adeno8) для обнаружения аденовируса. Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждый из этих анализов независимо (как описано выше), а результаты

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

объединяются в заключительный результат теста для вируса. Если один или любая комбинация анализов будут положительными, результат в отчете о проведении теста будет отображаться как «аденовирус обнаружен». Если все анализы отрицательные, результат в отчете о проведении теста будет отображаться как «аденовирус не обнаружен».

Грипп А

Анализы FilmArray RP2*plus* предназначены, как для обнаружения гриппа А, так и для ифференцировки часто встречающихся подвидов гемагглютининов. Для выполнения этого в FilmArray RP2*plus* используются два анализа на грипп А (ГриппА-pan-1 и ГриппА-pan-2) и три анализа для определения подтипов, направленные на ген гемагглютинина (ГриппА-H1-2, ГриппА-H1-2009 и ГриппА-H3). Каждый из индивидуальных анализов интерпретируется независимо (как описано выше), и результат теста, сообщаемый для гриппа А, основан на объединенных результатов пяти анализов, как указано в Таблице 2. Следует провести повторный анализ образцов, для которых получены сомнительные результаты, или в тех случаях, когда обнаружены многочисленые подвиды гриппа А.

Таблица 2. Возможные результаты анализа для гриппа А и соответствующая интерпретация

Количественное определение **Результат**	**Анализы на гриппА-pan (n=2)**	**ГриппА-H1-2**	**ГриппА-H1-2009**	**ГриппА-H3**	**Действие**
Грипп А не обнаружен	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Нет
Грипп А H1	**≥1 положительный**	**Положительный**	Отрицательный	Отрицательный	
Грипп А H3	**≥1 положительный**	Отрицательный	Отрицательный	**Положительный**	
Грипп А H1-2009	**≥1 положительный**	Любой результат	**Положительный**	Отрицательный	
Грипп А H1 **Грипп А H3**	**≥1 положительный**	**Положительный**	Отрицательный	**Положительный**	Многожественные инфекции возможны, но встречаются редко[a], следует провести тест повторно для того, чтобы подтвердить результат[b]
Грипп А H1-2009 **Грипп А H3**	**≥1 положительный**	Любой результат	**Положительный**	**Положительный**	
Грипп А (подтип не обнаружен)	**2 положительных**	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Следует провести тест повторно (см. ниже)
Сомнительный результат для гриппа А	**1 положительный**	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Следует провести тест повторно
Грипп А H1 Сомнительный	Отрицательный	**Положительный**	Отрицательный	Отрицательный	
Грипп А H3 Сомнительный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	**Положительный**	
Грипп А H1-2009 Сомнительный	Отрицательный	Любой результат	**Положительный**	Отрицательный	

[a] FilmArray RP2*plus* может одновременно обнаруживать множество вирусов гриппа, содержащихся в мультивалентных вакцинах (см. Ограничения).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[b] Повторные множественные положительные результаты следует дополнительно потвержать другими проверенными FDA тестами для определение подтипов гриппа.

Грипп A (подтип не обнаружен)

Если оба анализа ГриппA-pan являются положительными, но ни один из анализов на определение подтипов гемагглютинина ни является положительным, то результат интерпретуется как грипп A (подтип не обнаружен). Этот результат может иметь место, когда титр вируса в образце низок и не обнаруживается при анализах на определение подтипов. Этот результат мог также указывать на присутствие нового штамма гриппа A. В обоих случаях рассматриваемый образец должен быть подвергут тесту повторно. Если при повторном тесте получен другой результат, следует провести тест третий раз для того, чтобы гарантировать точность результата. Если при повторном тесте получен такой же результат, то функция пакетов RP2*plus* должна быть верифицирована посредством тестирования с соответствующими материалаами для внешнего контроля (известные положительные образцы для гриппа A H1, гриппа A H3 и гриппа A H1-2009), а отрицательный контроль также должен быь использован для тестирования на предмет контаминации продукта ПЦР. Если FilmArray RP2*plus* точно идентифицирует внешние и отрицательные контроли, следует обратиться в соответствующие органы здравоохранения для подтверждающего тестирования.

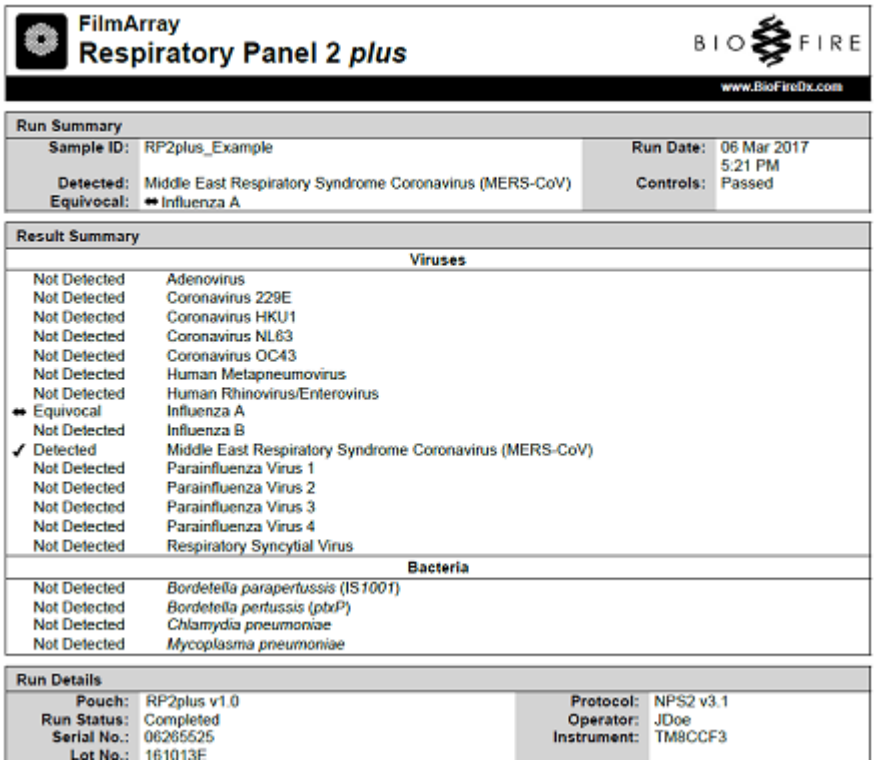
MERS-CoV

Пакет FilmArray RP2*plus* содержит два разных анализа для обнаружения MERS-CoV. Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждый из этих анализов независимо, и результаты объединятся в заключительный результат теста на вирус. Оба анализа должны быть положительными, чтобы результат в отчете о проведении теста был «обнаружен». Если один анализ положительный, то результат «сомнительный», а образец должен быть повергнут тесту повторно. Если оба анализа отрицательные, результат в отчете о проведении теста будет отображаться как «не обнаружен»

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Отчет о проведении теста FilmArray RP2plus

Отчет о проведении теста FilmArray RP2*plus* автоматически изображается при завершении проведения теста и может быть распечатан или сохранен как файл формата PDF. Каждый отчет содержит разделы «Краткое описание проведения теста», «Краткое описание результатов» и «Подробная информация о проведении теста».



FilmArray
Respiratory Panel 2 *plus*
BIOFIRE
www.BioFireDx.com

Run Summary

Sample ID:	RP2plus_Example	**Run Date:**	06 Mar 2017 5:21 PM
Detected:	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)	**Controls:**	Passed
Equivocal:	⬌ Influenza A		

Result Summary

Viruses	
Not Detected	Adenovirus
Not Detected	Coronavirus 229E
Not Detected	Coronavirus HKU1
Not Detected	Coronavirus NL63
Not Detected	Coronavirus OC43
Not Detected	Human Metapneumovirus
Not Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus
⬌ Equivocal	Influenza A
Not Detected	Influenza B
✓ Detected	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)
Not Detected	Parainfluenza Virus 1
Not Detected	Parainfluenza Virus 2
Not Detected	Parainfluenza Virus 3
Not Detected	Parainfluenza Virus 4
Not Detected	Respiratory Syncytial Virus
Bacteria	
Not Detected	*Bordetella parapertussis* (IS*1001*)
Not Detected	*Bordetella pertussis* (*ptxP*)
Not Detected	*Chlamydia pneumoniae*
Not Detected	*Mycoplasma pneumoniae*

Run Details

Pouch:	RP2plus v1.0	**Protocol:**	NPS2 v3.1
Run Status:	Completed	**Operator:**	JDoe
Serial No.:	06265525	**Instrument:**	TM8CCF3
Lot No.:	161013E		

Краткое описание проведения теста

В разделе «Краткое описание проведения теста» в отчете о проведении теста указаны ID образец ID, время и дата проведения теста, результаты контролей и общее описание результатов теста. Любой микроорганизм с результатом «обнаружен» будет указан в соответствующем пооле краткого описания. Если все анализа на микроорганизм дали отрицательный результат, то «не» будет отображаться в поле «обнаружен». Контроли указаны как «прошел», «не прошел» или «недостоверный результат». В таблице 3 приведена дополнительная информация по каждому возможному результату поля для контролей.

Таблица 3. Интерпретация поля для контролей в отчете о проведении теста с использованием FilmArray RP2*plus*

Результат контроля	Объяснение	Действие
Прошел	Тест был успешно завершен И Оба контроля пакета были успешными.	Никаких действий Сообщают результаты, приведенные в отчете о проведении теста
Не прошел	Тест был успешно завершен НО По крайней мере, один из контролей пакета (контроль процесса РНК и/или	Повторяют тест с использованием нового пакета. Если ошибка сохраняется, следует обратиться в Отдел технической поддержки

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	контроль ПЦР2) не удался.	для получения дальнейших инструкций.
Недостоверный результат	Контроли имеют недостоверный результат, так как проведение теста не было завершено. (Обычно это указывает на ошибку программного обеспечения или оборудования).	Отмечают любые коды ошибки, отображаемые во время проведения теса и статус проведения теста с поле «Статус проведения теста» раздела «Подробная информация о проведении теста» данного отчета. См. соответствующее руководство по эксплуатации FilmArray или следует обратиться в Отдел технической поддержки для получения дальнейших инструкций. Как только ошибка разрешится, то повторяют тест или повторяют тест с использованием другого инструмента.

Краткое описание результатов

В разделе «Краткое описание результатов» в отчете о проведении теста указан результат для каждой мишени, которая тестируется с использованием этой панели. Возможные результаты для каждого микроорганизма: «обнаружен», «не обнаружен» или «недостоверный результат». В таблице 4 приводится объяснение для каждой интерпретации, а также любое последующее наблюдение, которое необходимо для того, чтобы получить заключительный результат.

Таблица 4. Отчетность по результатам и необходимым действиям

Результат	Объяснение	Действие
Обнаружен[a]	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошел) И Анализ(-ы) на микроорганизм были ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ (т.е. отвечали требованиям для положительного результата, описанным в разделе «Интерпретация анализа» выше)	Сообщают результаты.
Не обнаружен	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошел) И Анализ(-ы) на микроорганизм были ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ (т.е. не отвечали требованиям для положительного результата, описанным в разделе «Интерпретация анализа» выше)	Сообщают результаты.
Сомнительный результат (только грипп А и MERS-CoV)	Тест был успешно завершен И Контроли пакета были успешными (прошел) И Сочетания положительных и отрицательных результатов анализа для гриппа А (см. таблица 2) и/или MERS-CoV были неубедительными	Проводят повторно тест с исходным образцом с использованием нового пакета и сообщат результаты повторного теста.
Недостоверный результат	Контроли пакета не были успешными (не прошел) ИЛИ Тест не был успешным (статус проведения теста отображается как «прерван», «неполный», «ошибка инструмента» или «ошибка программного обеспечения»)	См.таблица 3 , Интерпретация поля контролей в отчете о проведении теста FilmArray для инструкции

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[a] Если в образце обнаружены четыре или более микроорганизмов, рекомендовано повторное проведение теста для подтверждения полимикробного результата.

Подробная информация о проведении теста

В разделе «**Подробная информация о проведении теста» предоставлена** дополнительная информация о проведении теста, в том числе информация о пакете (тип, номер партии и серийный номер), статусе проведения теста (завершен, неполный, прерыван, ошибка инструмента, ошибка инструмента при обмене данных или ошибка программного обеспечения), протокол, который использовался для проведения теста, информация об операторе, который проводил тест, и инструмент, который использовался для проведения теста.

Краткое описание изменений

Можно редактировать ID образца, если проведение теста начато. Если эта информация была изменена, дополнительный раздел под названием **Краткое описание изменений** будет добавлен в отчет о проведении теста. В этом разделе «Краткое описание изменений» указано поле, которое было изменено, исходная запись, пересмотренная запись, оператор, который внес изменение, и дата, когда это изменение было внесено. ID образца является единственным полем отчета, которое можно менять.

Краткое описание изменений				
Область	**Изменена на**	**Изменена с**	**Оператор**	**Дата**
[1]ID образца	RP2plus_ChangeID	RP2plus_Example	JDoe	9 марта 2017 г.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОГРАНИЧЕНИЯ

1. Используется только по рецепту врача.
2. Эффективность респираторной панели FilmArray 2 *plus* (RP2*plus*) была установлена только на системах FilmArray 2.0 и FilmArray Torch.
3. FilmArray RP2*plus* преставляет собой качественный тест и не предоставляет количественное значение для микроорганизма(-ов) в образце.
4. Результаты из этого теста должны коррелировать с клиническим анамнезом, эпидемиологическими анными и другими данными, доступными клиницисту, который обследует пациента.
5. Эффективность FilmArray RP2*plus* была оценена для использования только с матриалом из образцов от человека.
6. FilmArray RP2*plus* не был валидирован для тестирования образцов, кроме образцов мазков из носоглотки (МНГ) в транспортной среде.
7. Эффективность FilmArray RP2*plus* не была установлена для образцов, собранных от лиц без признаков или симптомов респираторных инфекций.
8. Эффективность FilmArray RP2plus не были специфически оценены для образцов МНГ от лиц с ослабленным иммунитетом.
9. Эффект антибактериального лечения на эффективность теста не была оценена.
10. Эффективность FilmArray RP2*plus* не была установлена с потенциально создающими помехи лекарственными препаратами для лечения вирусов гриппа или простуды. Эффект создающих помехи веществ был оцене только для тех веществ, которые перечислены в разделе «Помехи». Помехи от веществ, которые не оценивались, могут приводить в ошибочным результатам.
11. Эффективность FilmArray RP2*plus* не была установлена для мониторинга лечения инфекций, вызванной каким-либо микроорганизмом из панели.
12. Эффективность FilmArray RP2*plus* не была установлена для скрининга крови или препаратов крови.
13. Обнаружение нуклеиновых кислот вирусов и бактерий зависит от надлежащего сбора образца, обращения с ним, транспортировки, хранения и подготовки. Нарушение надлежащего соблюдения процедур на любом из этих этапов может привести к неверным результатам. Существует риск ложноположительных или ложноотрицательных значений в результате ненадлежащего сбора, транспортировки или обращения с образцами.
14. Отрицательный результат FilmArray RP2*plus* не исключает вероятность наличия вирусной или бактериальной инфекции. Отрицательные результаты теста могут быть результатом наличия вариантов последовательностей в зоне, которая является мишенью анализа, наличием ингибиторов, технической ошибки, путаницы с образцами или инфекции, вызванной микроорганизмом, который не обнаруживается этой панелью. На результаты теста также может влиять сопутствующая противовирусам/антибактериальная терапия или уровни микроорганизмов в образце, которые ниже предела обнаружения для теста. Отрицательные результаты не следует использовать в качестве единственного основания для диагностики, лечения или других решений в отношении ведения пациента. Отрицательные результаты в условиях респираторного заболевания могут быть обусловлены инфекцией патогенами, которые не обнаруживаются этим тестом, или инфекцией нижних отделов дыхательных путей, которая не обнаруживается в образце, полученным при проведении мазка из носоглотки.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

15. Существует риск ложноположительных результатов, обусловленных перекрестной контаминацинй микроорганизмами-мишенями, их нуклеиновыми кислотами или продуктами амплификации. Особое внимание следует уделить лабораторным мерам предосторожности, изложенным в разделе *Предупреждения и меры предосторожности*.
16. Существует риск ложноположительных результатов, обусловленных неспецифической амплификацией и перекрестной реактивностью, для микроорганизмов, которых обнаруживаются в дыхательных путях. Наблюдаемая и прогнозируемая перекрестная реактивность для FilmArray RP2*plus* описана в разделе *Аналитическая специфичность*. Также возможны ошибочные результаты, обусловленные перекрестной реактивностью с микроорганизмам, которые не описывались, или из-за новых появляющихся вариантных последовательностей.
17. Если четыре или микроорганизма обнаружены в образце, рекомендовано повторное проведение теста для подтверждения полимикробного результата.
18. Вирусные и бактериальные нуклеиновые кислоты могут сохраняться *in vivo* независимо от жизнеспособности микроорганизмов. Обнаружение микроорганизмом-мишеней не означает, что соответствующе микроорганизмы являются контагиозными или являются возбудителями клинических симптомов.
19. Положительные и отрицательные прогностические значения в значительной степени зависят от распространенности. Ложноотрицательные результаты теста наиболее вероятны во время пиковой активности, когда распространенность заболевания высока. Ложноположительные результаты теста более вероятны во время периодов, когда распространенность является умеренной или низкой.
20. Клиническая эффективность была установлена, когда грипп A H1-2009 (H1N1pdm09) был преобладающим вирусом гриппа A в циркуляции. Когда появляются другие вирусы гриппа A, эффективность может варьировать.
21. В связи с малым числом положительных образцов, собранных для определенных микроорганизмов во время проспективного клинического исследования, характеристики эффективности в отношении *Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae*, коронавируса 229E, гриппа A H1, гриппа A H3, гриппа B, вируса парагриппа 1 и вируса парагриппа 4 были установлены преимущественно с использованием ретроспективных клинических образцов. Характеристики эффективности для гриппа A H1 и MERS-CoV были установлены примущественной с использованием исскуственных клинических образцов.
22. Мишенью анализов FilmArray RP2*plus* для определения подтипов грипп A является только ген гемагглютинина (H) гриппа A. FilmArray RP2*plus* не обнаруживает и не дифференцирует подвиды гриппа A по нейраминидазе (N).
23. FilmArray RP2*plus* может быть не способн различать существующие вирусные штаммы и новые варианты, когда они появляются. Например, FilmArray RP2*plus* может обнаружить грипп A H3N2v (впервые распознанный в августе 2011 г.), но не сможет отличить этот вариант от сезонного гриппа A H3N2. Если подозревается вариант вирусной инфекции, клиницисты должны обратиться в государственные или местные отделы здравоохранения для того, чтобы организовать транспортировку образца и запросить своевременную диагностику в государственной лаборатории системы здравоохранения.
24. В связи с генетическим сходством между человеческими риновирусом и энтеровирусом, FilmArray RP2plus не может достоверно их дифференцировать. За результатом «обнаружен» FilmArray RP2*plus* для риновируса/энтеровируса должно

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

последовать использование альтернативного метода (например, культура клеток или секвенирование), если требуется провести дифференцировку между этими вирусами.

25. FilmArray RP2*plus* обнаруживает однокопийную мишель промотора коклюшного токсина (*ptxP*, присутствует в количестве одной копии на клетку) в *B. pertussis*. В других тестах ПЦР на *B. pertussis* мишенью является многокопийная вставочная последовательность IS481 (присутствует, как в *B. pertussis*, так и в *B. holmesii*) и, следовательно, сопосбны обнаруживать более низкие уровни *B. pertussis* (т.е. являются более чувствительными).

- FilmArray RP2*plus* следует применять, если подозревается именно инфекция *B. pertussis*; только молекулярный тест, проверенный или одобренный для применения у пациентов с подозрением на инфекцию дыхательных путей, обусловленную *B. pertussis*, должен использоваться вместо него.
- В связи с более низкой чувствительностью анализ FilmArray RP2*plus* на *B. pertussis* является менее чувствительным, чем анализы IS481, для обнаружения очень низких уровней контаминирующего вакцинного материала *B. pertussis*. Однако, следует всегда проявлять осторожность, чтобы избежать контаминации образцов вакцинным материалом, так как более высокие могут все-таки приводить к ложноположительным результатам при применении теста FilmArray RP2*plus* (см. руководства по профилактике контаминации).
- Последовательность IS481 также присутствует у *B. holmesii* и в меньшей степени в *B. bronchiseptica*, тогда как анализ FilmArray RP2*plus* был предназначен для того, чтобы быть специфическим для *B. pertussis*. Однако наблюдались редкие примеры перекрестной реактивности при использовании анализа FilmArray RP2*plus* и с очень высокими уровнями или вариантами последовательностей других видов *Bordetella* (*B. parapertussis* и *B. bronchiseptica*).

26. Некоторые штаммы of *B. bronchiseptica* (редко выделяемые у человека) несут вставочные последовательности IS*1001*, идентичные тем, которые присутствуют у большинства штаммов *B. parapertussis*. Эти последовательности будут амплифицироваться при проведении анализа на IS1001 и сообщаться при проведении анализа FilmArray® RP2*plus* как *Bordetella parapertussis* (IS*1001*).
27. Один из анализов FilmArray RP2*plus* на человеческий риновирус/энтеровирус может амплифицировать не являющиеся мишенями последовательности, обнаруживаемые в штаммах *B. pertussis*, *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis*. Перекрестная реактивность с *B. pertussis* наблюдалась при концентрациях 4,5E+07 КОЕ/мл или выше.
28. Недавнее применение интраназальных вакцин против гриппа (например, «FluMist») перед сбором образца МНГ может приводить к точному обнаружения анализом FilmArray RP2plus вирусов, содержащихся в вакцине, но это не будет соответствовать инфекции этими возбудителями.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

При проспективной клинической оценке FilmArray RP2*plus* 1612 пригодных образцов (МНГ), включая 918 проспективных свежих (категория I) образцов и 694 проспективных архивных/замороженных (категория II) образцов, были собраны и подвергнуты испытанию в трех исследовательских центрах в Соединенных Штатах Америки на протяжении приблизительно шести месяцев (январь – март и сентябрь – ноябрь 2016 г.). Резюме ожидаемых значений (определяемых с использованием FilmArray RP2plus) для образцов категории I и II, соответственно, стратифицированные по центру сбора образца, представлены в следующих таблицах.

Таблица 5. Резюме ожидаемых значений (при определении с использованием FilmArray RP2plus) в зависимости от центра сбора образца для проспективной клинической оценки FilmArray RP2plus (Категория I, свежие проспективные образцы) (сентябрь 2016 г. – ноябрь 2016 г.)

	Всего (n = 918)		**Центр 1 (n = 331) Salt Lake City, UT**		**Центр 2 (n = 284) Chicago, IL**		**Центр 3 (n = 303) Columbus, OH**	
	Число	**Ожидаемое значение (%)**	**Число**	**Ожидаемое значение (%)**	**Число**	**Ожидаемое значение (%)**	**Число**	**Ожидаемое значение (%)**
Вирусы								
Аденовирус	66	7,2 %	25	7,6 %	7	2,5 %	34	11,2 %
CoV- 229E	9	1,0 %	4	1,2 %	5	1,8 %	0	0 %
CoV-HKU1	1	0,1 %	0	0 %	1	0,4 %	0	0 %
CoV-NL63	1	0,1 %	0	0 %	0	0 %	1	0,3 %
CoV-OC43	12	1,3 %	4	1,2 %	1	0,4 %	7	2,3 %
чМПВ	5	0,5 %	2	0,6 %	2	0,7 %	1	0,3 %
HRV/EV	378	41,2 %	146	44,1 %	69	24,3 %	163	53,8 %
Грипп A	3	0,3 %	2	0,6 %	0	0 %	1	0,3 %
Грипп A H1	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Грипп A 2009-H1	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Грипп A H3	3	0,3 %	2	0,6 %	0	0 %	1	0,3 %
Грипп B	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Вирус парагриппа 1	5	0,5 %	3	0,9 %	2	0,7 %	0	0 %
Вирус парагриппа 2	54	5,9 %	8	2,4 %	13	4,6 %	33	10,9 %
Вирус парагриппа 3	49	5,3 %	20	6,0 %	13	4,6 %	16	5,3 %
Вирус парагриппа 4	8	0,9 %	3	0,9 %	1	0,4 %	4	1,3 %
RSV	50	5,4 %	9	2,7 %	5	1,8 %	36	11,9 %
Бактерии								
Bordetella parapertussis (IS1001)	4	0,4 %	0	0 %	0	0 %	4	1,3 %
Bordetella pertussis (ptxP)	3	0,3 %	1	0,3 %	0	0 %	2	0,7 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Chlamydia pneumoniae	3	0,3 %	1	0,3 %	0	0 %	2	0,7 %
Mycoplasma pneumoniae	21	2,3 %	2	0,6 %	7	2,5 %	12	4,0 %

Таблица 6. Резюме ожидаемых значений (при определении с использованием FilmArray RP2plus) в зависимости от центра сбора образца для проспективной клинической оценки FilmArray RP2plus (Категория II, архивные проспективные образцы) (январь 2016 г. – март 2016 г.)

	Всего (n = 694)		**Центр 1 (n = 250) Salt Lake City, UT**		**Центр 2 (n = 243) Chicago, IL**		**Центр 3 (n = 201) Columbus, OH**	
	Число	**Ожидаемое значение (%)**	**Число**	**Ожидаемое значение (%)**	**Число**	**Ожидаемое значение (%)**	**Число**	**Ожидаемое значение (%)**
Вирусы								
Аденовирус	52	7,5 %	18	7,2 %	20	8,2 %	14	7,0 %
CoV- 229E	7	1,0 %	2	0,8 %	3	1,2 %	2	1,0 %
CoV-HKU1	54	7,8 %	28	11,2 %	16	6,6 %	10	5,0 %
CoV-NL63	49	7,1 %	24	9,6 %	17	7,0 %	8	4,0 %
CoV-OC43	26	3,7 %	8	3,2 %	10	4,1 %	8	4,0 %
чМПВ	76	11,0 %	26	10,4 %	25	10,3 %	25	12,4 %
HRV/EV	124	17,9 %	43	17,2 %	44	18,1 %	37	18,4 %
Грипп A	75	10,8 %	9	3,6 %	27	11,1 %	38	18,9 %
Грипп A H1	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Грипп A 2009-H1	74	10,7 %	9	3,6 %	27	11,1 %	38	18,9 %
Грипп A H3	1	0,1 %	0	0 %	0	0 %	1	0,5 %
Грипп B	16	2,3 %	3	1,2 %	7	2,9 %	6	3,0 %
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Вирус парагриппа 1	5	0,7 %	2	0,8 %	2	0,8 %	1	0,5 %
Вирус парагриппа 2	0	0 %	0	0	0	0 %	0	0 %
Вирус парагриппа 3	4	0,6 %	2	0,8 %	0	0 %	2	1,0 %
Вирус парагриппа 4	8	1,2 %	4	1,6 %	2	0,8 %	2	1,0 %
RSV	149	21,5 %	59	23,6 %	51	21,0 %	39	19,4 %
Бактерии								
Bordetella parapertussis (IS1001)	2	0,3 %	1	0,4 %	1	0,4 %	0	0 %
Bordetella pertussis (ptxP)	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Chlamydia pneumoniae	3	0,4 %	0	0 %	2	0,8 %	1	0,5 %
Mycoplasma pneumoniae	7	1,0 %	3	1,2 %	4	1,6 %	0	0 %

Краткое описание ожидаемых значений (при определении с использованием FilmArray RP2*plus*) по возрастным группам для проспективной клинической оценки FilmArray

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

RP2*plus* (проспективная образцы категории I и II вместе) (январь – март и сентябрь – ноябрь 2016) представлено в таблице 7.

Таблица 7. Резюме ожидаемых значений (при определении с использованием FilmArray RP2*plus*) по возрастным группам для проспективной клинической оценки FilmArray RP2*plus* (проспективные образцы категории I и II) (январь – март и сентябрь – ноябрь 2016 г.)

Результат FilmArray	Всего (N = 1612)		≤5 лет (N = 885)		6 – 21 лет (N = 331)		22 – 49 лет (N = 128)		50+ лет (N = 268)	
Вирусы										
Аденовирус	118	7,3 %	96	10,8 %	18	5,4 %	2	1,6 %	2	0,7 %
Коронавирус 229E	16	1,0 %	3	0,3 %	7	2,1 %	1	0,8 %	5	1,9 %
Коронавирус HKU1	55	3,4 %	37	4,2 %	9	2,7 %	2	1,6 %	7	2,6 %
Коронавирус NL63	50	3,1 %	41	4,6 %	6	1,8 %	2	1,6 %	1	0,4 %
Коронавирус OC43	38	2,4 %	28	3,2 %	7	2,1 %	0	0 %	3	1,1 %
Человеческий метапневмовирус	81	5,0 %	60	6,8 %	12	3,6 %	3	2,3 %	6	2,2 %
Человеческий риновирус/энтеровирус	502	31,1 %	379	42,8 %	88	26,6 %	16	12,5 %	19	7,1 %
Грипп A	78	4,8 %	29	3,3 %	20	6,0 %	13	10,2 %	16	6,0 %
Грипп A H1	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Грипп A H1-2009	74	4,6 %	26	2,9 %	19	5,7 %	13	10,2 %	16	6,0 %
Грипп A H3	4	0,2 %	3	0,3 %	1	0,3 %	0	0 %	0	0 %
Грипп B	16	1,0 %	7	0,8 %	7	2,1 %	1	0,8 %	1	0,4 %
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Вирус парагриппа 1	10	0,6 %	9	1,0 %	0	0 %	1	0,8 %	0	0 %
Вирус парагриппа 2	54	3,3 %	39	4,4 %	10	3,0 %	1	0,8 %	4	1,5 %
Вирус парагриппа 3	53	3,3 %	44	5,0 %	6	1,8 %	2	1,6 %	1	0,4 %
Вирус парагриппа 4	16	1,0 %	13	1,5 %	1	0,3 %	0	0 %	2	0,7 %
Бактерии										
Bordetella parapertussis (IS1001)	6	0,4 %	4	0,5 %	2	0,6 %	0	0 %	0	0 %
Bordetella pertussis (ptxP)	3	0,2 %	0	0 %	3	0,9 %	0	0 %	0	0 %
Chlamydia pneumoniae	6	0,4 %	1	0,1 %	4	1,2 %	1	0,8 %	0	0 %
Mycoplasma pneumoniae	28	1,7 %	10	1,1 %	14	4,2 %	3	2,3 %	1	0,4 %

Кроме того, наиболее частые множественные обнаружения (при определении с использованием FilmArray RP2*plus*) во время проведения проспективной клинической оценки FilmArray RP2*plus* (проспективные образцы категории I и II вместе) (январь – март и сентябрь – ноябрь 2016 г.), стратифицированные по возрастным группам, представлены в следующей таблице. В целом, система FilmArray RP2*plus* обнаруживала, по крайней мере, один микроорганизм в, в общей сложности, 1020 образцах (частота положительных результатов 63,3 %; 1020/1612). Два и более микроорганизма были обнаружены при использовани FilmArray RP2*plus* в 24,0 % положительных образцов (245/1020; 15,2 % всех исследованных образцов, 245/1612).

Таблица 8. Резюме ожидаемых значений (множественные обнаружения с ≥ 5 случаями при определении с использованием FilmArray RP2plus) по возрастным группам для проспективной клинической оценки (январь – март и сентябрь – ноябрь 2016 г.

Результат FilmArray	Всего (N = 1612)	≤5 лет (N = 885)	6 – 21 лет (N = 331)	22 – 49 лет (N = 128)	50+ лет (N = 268)
Аденовирус + HRV/EV	30 (1,9 %)	27 (3,1 %)	3 (0,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
HRV/EV + RSV	22 (1,4 %)	22 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

CoV-HKU1 + RSV	13 (0,8 %)	12 (1,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,4 %)
CoV-NL63 + RSV	13 (0,8 %)	12 (1,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,4 %)
HRV/EV + PIV2	11 (0,7 %)	9 (1,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	1 (0,4 %)
HRV/EV + PIV3	11 (0,7 %)	10 (1,1 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Множественные обнаружения комбинаций	**Всего (N = 1612)**	**≤5 лет (N = 885)**	**6 – 21 лет (N = 331)**	**22 – 49 лет (N = 128)**	**50+ лет (N = 268)**
Аденовирус + RSV	10 (0,6 %)	8 (0,9 %)	2 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Аденовирус + HRV/EV + RSV	9 (0,6 %)	9 (1,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
CoV-NL63 + HRV/EV	8 (0,5 %)	7 (0,8 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
CoV-HKU1 + HRV/EV	5 (0,3 %)	3 (0,3 %)	2 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
CoV-OC43 + HRV/EV	5 (0,3 %)	5 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
чМПВ + HRV/EV	5 (0,3 %)	5 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность FilmArray RP2*plus* была установлена во время многоцентрового исследования, проведенного в трех географически отличающихся исследовательских центрах США в рамках временных периодов сезонов заболеваемости респираторными заболеваниями 2015-2016 г.г. и 2016-2017 г.г. Всего 1635 остаточных образцов МНГ в транспортной среде для вирусов (VTM) были получены для проспективного клинического исследования. В рамках периода с января по март 2016 г. образцы проспективно собирали у всех посетителей, которые соответствовали критериям пригодности для исследования, и сразу же замораживали (N = 695 образцов) для более позднего тестирования в качестве проспективных архивных/замороженных образцов (категория II). В рамках периода с сентября по ноябрь 2016 г. образцы проспективно собирали у всех посетителей, которые соответствовали критериям пригодности для исследования, и тестировали свежими (N = 940 образцов) в качестве проспективных свежих обарзцов (категория I). Образцы категории II распределяли в исследовательские центры, начиная с сентября 2016 г. Исследовательские центры также начинали проводить тестирование в это время. В каждом центре образцы категории II отттаивали, и проводились тесты в соответствии с процедурами исследования, насколько позволяло время на проятжении оставшейся продолжительности клинического исследования. Всего 23 проспективных образца (образцы категории I и II) были исключены из заключительного анализа данных по эффективности в связи с несоответствием протоколу исследования. Наиболее частыми причинами для исключения образца были то, что достоверный внешний контроль не был проведен в день проведения теста, что тестирование образцов было проведено за рамками 3-дневного интервала хранения в холодильнике или что было установлено, что образец не соответствует критериям включения после того, как образец был включен. Окончательный набор данных состоял из 1612 проспективных образцоы. В таблице 9 приведено краткое описание демографической информации для 1612 образцов, включенных в проспективное исследование.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 9. Резюме демографических характеристик для проспективной клинической оценки FilmArray RP2*plus*

		Всего	Центр 1	Центр 2	Центр 3
Пол	Мужской	867 (54 %)	331 (57 %)	271 (51 %)	265 (53 %)
	Женский	745 (46 %)	250 (43 %)	256 (49 %)	239 (47 %)
Возраст	≤ 5 лет	885 (55 %)	379 (65 %)	170 (32 %)	336 (67 %)
	6 - 21 лет	331 (21 %)	132 (23 %)	89 (17 %)	110 (22 %)
	22 - 49 лет	128 (8 %)	27 (5 %)	79 (15 %)	22 (4 %)
	50+ лет	268 (17 %)	43 (7 %)	189 (36 %)	36 (7 %)
Статус	Амбулаторные	329 (20 %)	77 (13 %)	66 (13 %)	186 (37 %)
	Госпитализированные	640 (40 %)	229 (39 %)	197 (37 %)	214 (42 %)
	Экстренные	643 (40 %)	275 (47 %)	264 (50 %)	104 (21 %)
Всего		**1612**	**581**	**527**	**504**

Эффективность FilmArray RP2*plus* оценивалась путем сравнения результатов теста с использованием FilmArray RP2*plus* с результатами проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов (основной метод сравнения), а также с результатами двух аналитически валидированных анализов ПЦР, за которыми следовало двунаправленное секвенирование на *B. parapertussis* (этот аналит не обнаруживается при использовании проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов). Анализы сравнения для *B. parapertussis* были предназначены для того, чтобы амплифицировать другую последовательность, оличную от той, которая амлифицирована при использовании FilmArray RP2*plus*. Любой образец, который имел данные двунаправленного секвенирования, соответствующие критериям приемлемости для качества, который совпадал с микроорганизм-специфическими последовательностями, занесенными в базу данных NCBI GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov) с приемлемыми E-значениями, считался «положительным». Любой образец, для которого при тестировании был получен отрицательный результат при применении обоих анализов сравнения, рассматривался как «отрицательный».

Процентное совпадение положительных результатов (PPA) для каждого аналит рассчитывался как 100 % x (TP / (TP + FN)). Истинно положительный (TP) результат означает, что и FilmArray RP2*plus,* и метод сравнения дали положительный результат для этого конкретного аналита, а ложноотрицательный (FN) результат означает, что результат FilmArray RP2*plus* был отрицательным, тогда как результат метода сравнения был положительным. Отрицательные Percent Agreement (NPA) был calculated as 100% x (TN / (TN + FP)). Истинно отрицательный (TN) результат означает, что и FilmArray RP2*plus,* и метода сравнения дали отрицательные результаты, а ложноположительный (FP) результат означает, что результат FilmArray RP2 *plus* был положительным, а результат метода сравнения был отрицательным. Рассчитывался точный биномиальный двусторонний 95 %-ный доверительный интервал. Образцы, для которых были получены ложноположительные и/или ложноотрицательные результаты (т.е., противоречивые результаты) при сравнении результатов FilmArray RP2*plus* с результатами метода сравнения, подлежали дальнейшим исследованиям. Исследование несоответствий, в основном, проводили с использованием независимых молекулярных методов с праймерами, которые отличались от таковых для FilmArray RP2*plus,* и/или путем повторного теста методом сравнения. Результаты обобщены в Таблице 10.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10. Резюме проспективной клинической эффективности FilmArray RP2*plus*

Анализируемый микроорганизм вещество		Процентное совпадение положительных результатов			Процентное совпадение отрицательных результатов		
		TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
Вирусы							
Аденовирус[a]	Свежий	36/38	94,7	82,7-98,5	850/880	96,6	95,2-97,6
	Замороженный	34/36	94,4	81,9-98,5	640/658	97,3	95,7-98,3
	Всего	***70/74***	***94,6***	***86,9-97,9***	***1490/1538***	***96,9***	***95,9-97,6***
CoV-229E[b]	Свежий	5/5	100	56,6-100	909/913	96,6	95,2-97,6
	Замороженный	6/7	85,7	48,7-97,4	686/687	99,9	99,2-100
	Всего	***11/12***	***91,7***	***64,6-98,5***	***1595/1600***	***99,7***	***99,3-99,9***
CoV-HKU1[c]	Свежий	1,1	100	-	917/917	100	99,6-100
	Замороженный	42/42	100	91,6-100	640/652	98,2	96,8-98,9
	Всего	43/43	100	91,8-100	1557/1569	99,2	98,7-99,6
CoV-NL63[d]	Свежий	0/0	-	-	917/918	99,9	99,4-100
	Замороженный	40/40	100	91,2-100	645/654	98,6	97,4-99,3
	Всего	40/40	100	91,2-100	1562/1572	99,4	98,8-99,7
CoV-OC43[e]	Свежий	11/13	84,6	57,8-95,7	904/905	99,9	99,4-100
	Замороженный	22/28	78,6	60,5-89,8	662/666	99,4	98,5-99,8
	Всего	33/41	80,5	66,0-89,8	1566/1571	99,7	99,3-99,9
чМПВ[f]	Свежий	5/5	100	56,6-100	913/913	100	99,6-100
	Замороженный	68/70	97,1	90,2-99,2	616/624	98,7	97,5-99,3
	Всего	73/75	97,3	90,8-99,3	1529/1537	99,5	99,0-99,7
HRV/EV[g]	Свежий	320/328	97,6	95,3-98,8	532/590	90,2	87,5-92,3
	Замороженный	105/108	97,2	92,1-99,1	567/586	96,8	95,0-97,9
	Всего	425/436	97,5	95,5-98,6	1099/1176	93,5	91,9-94,7
Грипп A[h]	Свежий	3/3	100	43,9-100	915/915	100	99,6-100
	Замороженный	75/75	100	95,1-100	616/616	100	99,4-100
	Всего	78/78	100	95,3-100	1531/1531	100	99,7-100
Грипп A H1	Свежий	0/0	-	-	918/918	100	99,6-100
	Замороженный	0/0	-	-	691/691	100	99,4-100
	Всего	0/0	-	-	1609/1609	100	99,8-100
Грипп A H1-2009	Свежий	0/0	-	-	918/918	100	99,6-100
	Замороженный	74/74	100	95,1-100	617/617	100	99,4-100
	Всего	74/74	100	95,1-100	1535/1535	100	99,8-100
Грипп A H3	Свежий	3/3	100	43,9-100	915/915	100	99,6-100
	Замороженный	1/1	100	-	690/690	100	99,4-100
	Всего	4/4	100	51,0-100	1605/1605	100	99,8-100
Грипп B[i]	Свежий	0/0	-	-	918/918	100	99,6-100
	Замороженный	14/1	100	78,5-100	678/680	99,7	98,9-99,9
	Всего	14/14	100	78,5-100	1596/1598	99,9	99,5-100
MERS-CoV	Свежий	0/0	-	-	918/918	100	99,6-100
	Замороженный	0/0	-	-	691/691	100	99,4-100
	Всего	0/0	-	-	1609/1609	100	99,8-100
PIV1[j]	Свежий	5/5	100	56,6-100	913/913	100	99,6-100
	Замороженный	4/4	100	51,0-100	689/690	99,9	99,2-100
	Всего	9/9	100	70,1-100	1602/1603	99,9	99,6-100
PIV2[k]	Свежий	46/47	97,9	88,9-99,6	863/871	99,1	98,2-99,5
	Замороженный	0/0	-	-	694/694	100	99,4-100
	Всего	46/47	97,9	88,9-99,6	1557/1565	99,5	99,0-99,7
PIV3[l]	Свежий	40/42	95,2	84,2-98,7	867/876	99,0	98,1-99,5
	Замороженный	3/3	100	43,9-100	690/691	99,9	99,2-100
	Всего	43/45	95,6	85,2-98,8	1557/1567	99,4	98,8-99,7
PIV4[m]	Свежий	6/6	100	61,0-100	910/912	99,8	99,2-99,9
	Замороженный	3/3	100	43,9-100	686/691	99,3	98,3-99,7

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Всего	9/9	100	70,1-100	1596/1603	99,6	99,1-99,8
RSV[n]	Свежий	44/45	97,8	88,4-99,6	867/873	99,3	98,5-99,7
	Замороженный	131/131	100	97,2-100	545/563	96,8	95,0-98,0
	Всего	175/176	99,4	96,9-99,9	1412/1436	98,3	97,5-98,9
Бактерии							
***B. parapertussis* (IS*1001*)[o]**	Свежий	4/5	80,0	37,6-96,4	913/913	100	99,6-100
	Замороженный	2/2	100	34,2-100	692/692	100	99,4-100
	Всего	6/7	85,7	48,7-97,4	1605/1605	100	99,8-100
***B. pertussis* (ptxP)[p]**	Свежий	2/2	100	34,2-100	915/916	99,9	99,4-100
	Замороженный	0/1	0,0	-	693/693	100	99,4-100
	Всего	2/3	66,7	20,8-93,9	1608/1609	99,9	99,6-100
***C. pneumoniae*[q]**	Свежий	2/2	100	34,2-100	915/916	99,9	99,4-100
	Замороженный	3/3	100	43,9-100	691/691	100	99,4-100
	Всего	5/5	100	56,6-100	1606/1607	99,9	99,6-100
***M. pneumoniae*[r]**	Свежий	17/17	100	81,6-100	897/901	99,6	98,9-99,8
	Замороженный	6/7	85,7	48,7-97,4	686/687	99,9	99,2-100
	Всего	23/24	95,8	79,8-99,3	1583/1588	99,7	99,3-99,9

[a] Аденовирус обнаруживался в 3/4 FN образцов с использованием независимого молекулярного метода. Аденовирус обнаруживался в 38/48 FP образцов с использованием независимого молекулярного метода; еще для двух FP образцов было указано, что они были собраны от лиц наличием в анамнезе острой аденовирусной инфекции.

[b] Единственный FN образец был отрицательным в отношении CoV-229E, если тест проводили с использованием независимого молекулярного метода. Все пять FP образцов были отрицательными в отноешнии CoV-229E, если тест проводили с использованием независимого молекулярного метода.

[c] CoV-HKU1 обнаруживался в 3/12 FP образцах при повторного проведении теста с использованием метода сравнения.

[d] CoV-NL63 обнаруживался в 3/10 FP образцах во время исследования несоответствий; два были обнаружены с использованием независимого молекулярного метода, а один был обнаружен при проведении повторного теста с использованием метода сравнения.

[e] Из восьми FN образцов шесть были TP в отношении CoV-HKU1. Было подтверждено, что они были обусловлены известной перекрестной реактивностью с CoV-HKU1 с использованием метода сравнения; все шесть образцов были отрицательными в отношении CoV-OC43, если анализ проводился с использованием двух независимых ПЦР-анализов; остальные два FN образца были отрицательными в отношении CoV-OC43, если анализ проводился с использованием независимого молекулярного метода. CoV-OC43 обнаруживался in 2/5 FP образцы upon быметод сравнения повторном тестировании.

[f] Оба FN образца были отрицательными в отношении чМПВ, если анализ проводился с использованием независимого молекулярного метода. чМПВ обнаруживался в 6/8 FP образцов во время исследования несоответствий; один обнаруживался с использованием независимого молекулярного метода, а пять были обнаружены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.

[g] HRV/EV обнаруживался в 5/11 FN образцов во время исследования несоответствий; один обнаруживался с использованием независимого молекулярного метода, в четыре были обнаружены при повторном тестировании с использованием FilmArray RP2*plus*. HRV/EV обнаруживался в 33/77 FP образцов во время исследования несоответствий; четыре были обнаружены с использованием независимого молекулярного метода, а 29 были обнаружены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.

[h] Три образца были исключены из анализа гриппа A: один с результатом метода сравнения для гриппа A (без обнаружения подтипа) и два обнаружения гриппа A с использованием FilmArray RP2*plus* (сомнительный результат).

[i] Грипп B был обнаружен в обоих FP образцах во время исследования несоответствий; один обнаружен с использованием независимого молекулярного метода, а еще один обнаружен при повторном тестировании с использованием метода сравнения.

[j] Один FP образец оказался отрицательным в отношении PIV1, когда тест проводился с использованием независимого молекулярного метода.

[k] Один FN образец оказался отрицательным в отношении PIV2, когда тест проводился с использованием независимого молекулярного метода. PIV2 обнаружен в 5/8 FP образцов во время исследования несоответствий; один обнаружен с использованием независимого молекулярного метода, а четыре были обнаружены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[l] PIV3 обнаруживался в обоих FN образцах во время исследования несоответствий; один обнаруживался с использованием независимого молекулярного метода, а один обнаруживался при повторном тестировании с использованием FilmArray RP2*plus*. PIV3 обнаруживался в 4/10 FP образцах во время исследования несоответствий; два были обнаружены с использованием независимого молекулярного метода, а два были обнаружены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.
[m] PIV4 обнаруживался в 1/7 FP образцов с использованием независимого молекулярного метода.
[n] Один FN образец был отрицательные в отношении RSV, если тест проводился с использованием независимого молекулярного метода. RSV обнаруживался в 8/24 FP образцов во время исследования несоответствий; три были обнаружены с использованием независимого молекулярного метода, а пять были обнаружены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.
[o] *B. parapertussis* обнаруживалась в одном FN образец при повторном тестировании с использованием FilmArray RP2*plus*.
[p] *B. pertussis* обнаруживалась в обоих FN и FP образцах с использованием независимого молекулярного метода.
[q] *C. pneumoniae* обнаруживался в одном образце FP с использованием независимого молекулярного метода.
[r] *M. pneumoniae* обнаруживалась в одном FN образце при повторном тестировании с использованием FilmArray RP2plus. *M. pneumoniae* обнаруживалась во всех пяти FP образцах во время исследования несоответствий; три были обнаружены с использованием независимого молекулярного метода, а два были обнаружены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.

При использовании FilmArray RP2*plus* сообщалось, в общей сложности, о 245 образцов с обнаружением множественных распознаваемых микроорганизмов (15,2 % всех образцов, 245/1612; и 24,0 % образцов с положительным результатом, 245/1020; Таблица 11). Большинство множественных обнаружений (190/245; 77,6 %) содержали два микроорганизма, тогда как 20,0 % (49/245) содержали три микроорганизма, 1,6 % (4/245) содержали четыре микроорганизма, 0,4 % (1/245) содержали пять микроорганизмов, а 0,4 % (1/245) содержали шесть микроорганизмов. Из 245 образцов с множественными обнаружениями 124 образца (50,6 %; 124/245) имели результаты, согласующиеся с результатами методов сравнения. Сто двадцать один (121) образец (49,4 %; 121/245) содержал один или более микроорганизмов, которые не были обнаружены методами сравнения (т.е. ложноположительный результаты).

Три микроорганизма, которые были наиболее часто встречались при множественных обнаружениях, были также тремя наиболее распространенными микроорганизмами в исследовании в целом (а именно HRV/EV, RSV и аденовирус). Наиболее распространенные множественные обнаружения (≥5 случаев) показаны в Таблица 12.

Таблица 11. Распространенность аналитов при множественных обнаружениях при использовании FilmArray RP2*plus*

Анализируемый микроорганизм (аналит)	Распространенность при множественных обнаружениях (N=245)	
Вирусы		
Аденовирус	85	34,7 %
CoV-229E	6	2,4 %
CoV-HKU1	41	16.7%
CoV-NL63	31	12.7%
CoV-OC43	19	7.8%
чМПВ	33	13.5%
HRV/EV	150	61.2%
ГриппА H1	0	0%
ГриппА H1-2009	9	3.7%
ГриппА H3	2	0,8 %
ГриппВ	6	2,4 %
MERS-CoV	0	0 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

PIV1	5	2,0 %
PIV2	15	6,1 %
PIV3	21	8,6 %
PIV4	12	4,9 %
RSV	105	42,9 %
Бактерии		
Bordetella parapertussis (IS1001)	6	2,4 %
Bordetella pertussis (ptxP)	0	0 %
Chlamydia pneumoniae	1	0,4 %
Mycoplasma pneumoniae	7	2,9 %

Наиболее часто встречающимся при множественных обнаружениях был аденовирус с HRV/EV (1,9 % всех образцов; 30/1612), затем следовали HRV/EV и RSV (1,4 % всех образцов; 22/1612); как было отмечено ранее, это также были наиболее распространенные микроорганизмы, обнаруживаемые в исследовании.

Таблица 12. Комбинации при множественных обнаружениях (≥5 случаев) при определении с использованием FilmArray RP2*plus*

Отдельные комбинации при множественных обнаружениях			**Общее число множественных обнаружений**	**Число образцов с ложноположительными обнаружениями**	**Ложноположительный(-е) аналит(-ы)[a]**
Аналит 1	**Аналит 2**	**Аналит 3**			
Аденовирус	HRV/EV		30	15	Аденовирус (15), HRV/EV (1)
HRV/EV	RSV		22	7	HRV/EV (3), RSV (4)
CoV-HKU1	RSV		13	7	CoV-HKU1 (4), RSV (3)
CoV-NL63	RSV		13	3	CoV-NL63 (2), RSV (1)
HRV/EV	PIV2		11	7	HRV/EV (6), PIV2 (2)
HRV/EV	PIV3		11	6	HRV/EV (3), PIV3 (4)
Аденовирус	RSV		10	5	Аденовирус (4), RSV (1)
Аденовирус	HRV/EV	RSV	9	5	Аденовирус (2), HRV/EV (3), RSV (1)
CoV-NL63	HRV/EV		8	2	CoV-NL63 (2)
CoV-HKU1	HRV/EV		5	2	CoV-HKU1 (1), HRV/EV (1)
CoV-OC43	HRV/EV		5	3	HRV/EV (3)
чМПВ	HRV/EV		5	1	HRV/EV (3)

[a] Из 67 противоречивых аналитов (из 293 аналитов в общей сложности), 32 (47,8 %) присутствовали в образце, что наблюдались во время исследования несоответствий; 22/67 (32,8 %) были обнаружены с использованием независимого молекулярного метода, а 13/67 (19,4 %) были определены при повторном тестировании с использованием метода сравнения.

Общая частота успеха для первичных тестов образцов в проспективном исследовании составляла 99,3 % (1611/1623); 12 тестов оказаличь неудачными (в одном случае в связи с неполным тестом, в одном - в связи с ошибкой инструмента, а в десяти - в связи с нарушениями контроля). Два теста (2/1623; 0,1 %) не были завершены при первоначальном проведении, что привело к частоте успеха инструмента 99,9 % (1621/1623) для первоначальных тестов образцов. Было возможно провести повторное тестирование обоих образцов, и были получены достоверные результаты после однократного повторения теста. В десяти тестах (10/1621; 0,6 %) не были получены

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

достоверные контроли пакета, что привело к частоте успеха пакета 99,4 % (1611/1621) для завершенных проведений тестов при первоначальном тестировании образцов. Было возможно провести повторное тестирование девяти из 10 образцов с недостоверным результатом, и были получены достоверные результаты после однократного повторения теста; для одного образца было невозможно провести повторное тестирование в связи с недостаточным объемом образца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тестирование предварительно отобранных архивных образцов

Некоторые из аналитов при использовании FilmArray RP2*plus* имели низкую распространенность и не встречались в большом количестве в ходе проспективного исследования для того, чтобы надлежащим образом продемонстрировать эффективность системы. Чтобы дополнить результаты проспективного клинического исследования, в BioFire была проведена оценка предварительно отобранных архивных ретроспективных образцов. Эти образцы были архивными образцами МНГ в VTM, которые были отобраны, так как ранее они имели положительный результат теста для одного из следующих анализируемых микроорганизмов: коронавирус 229E, грипп A H1, грипп A H3, грипп B, вирус парагриппа 1, вирус парагриппа 4, *Bordetella parapertussis*, *B. pertussis* и *Chlamydia pneumoniae*. Также ожидалось, что вирус парагриппа 2, вирус парагриппа 3 и *Mycoplasma pneumoniae* будут иметь низкую распространенность на основании данных BioFire, собранных за период 2015-2016 г.г. в сезон заболеваемости респираторными заболеваниями, следовательно, архивное тестирование также проводилось и для этих аналитов и было включено в данные исследования (хотя, в конечном итоге, они наблюдались в больших количествах в ходе проспективного клинического исследования).

ПРИМЕЧАНИЕ: Тестирование архивных образцов MERS-CoV представлено отдельно. См. таблица 15 для ознакомления с результатами архивных образцов MERS-CoV.

В общей сложности, 217 предварительно отобранных архивных ретроспективных клинических образцов были изначально получены для тестирования в этом ретроспективном исследовании. Перед тестированием с использованием FilmArray RP2*plus* состав/целостность образцов сначала подтверждалась подтверждающими молекулярными методами (ПЦР, за которой следовало проведение двунаправленного секвенирования для *B. parapertussis* или проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов.

Образцы были разделены на две группы для тестирования в зависимости от применяемого метода подтверждающего тестирования: все образцы, содержащие аналиты при использовании проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов, тестировали в Группе 1, а образцы, содержащие *B. parapertussis*, тестировали в Группе 2. Отрицательные образцы МНГ также были включены в каждую группу для тестирования.

Метод сравнения с использованием проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов использовался только для 197 из 217 предварительно отобранных архивных ретроспективных клинических образцов (Группа 1). Один из 197 образцов был исключен из анализа эффективности из-за неправильного проведения теста FilmArray RP2*plus* и недостаточного объема для повторного тестирования. Кроме того, два из 197 образцов были также исключены из анализа эффективности, так как достоверный подтверждающий результат с использованием метода сравнения с проверенной FDA мультиплексной панелью респираторных патогенов не был получен, и не было достаточного обхема образца для повторного тестирования: один тест с использованием метода сравнения был неполным, а в случае проведения теста еще одним методом сравнения было нарушение контроля. Достоверные результаты с использованием метода сравнения и FilmArray RP2*plus* были получены для 194 из этих 197 архивных образцов (Группа 1).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Анализы сравнения методом ПЦР на *B. parapertussis*, за которой следовало двунаправленное секвенирование, были проведены только на 20 из 217 предварительно отобранных архивных ретроспективных клинических образцах (Группа 2). Анализ с применением проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов не проводился на образцах Группы 2. Достоверные результаты с использованием метода сравнения и FilmArray RP2*plus* были получены для 20 из этих 20 архивных образцов.

Резюме доступной информации о демографических характеристиках для этих 214 пригодных архивных образцов приведено в Таблица 13.

Таблица 13. Резюме доступных демографических данных для всех пригодных архивных образов

Все образцы		**214**
Пол	Женский (%)	75 (35%)
	Мужской (%)	81 (38 %)
	Нет данных	58 (27 %)
Возрастной диапазон	≤ 5 лет	78 (36 %)
	6 - 21 лет	46 (21 %)
	22 - 49 лет	13 (6 %)
	50+ лет	19 (9 %)
	Нет данных	58 (27 %)

Все архивные образцы с положительными результатами группы 1 и группы 2 (как это было определено в первичной лаборатории), которые не были подтверждены соответствующим методом сравнения в дальнейшем были исключены из расчета эффективности для каждого из соответствующих анализируемых микроорганизмов.

Данные по эффективности тестирования ретроспективных образцов FilmArray RP2*plus* в сопоставлении с методами сравнения приведены в Таблице 14 для каждого анализируемого микроорганизма.

Таблица 14. Резюме данных по эффективности FilmArray RP2*plus* для архивных образцов

Аналит	**Процентное совпадение положительных результатов**			**Процентное совпадение отрицательных результатов**		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
Вирусы						
Аденовирус	0/0	0	N/A	189/194	97,4	94,1-98,9
CoV- 229E [a]	15/15	100	79,6-100	175/175	100	97,9-100
CoV-HKU1	0/0	0	N/A	194/194	100	98,1-100
CoV-NL63	2/2	100	34,2-100	192/192	100	98,0-100
CoV-OC43 100	0/0	0	N/A	194/194	100	98,1-100
чМПВ	1/1	100	20,7-100	192/193	99,5	97,1-99,9
HRV/EV	18/19	94,7	75,4-99,1	168/175	96,0	92,0-98,0
Грипп A	22/22	100	85,1-100	172/172	100	97,8-100
Грипп A H1	3/3	100	43,9-100	191/191	100	98,0-100
Грипп A 2009-H1	1/1	100	20,7-100	193/193	100	98,0-100
Грипп A H3	18/18	100	82,4-100	176/176	100	97,9-100
Грипп B [b]	16/16	100	80,6-100	177/177	100	97,9-100
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-	0/0	0	N/A	177/177	100	97,9-100

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

CoV)						
Вирус парагриппа 1	16/16	100	80,6-100	178/178	100	97,9-100
Вирус парагриппа 2[c]	16/16	100	80,6-100	177/177	100	97,9-100
Вирус парагриппа 3	17/17	100	81,6-100	175/177	98,9	96,0-99,7
Вирус парагриппа 4	17/17	100	81,6-100	174/177	98,3	95,1-99,4
RSV	2/2	100	34,2-100	191/192	99,5	97,1-99,9
Бактерии						
Bordetella parapertussis (IS1001)[d]	16/16	100	80.6-100	4/4	100	51.0-100
Bordetella pertussis (ptxP)[b]	25/26	96,2	81,1-99,3	160/162	98,8	95,6-99,7
Chlamydia pneumoniae[f]	17/17	100	81,6-100	176/176	100	97,9-100
Mycoplasma pneumoniae[g]	16/16	100	80,6-100	171/173	98,8	95,9-99,7

[a] Четыре из 19 положительных, по мнению первичной лаборатории, архивных образцов CoV-229Ене были подтверждены при использовании метода сравнения и, следовательно, были исключены из расчета эффективности для CoV-229E.

[b] Один из 17 положительных, по мнению первичной лаборатории, архивных образцов гриппа B не были подтвержден при использовании метода сравнения и, следовательно, был исключен из расчета эффективности для гриппа B.

[c] Один из 17 положительных, по мнению первичной лаборатории, архивных образцов вируса парагриппа 2 не был подтвержден при использовании метода сравнения и, следовательно, был исключен из расчета эффективности для вируса парагриппа 2 .

[d] Анализы сравнения методом ПЦР на *B. parapertussis*, за которым следовало секвенирование, были проведены только на 20 архивных образцах (Группа 2). Метод сравнения для других анализируемых микроорганизмов не проводился на этих 20 образцах.

[e] Шесть из 31 положительного, по мнению первичной лаборатории, архивного образца *B. pertussis* не были подтверждены при использовании метода сравнения и, следовательно, были исключен из расчета эффективности для *B. pertussis*.

[f] Один из 17 положительных, по мнению первичной лаборатории, архивных образцов *C. pneumoniae* не был подтвержден при использовании метода сравнения и, следовательно, был исключен из расчета эффективности для *C. pneumoniae*.

[g] Пять из 21 положительного, по мнению первичной лаборатории, архивного образца *M. pneumoniae* не были подтверждены при использовании метода сравнения и, следовательно, были исключен из расчета эффективности для *M. pneumoniae*.

Архивные образцы МНГ из трех подтвержденных случаев инфекции MERS-CoV оценивались с использованием FilmArray RP2*plus*. Образцы были изначально идентифицированы как положительные в отношении MERS-CoV с использованием двух анализов rRT-ПЦР с мишенями upE и ORF1A во время вспышки MERS-CoV 2015 в Южной Корее. Процентное совпадение положительных результатов (PPA) для результатов FilmArray RP2*plus* с результатами предыдущих тестов составляло 100 %.

Таблица 15. Краткое описание эффективности FilmArray RP2*plus* для архивных образцов MERS-CoV

Аналит	PPA		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ
MERS-CoV	3/3	100	43,8-100

Тестирование исскуственных образцов

Грипп A H1 и MERS-CoV встречаются настолько редко, что попытов, как проспективного, так и архивного тестирования оказалось недостаточно для того, чтобы продемонстрировать эффективность системы. Чтобы дополнить проспективных и ретроспективные данные, была проведена оценка исскуственных образцов. Исскуственные клинические образцы были приготовлены с использованием остаточных

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

образцов МНГ, которые в ранее проведенных тестах дали отрицательный результат при использовании проверенной FDA мультиплексной панели респираторных патогенов (т.е. с использованием такого же теста, который использовался в качестве метода сравнения при проспективной и ретроспективной клинических оценках) в первичной лабораторнии. В образцы был добавлен грипп A H1 и инактивированный MERS-CoV в клинически значимых уровнях (в диапазоне от 2× – 1000× ПО и 0,2 - 1000× ПО, соответственно), и они были рандомизированы наряду с отрицательными (без добавления) образцами таким образом, что статус аналита для каждого исскуственного образца был неизвестен пользователям, которые проводили тестирование. Результаты тестирования исскуственных образцы с использованием FilmArray RP2*plus* представлены в таблице 16.

Таблица 16. Эффективность FilmArray RP2*plus* при использовании исскуственных образцов

Аналит	**Чувствительность/PPA**			**Специфичность/NPA**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95 % ДИ**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95 % ДИ**
Грипп A H1	**47/48**[a]	**97,9**	**89,1-99,6**	50/50	100	92,9-100
MERS-CoV[b]	**50/50**	**100**	**92,9-100**	50/50	100	92,9-100

[a] В FN образец был добавлен грипп A/Weiss/43; этот штамм обнаруживался при любых других концентрациях. Два образца (в коорые также был добавлен штамм A/Weiss/43) имели сомнительный результат для гриппа A или сомнительный результат для гриппа A H1, и были исключены из расчета эффективности для грипп A H1.

[b] Ресурсы BEI, NIAID, NIH: коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), EMC/2012, инактивированный нагреванием, NR-50171.

Предел обнаружения

Предел обнаружения (ПО) FilmArray RP2*plus* для анализируемых микроорганизмов оценивался посредством тестирования разведений исскуственных образцов, содержащих известные концентрации микроорганизмов. Подтверждение ПО достигалось посредством тестирования 20 повторений на FilmArray 2.0 и 20 повторений на FilmArray Torch. ПО подтверждался, если микроорганизм обнаруживался, по крайней мере, при 19 из 20 исследованных повторений (19/20 = 95 %). Подтвержденный ПО FilmArray RP2*plus* для каждого анализируемого микроорганизма указан в Таблице 17, и ПО является эквивалентным при проведении тестирования на системах FilmArray 2.0 и FilmArray Torch. ПО был определен на основании количественного определения каждой культуры в жизнеспособных единицах, однако, соответствующая приблизительное концентрация ПО, выражаемая числом копий ДНК или РНК/мл, рассчитывалась на основании анализа методом количественной ПЦР для каждого анализируемого микроорганизма.

Таблица 17. Краткое описание предела обнаружения (ПО) FilmArray RP2*plus* для анализируемых микроорганизмов

Анализируемый микроорганизм RP2*plus*	**Изолят**	**Концентрация ПО**	**FilmArray 2.0**	**FilmArray Torch**
Вирусы				
Аденовирус[a]	Вид A, серотип 18 ATCC VR-19	**5,0E+00 $TCID_{50}$/мл** 7,6E+03 копий/мл	**20/20** 100 %	**19/20** 95%
	Вид B, серотип 7A Zeptometrix 0810021CF	**5,0E-02 $TCID_{50}$/мл** 3,9E+01 копий/мл	**20/20** 100%	**20/20** 100 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Вид C, серотип 2 ATCC VR-846	**2,0E+00 $TCID_{50}$/мл** 3,7E+01 копий/мл	**19/20** 95%	**20/20** 100 %
	Вид D, серотип 37 Zeptometrix 0810119CF	**5,0E-02 $TCID_{50}$/мл** 9,0E+00 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
	Вид E, серотип 4a Южная Каролина/2004, UIRF	**1,0E+01 $TCID_{50}$/мл** 3,0E+03 копий/мл	**19/20** 95 %	**19/20** 95 %
	Вид F, серотип 41 Tak, ATCC VR-930	**1,0E+00 $TCID_{50}$/мл** 1,2E+02 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Коронавирус 229E	ATCC VR-740	**4,0E-01 $TCID_{50}$/мл** 6,5E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Коронавирус HKU1[b]	Клинический образец	**2,0E+03 копий РНК/мл**[b]	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Коронавирус NL63	BEI NR-470	**2,5E-01 $TCID_{50}$/мл** 5,4E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Коронавирус OC43	ATCC VR-759	**3,0E+01 $TCID_{50}$/мл** 5,6E+02 копий/мл	**19/20** 95 %	**20/20** 100 %
Человеческий метапневмовирус	16, тип A1 IA10-2003 Zeptometrix 0810161CF	**1,0E+01 $TCID_{50}$/мл** 1,2E+03 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Человеческий риновирус/ энтеровирус [a]	Человеческий риновирус тип 1A Zeptometrix 0810012CFN	**1,0E-01 $TCID_{50}$/мл** 0,2 3,8+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
	Энтеровирус D68 ATCC VR-1823	**3,0E+02 $TCID_{50}$/мл** 2,6E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Грипп A H1	Грипп A H1N1 A/New Caledonia/20/99 Zeptometrix 0810036CF	**1,0E+03 $TCID_{50}$/мл** 1,4E+02 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Грипп A H1-2009	Грипп A H1N1 pdm A/Свиной/NY/03/2009 Zeptometrix 0810249CF	**5,0E-01 $TCID_{50}$/мл** 3,3E+02 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Грипп A H3	Грипп H3N2 A/Port Chalmers/1/73 ATCC VR-810	**1,0E-01 $TCID_{50}$/мл** 2,1E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Грипп B	B/FL/04/06 Zeptometrix 0810255CF	**5,0E+00 $TCID_{50}$/мл** 3,4E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)[c]	EMC/2012 (инактивированный нагреванием) BEI NR-50171[c]	**2,0E+00 $TCID_{50}$/мл** 1,3E+02 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Вирус парагриппа 1	Тип 1 Zeptometrix 0810014CF	**5,0E+00 $TCID_{50}$/мл** 1,0E+03 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Вирус парагриппа 2	Тип 2 Zeptometrix 0810015CF	**5,0E-01 $TCID_{50}$/мл** 3,0E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Вирус парагриппа 3	Тип 3 Zeptometrix 0810016CF	**2,5E+00 $TCID_{50}$/мл** 3,8E+01 копий/мл	**19/20** 95 %	**20/20** 100 %
Вирус парагриппа 4	Тип 4a Zeptometrix 0810060CF	**5,0E+01 $TCID_{50}$/мл** 1,6E+03 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %
Респираторный синцитиальный вирус	Тип A Zeptometrix 0810040ACF	**2,0E-02 $TCID_{50}$/мл** 9,0E+00 копий/мл	**19/20** 95 %	**20/20** 100 %
		Бактерии		
Bordetella parapertussis (IS1001)[d]	A747 Zeptometrix 0801461	**4,1E+01 КОЕ/мл** 6,0E+01 копий IS1001/мл[c]	**20/20** 100 %	**19/20** 95 %
Bordetella pertussis	A639 Zeptometrix	**1,0E+03 КОЕ/мл**	**20/20**	**20/20**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(ptxP)	0801459		100 %	100 %
Chlamydia pneumoniae	TW183 ATCC VR-2282	**1,0E-01 $TCID_{50}$/мл** 6,6E+01 копий/мл	**20/20** 100 %	**19/20** 95 %
Mycoplasma pneumoniae [g]	M129 Zeptometrix 0801579	**1,0E+01 $TCID_{50}$/мл** 4,6E+02 копий/мл	**20/20** 100 %	**20/20** 100 %

[a] Различия в концентрации ПО между видами аденовируса (5,0E-02 – 1,0E+01 $TCID_{50}$/мл) и между человеческим риновирусом и энтеровирусом (1,0E-01 – 3,0E+02 $TCID_{50}$/мл) могут указывать не на фактические различия в ПО или обнаружение разных видов или серотипов, а скорее на вариабельность метода измерения $TCID_{50}$ и/или определения копий/мл с применением разных видоспецифических анализов для этих генетически разнообразных вирусов.

[b] Культивированный изолят коронавируса HKU1 не был доступен для тестирования. Следовательно, ПО для коронавируса HKU1 определяли посредством тестирования разведений клинического образца МНГ, о котором известно, что он содержит вирус. Количество вирусной РНК в образце (в копиях РНК /мл) определялось методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени в сопоставлении со стандартной кривой.

[c] BEI Resources, NIAID, NIH: коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), EMC/2012, инактивируемый нагреванием, NR-50171.

[d] Последовательности IS1001 могут присутствовать в количестве более одной копии на клетку, таким образом, зависимость между КОЕ/мл и числом копий/мл может варьировать от штамма к штамму и от культуры к культуре. ПО устанавливали на основании числа копий IS1001, которое определялось при независимом анализе методом количественной ПЦР в режиме реального времени.

Примечание: концентрации ПО культивированных вирусов и облигатных внутриклеточных бактерий (*C. pneumoniae и M. pneumoniae*) приведены в единицах $TCID_{50}$ (инфекционная доза для 50 % культуры ткани). $TCID_{50}$ представляет собой не непосредственное количество вируса или число клеток, а косвенный показатель концентрации вирусов или бактерий, исходя из их инфицирующей способности и цитотоксичности, и этот показатель, следовательно, значительно варьирует в зависимости от технологии и методики (включая тип клеток, среды и условия выращивания культуры, цитотоксичность вируса и т.д.). Не следует проводить определение относительной чувствительности разных молекулярных анализов для обнаружения вирусов и бактерий на основании значений ПО, измеренных в $TCID_{50}$/мл. Концентрации также предсталвены в оцененном числе копий/мл на основании независимых анализом методом количественной ПЦР (кПЦР). Следует отметить, что на точность анализов методом кПЦР также могут влиять условия проведения анализа и вариабельность последовательностей между штаммами.

Сравнение обнаружения MERS-CoV

Сравнение обнаружения MERS-CoV проводили между FilmArray RP2*plus* и тестом ПЦР в режиме реального времени, соответствующим основным требованиям директив ЕС и зарегистрированным FDA для использования в чрезвычайных ситуациях (EUA), для MERS-CoV.

Исскуственные образцы, содержащие инактивируемый нагреванием MERS-CoV (EMC/2012; BEI NR-50171) в транспортной среде, были приготовлены в 100× ПО для FilmArray RP2*plus* (200 $TCID_{50}$/мл или приблизительно 1,3E+04 копий/мл), а также были приготовлены десятикратные серийные развдеения для тестирования выше, на уровне и ниже ПО. Пять повторений каждого разведения были протестированы обеими системами в соответствии с их специализированными инструкциями по использованию.

Результаты показаны в таблице 18, в том числе результат FilmArray RP2*plus* для MERS-CoV и индивидуальные результаты анализов MERS1 и MERS2 для каждого повторения, а

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

также Cq-значения и результаты для мишени 1 и мишени 2 анализов, оцениваемых посредством сравнения коммерческих анализов методом ПЦР в режиме реального времени.

Таблица 18. FilmArray RP2*plus* в сравнении с тестом ПЦР в режиме реального времени, соответствующим основным требованиям директив ЕС и зарегистрированным FDA для использования в чрезвычайных ситуациях (EUA) для MERS-CoV

Испытуемая концентрация (×ПО RP2*plus*)	Повторение	FilmArray RP2*plus*			MERS-CoV методом ПЦР в режиме реального времени (CE-IVD/EUA)			
		Результат MERS-CoV	MERS1	MERS2	*Cq мишени 1*	*Результат мишени 1*	*Cq мишени 2*	*Результат мишени 2*
2,0E+02 $TCID_{50}$/мл	1	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	27,12	ПОЛ	26,37	ПОЛ
	2	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	27,00	ПОЛ	26,29	ПОЛ
1,3E+04 копий/мл (100×ПО)	3	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	27,29	ПОЛ	26,67	ПОЛ
	4	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	27,85	ПОЛ	27,18	ПОЛ
	5	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	27,25	ПОЛ	26,66	ПОЛ
2,0E+01 $TCID_{50}$/мл	1	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	30,96	ПОЛ	30,45	ПОЛ
	2	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	30,51	ПОЛ	30,07	ПОЛ
1,3E+03 копий/мл (10×ПО)	3	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	30,28	ПОЛ	29,70	ПОЛ
	4	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	30,16	ПОЛ	29,59	ПОЛ
	5	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	30,19	ПОЛ	29,62	ПОЛ
2,0E+00 $TCID_{50}$/мл	1	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	33,69	ПОЛ	33,14	ПОЛ
	2	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	33,21	ПОЛ	32,65	ПОЛ
1,3E+02 копий/мл (1×ПО)	3	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	33,80	ПОЛ	33,48	ПОЛ
	4	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	33,53	ПОЛ	33,03	ПОЛ
	5	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	33,58	ПОЛ	33,01	ПОЛ
2,0E-01 $TCID_{50}$/мл	1	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	37,61	ПОЛ	36,46	ПОЛ
	2	Сомнительный	ОТР	ПОЛ	36,47	ПОЛ	35,81	ПОЛ
1,3E+01 копий/мл (0,1×ПО)	3	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	37,40	ПОЛ	36,85	ПОЛ
	4	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	37,19	ПОЛ	35,34	ПОЛ
	5	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	38,38	ПОЛ	36,09	ПОЛ
2,0E-02 $TCID_{50}$/мл	1	Не обнаружен	ОТР	ОТР	-	ОТР	-	ОТР
	2	Сомнительный	ПОЛ	ОТР	-	ОТР	-	ОТР
1,3E+00 копий/мл (0,01×ПО)	3	Не обнаружен	ОТР	ОТР	-	ОТР	-38,80	ПОЛ
	4	Обнаружен	ПОЛ	ПОЛ	39,12	ПОЛ	38,97	ПОЛ
	5	Сомнительный	ПОЛ	ОТР	-	ОТР	-	ОТР

Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическая реактивность (инклюзивность) оценивалась при сборе 178 изолятов или клинических образцов, которые отражают временное и географическое разнообразие анализируемых с использованием FilmArray RP2*plus* микроорганизмов, включая соответствующие виды, штаммы, серотипы или генотипы. Все тестируемые изоляты обнаруживались при использовании FilmArray RP2*plus* в концентрациях в пределах 10× ПО. Когда это возможно, данные секвенирования *in silico* (с использованием компьютерного моделирования) использовали для составления прогнозов в отношении реактивности анализа для менее частых штаммов или серотипов, которые не тестировались, но могли бы быть обнаружены при помощи FilmArray RP2*plus* (таблица 19 - таблица 30).

Анализы RP2*plus* для гриппа А будут реагировать вариабельно с нечеловеческими вирусами гриппа А и редко встречающимися человеческими вирусами гриппа А, отличными от H1, H1-2009 или H3; обычно получаемые результаты: «сомнительный для гриппа А» или «грипп А (подтипы не обнаружены)».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Примечание: прогнозируют, анализы FilmArray RP2*plus* для гриппа A (подтип) и гриппа B реагируют с ослабленными (аттенуированными) вирусами, которые используются в вакцинах.

Таблица 19. Изоляты аденовируса, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Вид[a]	Серотип	ID изолята/источник	[Штамм/ месторасположение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
A	12	ATCC VR-863	[Huie/Массачусетс]	3×	Обнаружен аденовирус
	18	ATCC VR-19	[Вашингтон DC/1954]	1×	
	31	Zeptometrix 0810073CF	-	3×	
B	3	Zeptometrix 0810062CF	-	3×	
	7A	Zeptometrix 0810021CF	-	1×	
	7d/d2	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Айова/2001]	3×	
	7h	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Айова/1999]	3×	
	11	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Висконсин/2005]	3×	
	14	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Миссури/2005]	3×	
	16	ATCC VR-17	[CH.79/Саудовская Аравия/ 1955]	3×	
	21	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Миссури/2005]	3×	
	34	ATCC VR-716	[Compton/1972]	3×	
	35	ATCC VR-718	[Holden]	3×	
	50	ATCC VR-1602	[Wan/Амстердам/1988]	3×	
C	1	Zeptometrix 0810050CF	-	3×	
	2	ATCC VR-846	[Adenoid 6]	1×	
	5	Zeptometrix 0810020CF	-	3×	
	6	ATCC VR-6	[Tonsil 99/Вашингтон DC]	3×	
D	8	Zeptometrix 0810069CF	-	3×	
	20	Zeptometrix 0810115CF	-	3×	
	37	Zeptometrix 0810119CF	-	1×	
E	4a	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Южная Каролина/2004]	1×	
	4	Zeptometrix 0810070CF	-	3×	
F	40	ATCC VR-930	[Tak/73-3544/Нидерланды/1973]	1×	
	41	Zeptometrix 0810085CF	-	3×	

[a] Анализ *in silico* (с компьютерным моделированием) доступных последовательностей прогнозирует, что FilmArray RP2*plus* будет также реагировать с аденовирусом B55, C57, серотипами вида D и G52.

Таблица 20. Изоляты/образцы коронавируса, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Вид коронавируса	ID изолята/источник	[Местонахождение /год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
MERS-CoV[a]	BEI NR-50171[b]	EMC/2012 [Саудовская Аравия/2012]	1×	Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

229E	ATCC VR-740	-	1×	Коронавирус 229E
	Zeptometrix 0810229CF	-	3×	
HKU1	Клинический образец	[Юта/2015]	1×	Коронавирус HKU1
	Клинический образец	[Юта/2015]	3×	
	Клинический образец	[Юта/2015]	3×	
	Клинический образец	[Южная Каролина/2010]	3×	
	Клинический образец	[Детройт/2010]	3×	
NL63	BEI NR-470[c]	[Амстердам/2003]	1×	Коронавирус NL63
	Zeptometrix 0810228CF	-	3×	
OC43	ATCC VR-759[d]	-	1×	Коронавирус OC43
	Zeptometrix 0810024CF	-	3×	

[a] Было показано, что FilmArray RP2*plus* также реагирует с MERS-CoV в клинических образцах МНГ со вспышки 2015 г. в Южной Корее (см. Резюме клинической эффективности для MERS-CoV выше).
[b] Инактивируемый нагреванием вирус, полученных через Ресурсы BEI, NIAID, NIH: коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), EMC/2012, инактивируемый нагреванием, NR-50171.
[c] Вирус, полученный через Ресурсы BEI, NIAID, NIH: человеческий коронавирус NL63, NR-470.
[d] Отмененный номер по каталогу; см. ATCC VR-1558.

Таблица 21. Изоляты человеческого метапневмовируса, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Генотип	Серотип	ID изолята	[Местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
A1	16	Zeptometrix 0810161CF	[Айова10/2003]	1×	Человеческий метапневмовирус
	9	Zeptometrix 0810160CF	[Айова3/2002]	3×	
A2	20	Zeptometrix 0810163CF	[Айова14/2003]	3×	
	27	Zeptometrix 0810164CF	[Айова27/2004]	3×	
B1	3	Zeptometrix 0810156CF	[Peru2/2002]	3×	
	5	Zeptometrix 0810158CF	[Peru3/2003]	3×	
	13	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Айова7/2003]	3×	
B2	4	Zeptometrix 0810157CF	[Peru1/2002]	3×	
	8	Zeptometrix 0810159CF	[Peru6/2003]	3×	
	18	Zeptometrix 0810162CF	[Айова18/2003]	3×	
	22	Исследовательский фонд Университета Айовы	[Айова16/2003]	3×	

Таблица 22. Изоляты человеческого риновируса и энтеровируса, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Вид	Серотип	ID изолята/ источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
A	1	Zeptometrix 0810012CFN	[1A]	1×	Человеческий риновирус/ энтеровирус
	2	ATCC VR-482	[HGP]	3×	
	7	ATCC VR-1601	[68-CV11]	3×	
	16	ATCC VR-283	[11757 /Вашингтон DC/1960]	3×	
	34	ATCC VR-507[a]	[137-3]	3×	
	57	ATCC VR-1600	[Ch47]	3×	
	77	ATCC VR-1187	[130-63]	3×	

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	85	ATCC VR-1195	[50-525-CV54]	3×	
B	3	ATCC VR-483	[FEB]	3×	
	14	ATCC VR-284	[1059/Южная Каролина /1959]	3×	
	17	ATCC VR-1663	[33342/ Северная Каролина /1959]	3×	
	27	ATCC VR-1137	[5870]	3×	
	42	ATCC VR-338	[56822]	3×	
	83	ATCC VR-1193	[Baylor 7]	3×	
Энтеровирус					
A	Вирус Коксаки 10	ATCC VR-168	[NY/1950]	3×	Человеческий риновирус/ энтеровирус
	Энтеровирус 71	ATCC VR-1432	[H]	3×	
B	Вирус Коксаки A9	Zeptometrix 0810017CF	-	3×	
	Вирус Коксаки B3	Zeptometrix 0810074CF	-	3×	
	Вирус Коксаки B4	Zeptometrix 0810075CF	-	3×	
	Эховирус 6	Zeptometrix 0810076CF	-	3×	
	Эховирус 9	Zeptometrix 0810077CF	-	3×	
	Эховирус 11	Zeptometrix 0810017CF	-	3×	
C	Вирус Коксаки A21	ATCC VR-850	[Kuykendall/ Калифорния/1952]	3×	
	Вирус Коксаки A24	ATCC VR-583	[DN-19/ Техас/1963]	3×	
D	68	ATCC VR-1823	[US/MO/2014-18947]	1×	

[a] Отмененный номер по каталогу; см. ATCC VR-1365.

Таблица 23. Изоляты гриппа A, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Вид	ID изолята/ источник		[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
H1N1	Человеческий	Zeptometrix 0810036CF	[New Caledonia/20/1999]	1×	Грипп A H1
		ATCC VR-219	[NWS/1933]	3×	
		ATCC VR-95	[PR/8/1934]	10×[a]	
		ATCC VR-96	[Weiss/1943]	3×	
		ATCC VR-97	[FM/1/1947]	3×	
		ATCC VR-98	[Mal/302/1954]	3×	
		ATCC VR-546	[Денвер/1/1957]	3×	
		Zeptometrix 0810036CFN	[Solomon Isl/03/2006]	3×	
		Zeptometrix 0810244CF	[Брисбен/59/2007]	3×	
	Свиной	ATCC VR-333	[A/Свиной/Айова/15/1930]	3×	
		ATCC VR-99	[A/Свиной/1976/1931]	3×	
		ATCC VR-897	[A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1)]	10×[a]	
H1N2	Рекомбинантный	BEI NR-9677[b]	[Kilbourne F63, A/NWS/1934 (HA) × A/Rockefeller Institute/5/1957 (NA)]	3×	
H1N1 pdm09	Человеческий	Zeptometrix 0810249CFN	[СвинойNY/03/2009]	1×	Грипп A H1-2009
		Zeptometrix 0810248CFN	[СвинойNY/01/2009]	3×	
		Zeptometrix 0810109CFN	[СвинойNY/02/2009]	3×	
		Zeptometrix 0810109CFJ	[Канада/6294/2009]	3×	
		Zeptometrix 0810165CF	[Калифорния/07/2009]	3×	
		Zeptometrix 0810166CF	[Мексика/4108/2009]	3×	
		BEI NR-19823[c]	[Нидерланды/2629/2009]	3×	

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

		BEI NR-44345[d]	[Гонконг/H090-761-V1(0)/2009]	10×[e]	
		BEI NR-42938[f]	[Джорджия/F32551/2012]	3×	
H3N2	Человеческий	ATCC VR-810	[Port Chalmers/1/1973]	1×	Грипп A H3
		ATCC VR-776	[Alice (live attenuated vaccine)]	3×	
		Zeptometrix 0810238CF	[Texac/50/2012]	3×	
		ATCC VR-547	[Aichi/2/1968]	3×	
		ATCC VR-544	[Гонконг/8/1968]	3×	
		ATCC VR-822	[Victoria/3/1975]	3×	
		Zeptometrix 0810252CF	[Висконсин/67/2005]	3×	
		Zeptometrix 0810138CF	[Брисбен/10/2007]	3×	
	Рекомбинантный	ATCC VR-777	[MCR2(A/England/42/72 xA/PR8/34)]	3×	
H3N2v[g]	Человеческий	Клинический образец	[Огайо/2012]	3×	
H2N2	Человеческий	BEI NR-2775[h]	[Япония/305/1957]	10x[e]	Грипп A (подтипы не обнаружены)
	Рекомбинантный	BEI NR-9679[i]	[Корея/426/1968×Puerto Rico/8/1934]	10x[e]	
H2N3	Птичий	MRI Global[j]	Mallard/Alberta/79/2003]	3×	Сомнительный результат для гриппа A
H5N1		MRI Global[j]	[A/Chicken/Yunnan/1251/2003]	3×	Грипп A (подтипы не обнаружены)
H5N2		MRI Global[j]	[A/Northern pintail/Вашингтон/40964/2014]	3×	
H5N3		BEI NR-9682[k]	[A/Duck/Сингапур/645/1997]	3×	
H5N8		MRI Global[j]	[AGyrfalcon/Вашингтон/41088-6/2014]	3×	
H7N7		MRI Global[j]	[A/Нидерланды/219/2003]	3×	
H7N9		MRI Global[j]	[A/Anhui/01/2013]	3×	
H10N7		BEI NR-2765[l]	[Chicken/Германия/N/49]	3×	Сомнительный результат для гриппа A

[a] Сообщался как грипп A (подтипы не обнаружены) при 3× ПО.

[b] Геномная РНК, полученная через ресурсы BEI, NAID, NIH: Kilbourne F63: A/NWS/1934 (HA) x A/Rockefeller Institute/5/1957 (NA) (H1N2), Reassortant NWS-F, NR-9677.

[c] Вирус, полученный через ресурсы BEI, NIAID, NIH: вирус гриппа A, A/Нидерланды/2629/2009 (H1N1)pdm09, NR-19823.

[d] Вирус, полученный через ресурсы BEI, NIAID, NIH: вирус гриппа A, A/Гонконг/H090-761-V1(0)/2009 (H1N1)pdm09, NR-44345.

[e] Сообщался как сомнительный результат для гриппа A или грипп A (подтипы не обнаружены) при 3× ПО.

[f] Вирус, полученный через ресурсы BEI, NIAID, NIH: вирус гриппа A, A/Джорджия/F32551/2012 (H1N1)pdm09, NR-42938.

[g] Человеческий изолят последнего варинта свиного вируса H3N2.

[h] Геномная РНК, полученная через ресурсы BEI, NIAID, NIH: геномная РНК из вируса гриппа A, A/Япония/305/1957 (H2N2), NR-2775.

[i] Геномная РНК, полученная через ресурсы BEI, NIAID, NIH: геномная РНК из Kilbourne F38: A/Корея/426/1968 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/1934 (H2N2), NR -9679.

[j] Изолят, предоставленный и протестированный в MRI Global, Kansas City, MO.

k Геномная РНК, полученная через ресурсы BEI, NIAID, NIH: геномная РНК из Kilbourne F181: A/duck/Сингапур/645/1997 (H5N3), Wild Тип, NR-9682.

[l] Геномная РНК, полученная через ресурсы BEI, NIAID, NIH: геномная РНК из вируса гриппа A, A/chicken/Германия/N/1949 (H10N7), NR-2765

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 24. Изоляты гриппа B, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Lineage	ID изолята/ Источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
N/A	ATCC VR-101	[Lee/1940]	3×	Грипп B
	ATCC VR-102	[Allen/1945]	3×	
	ATCC VR-103	[GL/1739/1954]	3×	
	ATCC VR-296	[1/Maryland/1959]	3×	
	ATCC VR-295	[2/Тайвань/1962]	3×	
	ATCC VR-786	[Brigit/Россия/1969]	3×	
Victoria	ATCC VR-823	[5/Гонконг/1972]	3×	
	Zeptometrix 0810258CF	[2506/Малайзия/2004]	3×	
	CDC 2005743348	[1/Огайо/2005]	3×	
Yamagata	Zeptometrix 0810256CF	[07/Флорида/2004]	3×	
	Zeptometrix 0810255CF	[04/Флорида/2006]	1×	
	Zeptometrix 0810241CF	[1/Висконсин/2010]	3×	
	Zeptometrix 0810239CF	[2/Массачусетс/2012]	3×	

Таблица 25. Изоляты вируса парагриппа, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Тип	Подтип	ID изолята/ Источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
1		Zeptometrix 0810014CF	-	1x	Вирус парагриппа 1
		ATCC VR-94	[C-35/Вашингтон DC/1957]	3×	
		BEI NR-3226[a]	[C39]	3×	
		BEI NR-48680[b]	[FRA/29221106/2009]	3×	
2		Zeptometrix 0810015CF	-	1×	Вирус парагриппа 2
		ATCC VR-92	[Greer/Огайо/1955]	3×	
3		Zeptometrix 0810016CF	-	1×	Вирус парагриппа 3
		ATCC VR -93	[C-243/Вашингтон DC/1957]	3×	
		BEI NR-3233[c]	[NIH 47885, Wash/47885/57]	3×	
4	A	Zeptometrix 0810060CF	-	1×	Вирус парагриппа 4
		ATCC VR-1378	[M-25/1958]	3×	
	B	Zeptometrix 0810060BCF	-	3×	
		ATCC VR-1377	[CH-19503/Вашингтон DC/1962]	3×	

[a] Отмененный номер по каталогу.

[b] Вирус, полученный через ресурсы BEI, NIAID, NIH: человеческий вирус парагриппа 1, HPIV1/FRA/29221106/2009, NR-48680.

[c] Вирус, полученный через ресурсы BEI, NIAID, NIH: человеческий вирус парагриппа 3, NIH 47885, NR-3233

Таблица 26. Изоляты респираторного синцитиального вируса, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Тип	ID изолята/ источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
A	Zeptometrix 0810040ACF	[2006]	1×	Респираторный синцитиальный вирус
	ATCC VR-26	[Long/Maryland/1956]	3×	
	ATCC VR-1540	[A2/Мельбурн/1961]	3×	
B	Zeptometrix 0810040CF	[Ch-93 (18)-18]	3×	
	ATCC VR-1400	[WV/14617/1985]	3×	
	ATCC VR-955	[9320/Массачусетс/1977]	3×	

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	ATCC VR-1580	[18537/Вашингтон DC/1962]	10×	

Таблица 27. Изоляты *Bordetella parapertussis* (и *Bordetella bronchiseptica*), тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Вид	Источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
Bordetella parapertussis	Zeptometrix 0801461	[A747]	1×	*Bordetella parapertussis* (IS*1001*)
	Zeptometrix 0801462	[E595]	3×	
	ATCC 15237	[NCTC 10853]	3×	
	ATCC 15311	[NCTC 5952]	3×	
	ATCC BAA-587	[12822/Германия/1993]	3×	
Bordetella bronchiseptica (содержащие IS*1001*)	NRRL B-59909	[MBORD849/ Pig/Нидерланды]	3×	

[a] Реактивность с последовательностями IS1001 в *B. bronchiseptica* представляет предназначенную реактивность анализа, однако анализируемый микроорганизм будет неточно сообщаться как *B. parapertussis*. Анализ не реагирует с IS*1001*-подобными последовательностями в *B. holmesii* (см. *Аналитическая реактивность*).

Таблица 28. Изоляты *Bordetella pertussis*, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
Zeptometrix 0801459	[A639]	1×	*Bordetella pertussis (ptxP)*
Zeptometrix 0801460	[E431]	3×	
ATCC 8467	[F]	3×	
ATCC 9340	[5,17921]	3×	
ATCC 9797	[18323/NCTC 10739]	3×	
ATCC 10380	[10-536]	3×	
ATCC 51445	[CNCTC Hp 12/63,623]	3×	
ATCC BAA-589	[Tohama]	3×	
ATCC BAA-1335	[MN2531]	3×	

Таблица 29. Изоляты *Chlamydia pneumoniae*, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

ID изолята/источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
ATCC VR-2282	[TW-183/Тайвань/1965]	1×	*Chlamydia pneumoniae*
ATCC VR-1310	[CWL-029]	3×	
ATCC VR-1360	[CM-1/Джорджия]	3×	
ATCC 53592	[AR-39/Сиэтл/1983]	3×	

Таблица 30. Изоляты *Mycoplasma pneumoniae*, тестируемые и обнаруживаемые с использованием FilmArray RP2*plus*

Тип	ID изолята/ источник	[Штамм/ местонахождение/ год]	Обнаруженное количество ×ПО	Результат
1	Zeptometrix 0801579	[M129]	1×	*Mycoplasma pneumoniae*
	ATCC 29342	[M129-B7]	3×	
	ATCC 29085	[PI 1428]	3×	
2	ATCC 15531	[FH штамм Eaton Agent [NCTC 10119]	3×	
	ATCC 15492	[Mac]	3×	
Неизвестен	ATCC 15293	[M52]	3×	

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	ATCC 15377	[Bru]	3×	
	ATCC 39505	[Mutant 22]	3×	
	ATCC 49894	[UTMB-10P]	3×	

Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и эксклюзивность)

Потенциальная возможность неспецифической амплификации и обнаружение анализами с использованием FilmArray RP2*plus* оценивалась *in silico* (с использованием компьютерного моделирования) путем секвенирования и эмпирически при тестировании высоких концентраций микроорганизмов в искусственных образцах. Микроорганизмы из панели тестировали для того, чтобы оценить возможность перекрестной реактивности в пределах панели, а микроорганизмы, не включенные в панель, тестировали для того, чтобы оценить специфичность панели. Микроорганизмы, не включенные в панель, включали нормальную микрофлору дыхательных путей и патогены, которые могут присутствовать в образцах МНГ, а также ближайшие соседи или виды, имеющие генетическое родство с микроорганизмами, обнаруживаемыми при использовании FilmArray RP2 *plus*. Протестированные микроорганизмы, включенные и не включенные в панель, показаны в таблице 31.

Окончательная концентрация анализируемого микроорганизма в образце (обычно, по крайней мере, 1×10^6 КОЕ/мл для бактерий и грибов и, по крайней мере, 1×10^5 $TCID_{50}$/мл для вирусов) отобрадает уровни, которые в ~70 - 400000 раза выше ПО анализов с использованием FilmArray RP2*plus*. Некоторая потенциальная возможность перекрестная реактивность в пределах панели с видами *Bordetella* и подвидами гриппа А свиного происхожденя прогнозировалась при помощи секвенирования и наблюдалась, если тест проводился при высоких концентрациях, как обобщено в таблице 32.

Таблица 31. Микроорганизмы, тестированные для оценки аналитической специфичности FilmArray RP2*plus*

Микроорганизмы с потенциальной возможностью неспецифической амплификации при анализе с использвоанием FilmArray RP2*plus* выделены **жирным шрифтом**.

Вирусы, включенные в панель			**Бактерии, включенные в панель**
Аденовирус	Человеческий риновирус	Грипп В	***Bordetella parapertussis***
Коронавирус 229 Е	Человеческий метапневмовирус	Вирус парагриппа 1	***Bordetella pertussis***
Коронавирус HKU1[a]	Грипп А H1N1	Вирус парагриппа 2	*Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*
Коронавирус NL63	Грипп А H3N2	Вирус парагриппа 3	*Mycoplasma pneumoniae*
Коронавирус OC43	Грипп А H1N1pdm09	Вирус парагриппа 4	
Энтеровирус (Эховирус 6)	**Грипп А Hsw1N1**	Респираторный синцитиальный вирус	
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)[b]			
Бактерии, не включенные в панель			**Вирусы, не включенные в панель[c]**
Acinetobacter calcoaceticus	*Enterobacter aerogenes*	*Neisseria gonorrhoeae*	Бокавирус
Bordetella avium	*Escherichia coli*	*Neisseria meningitidis*	Цитомегаловирус (ЦМВ)
Bordetella bronchiseptica	*Haemophilus grunne*	*Proteus mirabilis*	Вирус Эпштейна-Барра (EBV)
Bordetella hinzii	*Klebsiella oxytoca*	*Pseudomonas aeruginosa*	Вирус простого герпеса

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

			1
Bordetella holmesii	*Klebsiella pneumoniae*	*Serratia marcescens*	Вирус кори
Legionella bozemanii	*Lactobacillus acidophilus*	*Staphylococcus aureus*	Эпидемический паротит
Legionella dumofii	*Lactobacillus plantarum*	*Staphylococcus epidermidis*	
Legionella feeleii	*Moraxella catarrhalis*	*Stenotrophomonas maltophilia*	
Legionella longbкаждоееае	*Mycoplasma genitalium*	*Streptococcus pneumoniae*	**Не включенные в панель грибы/ дрожжевые грибы**
Legionella micdadei	*Mycoplasma hominis*	*Streptococcus agalactiae*	*Candida albicans*
Legionella pneumophila	*Mycoplasma orale*	*Streptococcus pyogens*	*Cryptococcus neoformans*
Chlamydia trachomatis	*Mycobacterium tuberculosis*	*Streptococcus salivarus*	*Aspergillus fumigatus*
Corynebacterium diphteriae	*Neisseria elongata*	*Ureaplasma urealyticum*	*Aspergillus flavus*

[a] Два разных клинических образца, содержащие до 8,9E+08 копий РНК/мл коронавируса HKU1.

[b] Инактивируемый нагреванием вирус, полученнй через ресурсы BEI, NIAID, NIH: коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), EMC/2012, инактивируемый нагреванием, NR50171.

[c] Тестирование коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) не проводилось, но никакая перекрестная реактивность SARS-CoV и анализами коронавируса RP2*plus* (в том числе MERS-CoV) или другими анализами вирусных или бактериальных патогенов не прогнозируется при помощи секвенирования.

Таблица 32. Прогнозируемая и наблюдаемая перекрестная реактивность FilmArray RP2*plus*

Перекрестно реагирующий(-ие) микроорганизм(-ы)	Результат FilmArrayRP2*plus*	Описание
Non-pertussis Bordetella вид (например, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica[a])	***Bordetella pertussis (ptxP)[b]***	Анализ на *Bordetella pertussis* (*ptxP*) может амплифицировать последовательности псендогена коклюшного токсина в *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis*, преимущественно когда они присутствуют в высокой концентрации (≥1,2E+09 КОЕ/мл).
Bordetella bronchiseptica[a] (с последовательностями IS*1001*)	***Bordetella parapertussis* (IS*1001*)**	Некоторые штаммы *B. bronchiseptica* имеют вставочные последовательности IS1001, идентичные тем, которые имеются у *B. parapertussis*. Эти последовательности будут эффективно амплифицироваться при анализе с IS1001 и сообщались при использовании FilmArray RP2*plus как Bordetella parapertussis* (IS1001).
Bordetella pertussis ***Bordetella parapertussis*** ***Bordetella bronchiseptica***	**Человеческий риновирус/ энтеровирус[d,e]**	Анализ на человеческий риновирус/ энтеровирус могут амплифицировать нецелевые последовательности, обнаруживаемые у штаммов *B. pertussis*, *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis*, если они присутствуют в высокой концентрации. Перекрестная реактивность с *B. pertussis* наблюдалась при концентрации 4,5E+07 КОЕ/мл или выше.
Грипп A H1N1 (свиное происхождение)	**Грипп A H1-2009[f]**	Анализ на грипп A H1-2009 может реагировать с последовательностями гена гемагглютинина H1 из вирусов свиного происхождения. В FilmArray RP2*plus* будет сообщаться либо как грипп A H1, либо грипп A H1-2009 в зависимости от штамма и концентрации в образце.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[a] Инфекция *B. bronchiseptica* встречается редко у людей и чаще у одомашненных животных («кашель псарен»).
[b] Перекрестная реактивность анализ на *Bordetella pertussis* (ptxP) с *B. parapertussis* будет описываться как одновременное обнаружение (*Bordetella parapertussis* (IS1001) «обнаружена» и *Bordetella pertussis* (ptxP) «обнаружена»); тогда как перекрестная реактивность с большинством штаммов *B. bronchiseptica* (которые не несут IS1001) будет описываться как только *Bordetella pertussis* (ptxP) «обнаружена».
[d] Перекрестная реактивность с *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica* прогнозируется на основании анализа *in silico*, но не наблюдалась, если тест проводился в концентрации 1,2E+09 КОЕ/мл.
[e] Перекрестная реактивность анализов на человеческий риновирус/энтеровирус и *B. pertussis* или *B. parapertussis* будет описываться как одновременное обнаружение (*Bordetella pertussis* (ptxP) «обнаружена» и человеческий риновирус/энтеровирус «обнаружен» или *Bordetella parapertussis* (IS1001) «обнаружен» и человеческий риновирус/энтеровирус «обнаружен»); тогда как перекрестная реактивность с большинством штаммов B. bronchiseptica (которые не несут IS1001) будут сообщаться (ложно) только как человеческий риновирус/энтеровирус «обнаружен».
[f] Hsw1N1 свиного происхождения (A/Нью-Джерси/8/1976; ATCC VR-897) был обнаружен либо как грипп A H1, либо как грипп A H1-2009 при концентрациях 8,9E+06 CEID50/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Воспроизводимость

Испытание на воспроизводимость с исскуственными образцами проводилось в трех центрах проведения теста на комбинации систем FilmArray 2.0 и FilmArray Torch. Исследование включала ряд потенцильных изменений, введенных в зависимости от центра, дня, оператора (по крайней мере, два на центре), системы, инструмента или модуля Torch (по крайней мере, три на центр/образец), а также от партии пакета (по крайней мере, три). Образцы содержали различные комбинации двенадцати разных анализируемых с использованием FilmArray RP2*plus* микроорганизмов, каждая в трех разных концентрациях (отрицательный, слабо положительный (1×ПО) и умеренный положительный (3×ПО) результат). Замороженные образцы тестировали повторно в рамках пяти равных жней для 120 данных наблюдений на образец (60 на систему) из 480 всех правильных проведений тестов.

Резюме результатов (процентная (%) согласованность с ожидаемыми обнаруживаемыми или не обнаруживаемыми результатами) для каждого анализируемого микроорганизма (в зависимости от центра и системы) приведено в таблице 33.

Таблица 33. Воспроизводимость результатов FilmArray RP2*plus* на системах FilmArray Torch и FilmArray 2.0

Анализируемый микроорганизм	Испытуемая концентрация	Ожидаемый результат	Согласованность с ожидаемыми результатами						
			FilmArray Torch			FilmArray 2.0			Все центры/ системы (95 % ДИ)
			Центр A	Центр C	Промежуточный итог системы	Центр A	Центр C	Промежуточный итог системы	
Вирусы									
Аденовирус C2 ATCC VR-846	**Умеренно положительный 3× ПО** 6,0E+00 $TCID_{50}$/мл (1,1E+02 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**29/30** 96,7 %	**59/60** 98,3 %	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**118/120 98,3 %** (94,1 %-99,8%)
	Слабо положительный 1× ПО 2,1E+00 $TCID_{50}$/мл (3,7E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**29/30** 96,7 %	**59/60** 98,3 %	**119/120 99,2 %** (95,4 %-100 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	Не обнаружен	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240 100 %** (98,5 %-100 %)
Коронавирус 229E	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	Не обнаружен	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480 100 %** (99,2 %-100 %)
Коронавирус HKU1	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	Не обнаружен	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480 100 %** (99,2 %-100 %)
Коронавирус OC43 ATCC VR-759	**Умеренно положительный 3× ПО** 9,0E+01 $TCID_{50}$/мл (1,7E+03 копий/мл)	**Обнаружен**	**29/30** 96,7 %	**29/30** 96,7 %	**58/60** 96,7 %	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**117/120 97,5 %** (92,9 %-99,5 %)
	Слабо положительный 1× ПО	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**27/30** 90,0 %	**57/60** 95,0 %	**117/120** 97,5 % (92,9 %-99,5

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	3,0E+01 $TCID_{50}$/мл (5,6E+02 копий/мл)								%)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	Не обнаружен	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240 100 %** (98,5 %-100 %)
Коронавирус NL63	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	Не обнаружен	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480 100 %** (99,2 %-100 %)

(продолжение)

Анализируемое вещество	**Испытуемая концентрация**	**Ожидаемый результат**	**Согласованность с ожидаемыми результатами**						
			FilmArray Torch			**FilmArray 2.0**			**Все центры/ системы (95 % ДИ)**
			Центр A	**Центр C**	**Промежуточный итог системы**	**Центр B**	**Центр C**	**Промежуточный итог системы**	
Человеческий метапневмовирус Тип 16, A1 IA10-2003 Zeptometrix 0810161CF	**Умеренно Положительный** 3× ПО 3,0E+01 $TCID_{50}$/мл (3,6E+03 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120 100 %** (97,0 %-100 %)
	Слабо положительный 1× ПО 1,0E+01 $TCID_{50}$/мл (1,2E+03 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**58/60** 96,7 %	**118/120 98,3 %** (94,1 %-99,8 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240 100 %** (98,5 %-100 %)
Человеческий риновирус/ энтеровирус Риновирус 1A Zeptometrix 0810012CFN	**Умеренно положительный 3× ПО** 3,0E-01 $TCID_{50}$/мл (1,1E+02 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**28/30** 93,3 %	**30/30** 100 %	**58/60** 96,7 %	**118/120 98,3 %** (94,1 %-99,8 %)
	Слабо положительный 1× ПО 1,0E-01 $TCID_{50}$/мл (3,8E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120 100 %** (97,0 %-100 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	Не обнаружен	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240 100 %** (98,5 %-100 %)
	Умеренно положительный 3× ПО 3,0E-01 $TCID_{50}$/мл (6,3+01	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**119/120 99,2 %** (95,4 %-100 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	копий/мл)								
	Слабо положительный 1× ПО 1,0E-01 $TCID_{50}$/мл (2,1E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 10 0%	**120/120** **100 %** (97 %-100 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** **100 %** (98,5 %-100 %)
Грипп А H1-2009	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480** **100 %** (99,2 %-100 %)
Грипп А H1	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480** **100 %** (99,2 %-100 %)
Грипп В B/FL/04/06 Zeptometrix 0810255CF	**Умеренно положительный** 3× ПО 1,5E+01 $TCID_{50}$/мл (1,0E+02 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** **100 %** (97 %-100 %)

(продолжение)

Анализируемое вещество	**Испытуемая концентрация**	**Ожидаемый результат**	**Согласованность с ожидаемыми результатами**						
			FilmArray Torch			**FilmArray 2.0**			**Все центры/ системы (95 % ДИ)**
			Центр А	**Центр С**	**Промежуточный итог системы**	**Центр В**	**Центр С**	**Промежуточный итог системы**	
	Слабо положительный 1× ПО 5,0E+00 $TCID_{50}$/мл (3,4E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** **100 %** (97 %-100 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** **100 %** (98,5 %-100 %)
Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480** **100 %** (99,2 %-100 %)
Вирус парагриппа 1	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480** **100 %** (99,2 %-100 %)
Вирус парагриппа 2	**Умеренно Положитель**	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**29/30** 96,7 %	**59/60** 98,3 %	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**118/120** **98,3 %**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тип 2 Zeptometrix 0810015CF	**ный 3× ПО** 1,5E+00 $TCID_{50}$/мл (9,0E+01 копий/мл)								(94,1 %-99,8 %)
	Слабо положительный 1× ПО 5,0E-01 $TCID_{50}$/мл (3,0E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**29/30** 96,7 %	**59/60** 98,3 %	**30/30** 100 %	**27/30** 90,0 %	**57/60** 95,0 %	**116/120** **96,7 %** (91,7 %-99,1 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** **100 %** (98,5 %-100 %)
Вирус парагриппа 3	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480** **100 %** (99,2 %-100 %)
Вирус парагриппа 4 Тип 4a Zeptometrix 0810060CF	**Умеренно положительный 3× ПО** 1,5E+02 $TCID_{50}$/мл (4,8E+03 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** **100 %** (97 %-100 %)
	Слабо положительный 1× ПО 5,0E+01 $TCID_{50}$/мл (1,6E+03 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**29/30** 96,7 %	**59/60** 98,3 %	**29/30** 96,7 %	**27/30** 90,0 %	**59/60** 98,3 %	**118/120** **98,3 %** (94,1 %-99,8 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** **100 %** (98,5 %-100 %)
Респираторный синцитиальный вирус Тип A Zeptometrix 0810040ACF	**Умеренно положительный 3× ПО** 6,0E-02 $TCID_{50}$/мл (2,7E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** **100 %** (97 %-100 %)
	Слабо положительный 1× ПО 2,0E-02 $TCID_{50}$/мл (9,0E+00 копий/мл)	**Обнаружен**	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**30/30** 100 %	**29/30** 96,7 %	**59/60** 98,3 %	**118/120** **98,3 %** (94,1 %-99,8 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** **100 %** (98,5 %-100 %)
Бактерии									
Bordetella	**Умеренно**	**Обнаружен**	**30/30**	**30/30**	**60/60**	**29/30**	**30/30**	**59/60**	**119/120**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

parapertussis (IS*1001*) A747 Zeptometrix 0801461	**положительный 3× ПО** 1,8E+02 копий IS1001 /мл (1,2E+02 КОЕ/мл)		100 %	100 %	100 %	96,7 %	100 %	98,3 %	**99,2 %** (95,4 %-100 %)
	Слабо положительный 1× ПО 6,0E+01 копий IS1001 /мл (4,1E+01 КОЕ/мл)	**Обнаружен**	**24/30**[a] 80,0 %	**29/30** 96,7 %	**53/60**[a] 88,3 %	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**112/120 93,3 %** (87,3 %-97,1 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**120/120** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**120/120** 100%	**240/240 100%** (98,5%-100%)
Bordetella pertussis (ptxP) A639 Zeptometrix 0801459	**Умеренно положительный 3× ПО** 3,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120 100 %** (97 %-100 %)
	Слабо положительный 1× ПО 1,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружен**	**28/30** 93,3 %	**30/30** 100 %	**58/60** 96,7 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**118/120 98,3 %** (94,1 %-99,8 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**120/120** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**120/120** 100%	**240/240 100%** (98,5%-100%)
Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae TW183 ATCC VR-2282	**Умеренно положительный 3× ПО** 3,0E-01 $TCID_{50}$/мл (2,0E+02 копий/мл)	**Обнаружен**	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**30/30** 100 %	**30/30** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120 100 %** (97 %-100 %)
	Слабо положительный 1× ПО 1,0E-01 $TCID_{50}$/мл (6,6E+01 копий/мл)	**Обнаружен**	**28/30** 93, 3%	**30/30** 100 %	**58/60** 96,7 %	**29/30** 96,7 %	**30/30** 100 %	**59/60** 98,3 %	**117/120 97,5 %** (92,9 %-99,5 %)
	Нет (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**60/60** 100 %	**60/60** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240 100 %** (98,5 %-100 %)
Mycoplasma pneumoniae	**Нет** (нет анализируемого микроорганизма)	**Не обнаружен**	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**120/120** 100 %	**120/120** 100 %	**240/240** 100 %	**480/480 100 %** (99,2 %-100 %)
Общая согласованность с ожидаемым результатом Все анализируемые микроорганизмы и все			10,042/10,080 99,6 %						

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

тестируемые уровни (95 %-ный доверительный интервал)	(99,5 % – 99,7 %)

[a] Данные из Центра A в дальнейшем анализировались в зависимости от уникальных специфических для центра переменных, включая день теста, модуль Torch и оператора. Невозможно было определить никакой корреляции между результатами «не обнаружен» и одной или несколькими из этих переменных. Было обнаружено, что результаты «не обнаружен» в Центре A были статистически незначимыми (p>0,05 с использованием точного критерия Фишера) и, следовательно, не указывают на центр- или система-зависимую вариабельность в прецизионности результатов FilmArray *RP2plus для Bordetella parapertussis* (IS1001).

Воспроизводимость (стандартное отклонение) температуры плавления (Tm) для продуктов амплификации, получаемых при использовании FilmArray RP2*plus*, также была оценена, при стандартном отклонении Tm для каждого анализа составляло ± 0,5°C или менее, наблюдаемом в пределах и между системами FilmArray 2.0 и FilmArray Torch (таблица 34).

Таблица 34. Воспроизводимость Tm (°C) для выбранных анализов FilmArray RP2*plus* на системах FilmArray Torch и FilmArray 2.0

Средние значения Tm рассчитывают из комбинации полученных значений Tm при концентрациях 3× ПО и 1× ПО.

Анализируемое вещество	**Количественное определение**	**Наблюдаемая Tm (°C)[a]**									
		FilmArray Torch				**FilmArray 2.0**				**Все центры/ системы**	
		Центр A		**Центр C**		**Центр B**		**Центр C**			
		Среднее	**CO**	**Среднее**	**CO**	**Среднее**	**CO**	**Среднее**	**CO**	**Среднее**	**CO**
Контроли	yeastRNA	**82,3**	± 0,3	**82,1**	± 0,2	**82,2**	± 0,3	**82,0**	± 0,2	**82,1**	± 0,3
	ПЦР2	**76,1**	± 0,2	**75,9**	± 0,2	**76,0**	± 0,2	**75,8**	± 0,2	**75,9**	± 0,2
ВИРУСЫ											
Аденовирус C2 (ATCC VR-846)	Adeno2	**89,0**	± 0,2	**88,8**	± 0,1	**88,8**	± 0,3	**88,7**	± 0,2	**88,8**	± 0,2
	Adeno6	**89,6**	± 0,2	**89,4**	± 0,2	**89,4**	± 0,3	**89,2**	± 0,2	**89,4**	± 0,3
Коронавирус OC43 (ATCC VR-759)	CoV-OC43-2	**80,7**	± 0,2	**80,6**	± 0,1	**80,6**	± 0,3	**80,5**	± 0,2	**80,6**	± 0,2
Человеческий метапневмовирус (Zeptometrix 0810161CF)	чМПВ	**78,2**	± 0,3	**78,0**	± 0,2	**78,0**	± 0,3	**77,8**	± 0,2	**78,0**	± 0,3
Риновирус (Zeptometrix 0810012CFN)	HRV/EV	**84,3**	± 0,2	**84,2**	± 0,2	**84,3**	± 0,3	**84,1**	± 0,2	**84,2**	± 0,2
Грипп A H3N2 (ATCC VR-810)	ГриппA-pan1	**84,2**	± 0,2	**84,0**	± 0,1	**84,0**	± 0,3	**83,8**	± 0,2	**84,0**	± 0,2
	ГриппA-pan2	**78,9**	± 0,2	**78,9**	± 0,1	**78,9**	± 0,2	**78,8**	± 0,2	**78,9**	± 0,2
	ГриппA-H3	**82,1**	± 0,2	**81,9**	± 0,2	**82,0**	± 0,3	**81,9**	± 0,2	**82,0**	± 0,2
Грипп B (Zeptometrix 0810255CF)	ГриппB	**80,4**	± 0,3	**80,3**	± 0,2	**80,4**	± 0,2	**80,2**	± 0,2	**80,3**	± 0,2
Вирус парагриппа 2 (Zeptometrix 0810015CF)	PIV2	**83,2**	± 0,2	**83,1**	± 0,2	**83,2**	± 0,2	**83,0**	± 0,2	**83,1**	± 0,2
Вирус парагриппа 4 (Zeptometrix 0810060CF)	PIV4	**77,1**	± 0,2	**77,0**	± 0,3	**77,2**	± 0,3	**77,0**	± 0,2	**77,1**	± 0,3
Респираторный синцитиальный вирус (Zeptometrix 0810040ACF)	RSV	**81,2**	± 0,2	**81,1**	± 0,2	**81,1**	± 0,2	**81,0**	± 0,2	**81,1**	± 0,2

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

БАКТЕРИЯ											
Bordetella parapertussis (Zeptometrix 0801461)	IS1001	**87,7**	± 0,2	**87,6**	± 0,2	**87,6**	± 0,3	**87,5**	± 0,2	**87,6**	± 0,2
Bordetella pertussis (Zeptometrix 0801459)	ptxP	**88,6**	± 0,2	**88,5**	± 0,2	**88,5**	± 0,3	**88,2**	± 0,2	**88,4**	± 0,3
Chlamydia pneumoniae (ATCC VR-2282)	Cpne	**79,6**	± 0,3	**79,5**	± 0,2	**79,5**	± 0,3	**79,3**	± 0,2	**79,5**	± 0,3

[a] Рассчитанная на основании результатов при объединенных испытуемых концетрациях 3× ПО и 1× ПО.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Помехи

Потенциально воздающие помехи вещества, которые могли присутствовать в образцах МНГ или быть внесены во время сбора образца и тестирования, оценивались в отношении их влияния на эффективность FilmArray RP2*plus*. Вещества включали эндогенные вещества, которые можно было обнаружить в образцах при нормальных или повышенных уровнях (например, кровь, слизь/муцин, человеческая геномная ДНК), различные условно-патогенные или инфекционные микроорганизмы, лекарственные препараты, промывные воды или средства для наружного применения для носовых ходов, различные тампоны и транспортные среды для сбора образца, а также вещества, используемые для очистки, деконтаминации или дезинфекции рабочих зон.

Каждое вещество добавляли к исскуственным образцам, содержащим репрезентативные микроорганизмы в концентрациях около (2-3×) ПО. Концентрация вещества, добавляемого к образцам (таблица 35), была равна или больше самого высокого уровня, который, как ожидается, будет присутствовать в образцах МНГ.

Было продемонстрировано, что ни одно из веществ не создает помехи для работы FilmArray RP2*plus*. Однако наблюдалось, что воздействие отбеливателя на образцы перед тестированием могло повреждать микроорганизмы/нуклеиновые кислоты в образце, приводят к неточным результатам теста FilmArray RP2*plus* (недостаточное обнаружение анализируемого микроорганизма). Эффект отбеливателя зависел от концентрации и/или длительности периода времени, в течение которого было позволено взаимодействие отбеливателя с образцом.

Таблица 35. Оценка потенциально воздающие помехи вещества на FilmArray RP2*plus*

Испытуемое вещество	Испытуемая концентрация	Результат
Эндогенные вещества		
Человеческая цельная кровь	10 % объем/объем	Нет помех
Человеческая слизистая оболочка (мокрота)	1 мазок/мл образца	Нет помех
ДНК человеческого генома	20 нг/мкл	Нет помех
Конкурентные микроорганизмы		
Коронавирус 229E	1,7E+04 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Аденовирус A12	8,9E+05 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Вирус парагриппа 3	6,6E+05 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Bordetella pertussis	5,8E+08 КОЕ/мл	Нет помех
Энтеровирус D68	1,6E+07 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Эховирус 6	1,0E+07 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Респираторный синцитиальный вирус	4,2E+04 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Staphylococcus aureus	2,5E+07 КОЕ/мл	Нет помех
Streptococcus pneumoniae	1,7E+07 КОЕ/мл	Нет помех
Haemophilus гриппе	6,2E+07 КОЕ/мл	Нет помех
Candida albicans	1,0E+06 КОЕ/мл	Нет помех
Вирус простого герпеса 1	1,6E+06 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Цитомегаловирус	1,2E+06 $TCID_{50}$/мл	Нет помех
Экзогенные вещества[a]		
Тобрамицин (системный антибиотик)	0,6 мг/мл	Нет помех
Мупироцин (активный ингредиент в антибактериальной мази)	2 % масса/объем	Нет помех
Назальный спрей на основе физиологического солевого раствора с консервантами (0,65 % NaCl,	1 % объем/объем	Нет помех

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

фенилкарбинол, бензалкония хлорид)		
Обезболивающая мазь (Vicks®VapoRub®)	1 % масса/объем	Нет помех
Вазелин (Vaseline®)	1 % масса/объем	Нет помех
Нюхательный табак (табак)	1 % масса/объем	Нет помех
Вещества для дезинфекции/очистки		
Отбеливатель	1 % и 2 % объем/объем [до 1024 ppm хлора]	Помехи[b]
Дезинфицирущие салфетки (аммония хлорид)	½ в[2]	Нет помех
Этанол	7 % объем/объем	Нет помех
DNA*Zap* (Ambion™ AM9891G и AM9892G)	1 % объем/объем	Нет помех
RNase*Zap* (Ambion™ AM9782)	1 % объем/объем	Нет помех
Материалы для сбора образцов		
Тампоны вискозы (Copan 168C)	Не применимо	Нет помех
Нейлоновые флок-тампоны (Copan 553C)	Не применимо	Нет помех
Тампоны из полиэстера (Copan 175KS01)	Не применимо	Нет помех
Тампоны из кальция альгината (Puritan 25-801 A 50)	Не применимо	Нет помех
Транспортная среда M4® (Remel)	100 %	Нет помех
Транспортная среда M4-RT® (Remel)	100 %	Нет помех
Транспортная среда M5® (Remel)	100 %	Нет помех
Транспортная среда M6™ (Remel)	100 %	Нет помех
Универсальная виала для транспортировки вирусов (BD)	100 %	Нет помех
Система для сбора вируса и транспортировки Sigma-Virocult™ (тампон и транспортная среда)	100 %	Нет помех
Система для сбора образцов и доставки Copan ESwab™ (тампон и жидкая среда Амиеса)	100 %	Нет помех

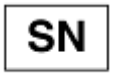
[a] Внутриназальные вакцины против гриппа (например, «FluMist») не оценивались, но прогнозировали, что они могут реагировать с анализами FilmArray RP2*plus* на грипп A (подтип) и грипп B.

[b] Результаты «не обнаружен» сообщались для нескольких анализируемых микроорганизмов после инкубации образца с 2 %-ным отбеливателем в течение 10 минут или в течение ночи. Был сделан вывод о том, что помехи явились результатом, в первую очередь, повреждения микроорганизмов/нуклеиновых кислот в образце, нежели нгибированием или помех с функцией(-ями) пакета.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ A

Глоссарий символов

ISO 15223-1:2012 Медицинские изделия – символы, которые должны использоваться на этикетках изделий медицинского назначения, инструкциях по использованию и в информации, которая должна предоставляться					
5.1.1 	Производитель	5.1.2 	Уполномоченный представитель в Европейском Союзе	5.1.4 	Использовать до (ГГГГ-ММ-ДД)
5.1.5 	Код серии (номер партии)	5.1.6 	Номер в каталоге	5.1.7 	Серийный номер
5.2.8 	Не использовать, если упаковка повреждена	5.3.2 	Избегать попадания солнечных лучей	5.3.7 	Предел температуры
5.4.2 	Не использовать повторно	5.4.3 	Ознакомьтесь с инструкцией по применению	5.5.1 	Медицинское издание для диагностики *in vitro*
5.5.5 	Содержит достаточно для <n> тестов				
Использовать символы при маркировке - 81 FR 38911, Docket No. (FDA-2013-N-0125)					
Rx Only	Применение только по рецепту				
Глобальная гармонизированная классификация и маркировке химических реагентов (GHS) Организации объединенных наций (ST/SG/AC.10/30)					
	Серьезное повреждение глаз, категория 1		Острая токсичность, категория 4 и Раздражение кожи, категория 2		
Директива Европейского Союза 98/79/EC Европейского Парламента и Совета по медицинским изделиям для диагностики *in vitro*					
CE	Соответствие Европейскому Союзу				
Символы производителя (BioFire Diagnostics, LLC)					
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению - online		Ознакомьтесь с инструкцией по применению - телефон		
	Символы ПРИМЕЧАНИЕ объясняют, как провести тест *FilmArray RP2plus* более эффективно				

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ B

Контактная и правовая информация

Работа с клиентами и техническая поддержка			
Свяжитесь с нами на web-сайте http://www.BioFireDX.com **Свяжитесь с нами по электронной почте:** support@BioFireDX.com **Свяжитесь с нами по факсу** +1-801-588-0507	**Свяжитесь с нами по телефону** +1-800-735-6544 **Свяжитесь с нами по почте** 515 Colorow Drive Salt Lake City, UT 84108 USA		BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorow Drive Salt Lake City, UT 84108 США
			Qarad b.v.b.a Cipalstraat 3 B-2440 Geel, Бельгия

© Авторское право 2007–2017, BioFire Diagnostics, LLC. Все права защищены.

Информация, которая содержится в этом документе, подвергается изменению без предупреждения. Ни одна из частей этого документа не может воспроизводиться или передаваться в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, по любой причине без выражения письменного разрешения BioFire Diagnostics, LLC.

Программное обеспечение FilmArray, Detector и модули программного обеспечения Metacall © 2002–2017 BioFire Diagnostics, LLC.

BioFire Diagnostics, BioFire, BioFire logo, FilmArray и LCGreen - это торговые марки BioFire Diagnostics, LLC или BioFire Defense, LLC и являются зарегистрированными торговыми марками в Соединенных Штатах Америки.

Все другие наименования продуктов и марок, встречающиеся в этом руководстве, являются торговыми марками или зарегистрированными торговыми марками соответствующих владельцев.

Приобретение этого продукта включает ограниченную лицензию без права передачи в рамках специфической формулы изобретения одного или более патентов США, как указано на web-сайте (http://www.biofiredx.com/LegalNotices/) компании «BioFire Diagnostics» и является собственностью BioFire и исследовательского форма Университета Юты.

Гарантийная информация

Гарантийная информация для продукта доступна online на: http://www.biofiredx.com/support/documents/

Для получения гарантийной информации для клиентов за пределами Соединенных Штатов Америки обратитесь в местное торговое представительство компании «bioMérieux» или к уполномоченному дистрибьютору.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ C

Список литературы

1. Jones, M. S. et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. J. Virol. 81, 5978–5984 (2007).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (DVD) Web site. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm. (Accessed: 7th January 2011.
3. Lenaerts, L., De Clercq, E. & Naesens, L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. Rev. Med. Virol. 18, 357–374 (2008).
4. Calder, J. A. M. et al. Adenovirus type 7 genomic-type variant, New York City, 1999. Emerg. Infect. Dis. 10, 149–152 (2004).
5. Metzgar, D. et al. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. J. Infect. Dis. 196, 1465–1473 (2007).
6. Russell, K. L. et al. Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. J. Infect. Dis. 194, 877–885 (2006).
7. Kahn, J. S. & McIntosh, K. History and recent advances in coronavirus discovery. Pediatr. Infect. Dis. J. 24, S223–227, discussion S226 (2005).
8. Kuypers, J. et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. Pediatrics 119, e70-76 (2007).
9. Dominguez, S. R., Robinson, C. C. & Holmes, K. V. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. J. Med. Virol. 81, 1597–1604 (2009).
10. van der Hoek, L. et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. PLoS Med. 2, e240 (2005).
11. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. & Fouchier, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N. Engl. J. Med. 367, 1814–1820 (2012).
12. Eckerle, I., Müller, M. A., Kallies, S., Gotthardt, D. N. & Drosten, C. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection. Virol J 10, 359 (2013).
13. Arabi, Y. M. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Ann. Intern. Med. 160, 389–397 (2014).
14. Chan, J. F. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin. Microbiol. Rev. 28, 465–522 (2015).
15. Cowling, B. J. et al. Preliminary epidemiologic assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May–June 2015. Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull. 20, 21163 (2015).
16. Organization, W. H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): summary of current situation, literature update and risk assessment. (2015).
17. Kahn, J. S. Epidemiology of human metapneumovirus. Clin. Microbiol. Rev. 19, 546–557 (2006).
18. van den Hoogen, B. G. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 7, 719– 24 (2001).
19. Falsey, A. R., Erdman, D., Anderson, L. J. & Walsh, E. E. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. J. Infect. Dis. 187, 785– 790 (2003).
20. VAN DEN HOOGEN, B. G., OSTERHAUS, D. M. E. & FOUCHIER, R. A. M. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 23, S25–S32 (2004).
21. Esper, F. et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged< 5 years. J. Infect. Dis. 189, 1388–1396 (2004).
22. World Health Organization. WHO Fact Sheet No. 221, April, 2009. Influenza (Seasonal).
23. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. in VPD Surveillence Manual (2002).
24. Update: influenza activity - United States, August 30, 2009-March 27, 2010, and composition of the 2010-11 influenza vaccine. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 59, 423–430 (2010).
25. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. in VPD Surveillence Manual (2002).
26. Morens, D. M., Taubenberger, J. K. & Fauci, A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 198, 962–70 (2008).
27. Henrickson, K. J. Parainfluenza viruses. Clin. Microbiol. Rev. 16, 242–264 (2003).
28. Senchi, K., Matsunaga, S., Hasegawa, H., Kimura, H. & Ryo, A. Development of oligomannose-coated liposome-based nasal vaccine against human parainfluenza virus type 3. Front Microbiol 4, 346 (2013).
29. Lau, S. K. P. et al. Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. J. Clin. Microbiol. 43, 4515–4521 (2005).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

30. Fry, A. M. et al. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990–2004. Clin. Infect. Dis. 43, 1016–1022 (2006).
31. Mohapatra, S. S. & Boyapalle, S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. Clin. Microbiol. Rev. 21, 495–504 (2008).
32. Anderson, L. J., Hendry, R. M., Pierik, L. T., Tsou, C. & McIntosh, K. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. J. Infect. Dis. 163, 687–692 (1991).
33. Falsey, A. R. & Walsh, E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. Clin. Microbiol. Rev. 13, 371–384 (2000).
34. Hall, C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N. Engl. J. Med. 344, 1917–1928 (2001).
35. Anzueto, A. & Niederman, M. S. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. Chest 123, 1664–1672 (2003).
36. Jacques, J. et al. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. J. Clin. Microbiol. 46, 206–213 (2008).
37. Jacobs, S. E., Lamson, D. M., George, K. S. & Walsh, T. J. Human rhinoviruses. Clin. Microbiol. Rev. 26, 135–162 (2013).
38. Sawyer, M. H. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. Curr. Opin. Pediatr. 13, 65–69 (2001).
39. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Pertussis (Whooping Cough) Web Site.
40. World Health Organization. WHO Immunization, Vaccines, and Biologics; Pertussis Web Site.
41. Mattoo, S. & Cherry, J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. Clin. Microbiol. Rev. 18, 326–382 (2005).
42. Srugo, I. et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. Emerg. Infect. Dis. 6, 526–529 (2000).
43. Hahn, D. L., Azenabor, A. A., Beatty, W. L. & Byrne, G. I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. Front. Biosci. J. Virtual Libr. 7, e66-76 (2002).
44. Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia. Annu. Rev. Med. 43, 317–323 (1992).
45. Kuo, C. C., Jackson, L. A., Campbell, L. A. & Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae (TWAR). Clin. Microbiol. Rev. 8, 451–461 (1995).
46. Peeling, R. W. & Brunham, R. C. Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. Emerg. Infect. Dis. 2, 307–319 (1996).
47. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae--Colorado, 2000. Can. Commun. Dis. Rep. Relevé Mal. Transm. Au Can. 27, 104–107 (2001).
48. Klement, E. et al. Identification of risk factors for infection in an outbreak of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract disease. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 43, 1239–1245 (2006).
49. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Disease Listing: Mycoplasma pneumoniae Web Site.
50. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
51. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.
52. Adams, D. A. et al. Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 60, 1–117 (2013).
53. CIFOR Analysis of State Legal Authorities.
54. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
55. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).

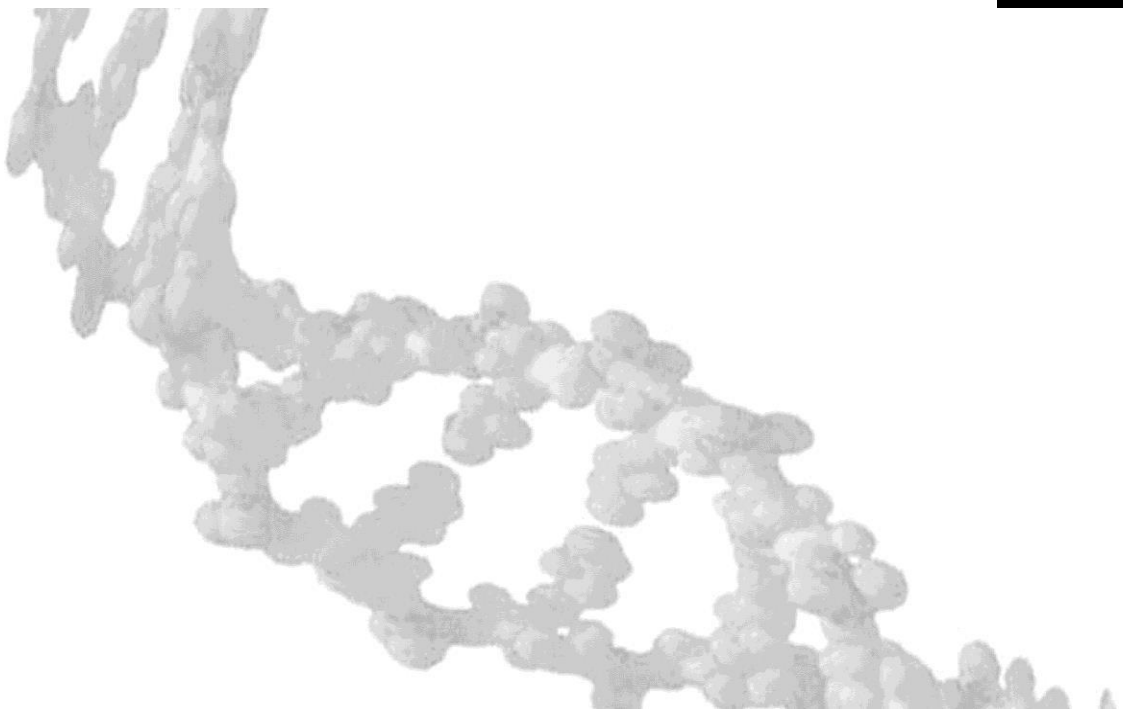
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ... 1
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ПОЯСНЕНИЕ К ТЕСТУ ... 2
Краткое описание обнаруживаемых микроорганизмов ... 3
ПРИНЦИП ПРОЦЕДУРЫ ... 6
ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ... 7
НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ ... 7
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ... 7
Общие меры предосторожности ... 7
Меры предосторожности по безопасности ... 7
Лабораторные меры предосторожности ... 9
Меры предосторожности, связанные с общественным здоровьем ... 10
ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ ... 11
ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ ... 11
ПРОЦЕДУРА ... 12
Шаг 1: Подготовка пакета ... 12
Шаг 2: Гидратация пакета ... 12
Шаг 3: Подготовка смеси образцов ... 13
Шаг 4: Загрузка испытуемой смеси ... 14
Шаг 5: Проведение теста с пакетом ... 15
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ... 18
Контроли процесса ... 18
Мониторинг эффективности тест-системы ... 18
Внешние контроли ... 18
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ... 20
Интерпретация анализа ... 20
Интерпретация микроорганизмов ... 20
Отчет о проведении теста FilmArray RP2plus ... 23
ОГРАНИЧЕНИЯ ... 26
ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ... 29
ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ... 32
Клиническая эффективность ... 32
Предел обнаружения ... 42
Сравнение обнаружения MERS-CoV ... 44
Аналитическая реактивность (инклюзивность) ... 45
Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и эксклюзивность) ... 52
Воспроизводимость ... 55
Помехи ... 62
ПРИЛОЖЕНИЕ A ... 64
Глоссарий символов ... 64
ПРИЛОЖЕНИЕ B ... 65
Контактная и правовая информация ... 65
Гарантийная информация ... 65
ПРИЛОЖЕНИЕ C ... 66
Список литературы ... 66
СОДЕРЖАНИЕ ... 68

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF RFIT-ASY-0124
RFIT-ASY-0125



Респираторная панель (РП) FilmArray®

Инструкция пользователя

IVD

CE

BIOFIRE®
A BIOMÉRIEUX COMPANY

ООО «БайоФайер
Дайегностикс», 515
Колороу Драйв
Солт-Лейк-Сити, Юта 84108, США

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

НАИМЕНОВАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

Респираторная панель (РП) FilmArray

Респираторная панель (РП) FilmArray – это мультиплексный тест на основе нуклеиновых кислот, предназначенный для использования с системами FilmArray для одновременной качественной детекции и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей респираторных заболеваний вирусной и бактериальной природы в носоглоточных мазках (НГМ), полученных от лиц с подозрением на инфекцию респираторных путей. Используя РП FilmArray, можно распознать следующие типы и подтипы организмов: Adenovirus, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Human Metapneumovirus, Influenza A, Influenza A subtype H1, Influenza A subtype H3, Influenza A subtype H1-2009, Influenza B, Parainfluenza Virus 1, Parainfluenza Virus 2, Parainfluenza Virus 3, Parainfluenza Virus 4, Human Rhinovirus/Enterovirus, Respiratory Syncytial Virus, *Bordetella pertussis*, *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae.* Детекция и идентификация специфичных вирусных и бактериальных нуклеиновых кислот из образцов, взятых у лиц с симптомами респираторной инфекции, помогает в диагностике заболеваний в сочетании с анализом других клинических и эпидидемиологических данных. Результаты теста не должны использоваться в качестве единственного основания для постановки диагноза, выбора тактики лечения или принятия других клинических решений. Полученные отрицательные результаты теста могут быть связаны с тем, что патоген не входит в указанный список возбудителей РП, а также инфекцией нижних дыхательных путей, при которой возбудитель не обнаруживается в мазках из носоглотки. Положительные результаты, в свою очередь, не исключают наличия множественного инфицирования организмами, таким образом, выявленные возбудители при проведении теста с использованием РП FilmArray не обязательно будут точной причиной заболевания. При диагностике заболеваний дыхательных путей может потребоваться проведение дополнительных методов исследования (бактериологическое и вирусологическое исследование методом посева на питательные среды, ИФА, радиография).

В связи с небольшим количеством положительных образцов, собранных для определенных микроорганизмов, при проведении проспективного клинического исследования показатели эффективности для *Bordetella pertussis, Coronavirus 229E, Coronavirus OC43, вируса гриппа A H1, вируса гриппа A H3, вируса гриппа A H1-2009, вируса гриппа B, микоплазменной пневмонии, вируса парагриппа 1, вируса парагриппа 2 и вируса парагриппа 4* были изначально определены на основе ретроспективных клинических образцов. Рабочие характеристики для Chlamydophila pneumoniae были определены на основании искусственносозданных клинических образцов.
Достоверная дифференциальная диагностика рино- и энтеровирусов человека при помощи теста РП FilmArray является затруднительной в связи с их генетическим подобием. Полученные положительные результаты теста должны быть сопровождены альтернативными методами диагностики (методом секвенирования или культуральным методом).

Анализ при помощи РП FilmArray для выявления Coronavirus OC43 может обладать перекрестной активностью с некоторыми изолятами Coronavirus HKU1. Двойной положительный результат может быть получен в результате перекрёстной реактивности или может указывать на сочетанное инфицирование.

Рабочие характеристики для вируса гриппа A были определены в период, когда циркуляция вирусов гриппа A типов H1-2009, A H1 и A H3 была доминирующей. Эффективность обнаружения гриппа A может варьировать, если в популяции циркулируют другие штаммы гриппа A или появляется новая вирусологическая группа. Если диагностировано заражение новым типом вируса гриппа A на основании текущих клинических и эпидемиологических критериев скрининга, утвержденных органами общественного здравоохранения, образцы должны собираться при соблюдении соответствующих мер предосторожности в отношении новых вирулентных вирусов гриппа и направляться в государственные или местные учреждения здравоохранения для исследования. В этом случае работу с вирусной культурой следует проводить только при наличии средств биологической защиты уровня не менее 3+.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ И ПОЯСНЕНИЯ К ТЕСТУ

Респираторные патогены являются причиной развития острых местных и системных заболеваний различной степени тяжести, причем наиболее тяжелые случаи развиваются у детей, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом. Симптомы респираторных инфекций включают в себя кашель, ощущение заложенности носа и насморк, лихорадку, головную боль и миалгию. Вследствие сходства симптомов при различных респираторных заболеваниях, которые могут быть спровоцированы многими вирусами и бактериями, постановка точного диагноза, основанная только на клинических симптомах, является затруднительной. Идентификация потенциальных возбудителей помогает врачу выбрать подходящую тактику лечения для пациентов, а также вносит вклад в защиту общественного здоровья. Пакет РП FilmArray предназначен для одновременного обнаружения и идентификации вирусов и бактерий из верхних отделов дыхательных путей следующих видов: аденовирус, коронавирус 229E, коронавирус HKU1, коронавирус NL63, коронавирус OC43, грипп A (с подгруппами генов гемагглютинина H1, H1-2009 и H3) , Гриппа B, метапневмовирус человека, вируса парагриппа 1, вируса парагриппа 2, вируса парагриппа 3, вируса парагриппа 4, респираторный синцитиальный вирус, риновирус / энтеровирус, Bordetella pertussis, Chlamydophila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae. Общие характеристики этих организмов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Респираторные патогены, выявляемые при помощи РП FilmArray

Патоген (аббревиатура)	Классификация (тип генома)	Сезонный подъём заболеваемости*	Наиболее восприимчивые группы населения
Аденовирус (AdV)	Аденовирус (ДНК)	От поздней зимы до раннего лета	Лица всех возрастов, иммунокомпрометированные
(CoV)	Коронавирус (РНК)	Зима, весна	Дети, взрослые
(EV)	Пикорнавирус (РНК)	Лето, ранняя осень	Все возрастные группы
(HRV)	Пикорнавирус (РНК)	Осень, весна	Все возрастные группы
(hMPV)	Парамиксовирус (РНК)	Зима, ранняя весна	Дети
(Flu A)	Ортомиксовирус (РНК)	Зима	Все возрастные группы, 5-20% населения США
(Flu B)	Ортомиксовирус (РНК)	Зима	Все возрастные группы, 5-20% населения США
(PIV1)	Парамиксовирус (РНК)	Осень, с периодичностью раз в 1-2 года	Новорожденные, дети раннего возраста, с ослабленным иммунитетом
(PIV2)	Парамиксовирус (РНК)	Осень, с периодичностью раз в 1-2 года	Новорожденные, дети раннего возраста, с ослабленным иммунитетом
(PIV3)	Парамиксовирус (РНК)	Весна, лето	Новорожденные, дети раннего возраста, с ослабленным иммунитетом
(PIV4)	Парамиксовирус (РНК)	Неизвестно	Все возрастные группы
(RSV)	Парамиксовирус (РНК)	Зима, в зависимости от места	Дети, лица пожилого возраста
Bordetella pertussis	Бактерия (ДНК)	Без сезонных подъёмов	Все возрастные группы
Chlamydophila pneumoniae	Бактерия (ДНК)	Без сезонных подъёмов	Лица старшего детского возраста (подростки), молодёжь, иммунокомпромитированные
Mycoplasma pneumoniae	Бактерия (ДНК)	Вспышки наиболее характерны летом, резкие подъёмы с периодичностью раз в 4-7 лет	Лица старшего детского возраста (подростки), молодёжь

*- на основании сезонности в Северной Америке

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Принцип проведения процедуры

Пакет РП FilmArray– это закрытая система для одноразового использования, которая содержит все химические компоненты, необходимые для выделения, амплификации и обнаружения нуклеиновых кислот многочисленных респираторных патогенов в НГМ. Компоненты из жесткого пластика (принадлежности) пакета РП FilmArray содержат реагенты в лиофилизированной форме. Части из эластичного пластика пакета разделены на закрытые сегменты (блистеры), где осуществляются необходимые химические процессы. Пользователю РП панели FilmArray необходимо загрузить образец в пакет РП FilmArray, поместить пакет в инструмент/модуль FilmArray и начать тестирование. Все остальные операции автоматизированы.

Для проведения исследования необходимо:

1. Достать пакет FilmArray из герметичной упаковки. Поскольку растворы помещались в РП пакет FilmArray под вакуумом, важно хранить пакеты в их защитной упаковке до момента использования.

2. Поместить пакет РП FilmArray в станцию загрузки пакетов FilmArray. Во избежание ошибок станция загрузки пакетов FilmArray оснащена зрительной информацией в виде стрелок с цветовым кодом, чтобы обеспечить правильную загрузку пакета.

3. Загрузить гидратационный раствор в РП пакет FilmArray. После наполнения пакета гидратационным раствором происходит регидратация лиофилизированных реагентов, входящих в состав принадлежностей пакета.

4. Смешать образец с буфером для образцов. Буферный раствор для образцов содержит реагенты, инактивирующие РНКазу в образцах и способствующие связыванию нуклеиновых кислот с магнитными шариками для этапа выделения.

5. Загрузить смесь образца и буфера в РП пакет. Когда смешанная проба загружена, необходимо добавить к образцу контроль качества теста, входящий в состав принадлежностей пакета. Контроль качества обеспечивает выполнение всех ключевых этапов, происходящих в пакете.

6. Поместить пакет в инструмент/модуль и запустить тестирование. Программное обеспечение FilmArray предусматривает компьютерную анимацию, иллюстрирующую шаги, необходимые для запуска тестирования.

7. Просмотреть результаты в отчете о тестировании по завершении анализа.

Далее представлен обзор операций и процессов, происходящих во время тестирования FilmArray:

1. **Выделение и очистка нуклеиновых кислот** – выделение нуклеиновых кислот осуществляется в первых трех блистерах пакета. Проба лизируется комбинацией химических и механических (измельчение шариками) процессов, а высвобожденная нуклеиновая кислота связывается, промывается и элюируется с использованием технологии магнитных частиц. Эти шаги занимают около десяти минут, и можно услышать высокий звук аппарата по измельчению гранул во время первых нескольких минут работы.

2. **Обратная транскрипция и 1-ая ступень мультиплексной ПЦР** – так как многие патогены, идентифицируемые при помощи РП – это РНК-содержащие вирусы, этап обратной транскрипции выполняется для конвертации вирусной РНК в кДНК до этапа амплификации. Раствор очищенной нуклеиновой кислоты комбинируется с предварительно подогретым мастер-миксом, чтобы инициировать этап обратной транскрипции и последовательное термоциклирование для множественной ПЦР. Результатом первой ступени ПЦР является достижение присутствия целевых нуклеиновых кислот в образце.

3. **2-я ступень ПЦР** – продукты 1-й ступени ПЦР разбавляются и смешиваются со свежими реагентами

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПЦР, содержащими интеркалирующий флуоресцентный краситель ДНК (LCGreen® Plus, ООО БайоФайер Дайегностикс»). Этот раствор распределяется по матрице 2-й ступени ПЦР. Отдельные каналы матрицы содержат праймеры для различных матриц (каждый представлен в трех экземплярах), которые нацелены на последовательности специфических нуклеиновых кислот, обнаруженных для каждого патогена, а также на контрольный материал. Эти праймеры расположены «гнездами» или иначе в соответствии со специфическими продуктами 1-й стадии мультиплексной реакции, что усиливает восприимчивость и специфичность реакций.

4. **Анализ плавления ДНК** – после 2-й ступени ПЦР температура медленно увеличивается, а флуоресценция в каждом канале контролируется и анализируется, чтобы сгенерировать кривую плавления. Температура, при которой плавится специфический продукт ПЦР (температура плавления или T_m),постоянна и предсказуема, а программное обеспечение FilmArray автоматически оценивает данные от реплицированных каналов для каждой матрицы и составляет отчет. Описание интерпретации данных и отчетов см. в разделе «Интерпретация результатов» данного буклета.

Программное обеспечение FilmArray контролирует работу инструмента/модуля, собирает и анализирует данные и автоматически генерирует отчет о тесте в конце анализа. Весь процесс занимает около часа. Дополнительную подробную информацию можно найти в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЙ МАТЕРИАЛ

Каждый набор содержит реагенты в количестве, достаточном для проведения тестирования 30 или 6 образцов (набор, включающий 30 или 6 пакетов):

- отдельно запакованные пакеты с РП FilmArray
- одноразовые ампулы с буфером для пробы (1,0 мл)
- одноразовые предварительно наполненные ампулы для введения гидрата (1,5 мл) (синие)
- одноразовые ампулы для введения пробы (красные)
- индивидуально запакованные пипетки для переноса

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

Система FilmArray включает:

- FilmArray, FilmArray 2.0 или FilmArrayTorch и программное обеспечение
- Станция для загрузки пакетов FilmArray

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры безопасности

1. Для использования только в целях диагностики *in vitro*.
2. Данный прибор запрещен к продаже на заказ или по заказу физических лиц или клинических лабораторий; использование прибора запрещено физическим лицам, в том числе на заказ или по их заказу.
3. Интерпретация результатов по РП FilmArray должна проводиться медицинским работником с учетом признаков и симптомов пациента и результатов других диагностических тестов.
4. Пакеты РП FilmArray должны применяться только с системами FilmArray.
5. Рабочие характеристики РП FilmArray определялись только для образцов назофарингеальных мазков (НФМ).
6. Всегда проверяйте срок годности на пакете и не используйте пакет после истечения срока годности.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

7. Пакеты FilmArray должны храниться под вакуумом в индивидуально упакованных контейнерах. Убедитесь, что инструмент/модуль FilmArray доступен и готов к использованию, до распаковки пакета в целях сохранения целостности вакуума пакета для надлежащей работы

Меры безопасности

1. Необходимо носить соответствующие средства индивидуальной защиты, включая (но не ограничиваясь) одноразовые непудренные перчатки и лабораторные халаты. Необходимо обеспечить защиту кожи, глаз и слизистых оболочек. Следует часто менять перчатки при обращении с реагентами или образцами.
2. Со всеми образцами и отходами следует обращаться как с потенциальными переносчиками инфекционных агентов. Необходимо соблюдать правила техники безопасности, изложенные, например, в документе *«Биологическая безопасность в микробиологических и биохимических лабораториях»*,[62] разработанном центрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ) и Национальным институтом здравоохранения (НИЗ), документе Института клинических и лабораторных стандартов, *«Защита лабораторных работников от инфекционных заболеваний, распространяемых на рабочем месте»*[63] или в других нормативах.
3. Следуйте Вашим внутренним инструкциям по безопасности в отношении обращения с биологическими образцами.
4. Если на основании текущих критериев клинического и эпидемиологического скрининга предполагается заражение новым вирусом гриппа А, образцы должны собираться с соответствующими мерами предосторожности в отношении инфекционного заражения для новых вирулентных вирусов гриппа и отправляться в государственный или местный отдел здравоохранения для тестирования. В этом случае работу с вирусной культурой следует проводить только при наличии средств биологической защиты уровня не менее 3+.
5. Материалы, используемые в данном анализе, включая реагенты, пробы и используемые буферные флаконы, должны храниться в соответствии с федеральными, государственными и местными нормативами.
6. Буферу для пробы присвоена следующая классификация: острая токсичность (категория 4), серьезное повреждение глаз (категория 1) и раздражение кожи (категория 2). Пожалуйста, обратитесь к паспорту безопасности материала в наборе реагентов FilmArray (сертификат безопасности продукции/паспорт безопасности химической продукции) для получения более подробной информации. Следует соблюдать следующие меры предосторожности:

   Носите защитные перчатки/защитные очки/защитную маску.

   ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Тщательно промойте водой в течение нескольких минут. Достаньте контактные линзы при их наличии, если это возможно, и продолжайте промывать. Обратитесь за медицинской помощью.

   ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Обратитесь за медицинской помощью в случае недомогания.
7. Буфер для пробы может образовывать опасные смеси и пары при смешивании с отбеливателями и другими дезинфицирующими средствами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Никогда не добавляйте отбеливатель в буфер для пробы или отходы проб.

8. Отбеливатель, рекомендуемое дезинфицирующее средство, является коррозионным и может вызвать сильное раздражение или повреждение глаз и кожи. Пары могут раздражать дыхательные пути. Отбеливатель вреден при проглатывании или вдыхании. Рекомендуются следующие меры первой помощи.

   Контакт с глазами: Держите глаза открытыми и промывайте водой 15-20 минут. После 5 минут достаньте контактные линзы при их наличии и продолжайте промывать. Обратитесь за медицинской помощью.

   Контакт с кожей: Немеленно промойте кожу большим количеством воды (минимум 15 минут). В случае появления раздражения обратитесь за медицинской помощью.

   Проглатывание: Не вызывайте рвоту. Выпейте полный стакан воды. В случае появления раздражения

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

обратитесь за медицинской помощью.

Лабораторные меры предосторожности

1. Предупреждение загрязнения организмами

Из-за высокой чувствительности РП FilmArray важно защищать от загрязнений рабочую зону, тщательно следуя следующим рекомендациям:

- Работники лаборатории могут быть инфицированы общими респираторными патогенами и могут непреднамеренно загрязнять образец во время его обработки. Чтобы этого избежать, образцы должны обрабатываться, а пакеты должны загружаться в бокс с биозащитой. Если бокс с биозащитой не используется, при подготовке образцов следует использовать вытяжной шкаф (например, рабочую станцию PCR AirClean), брызгозащитное ограждение (например, Bel-Art Scienceware Splash Shields) или защитную маску для лица.
- Бокс с биозащитой, который используется для получения вирусной или бактериальной культуры, не должен использоваться для подготовки образца или загрузки пакета.
- Перед началом обработки образца необходимо тщательно очистить обе рабочие зоны и станцию для загрузки пакетов FilmArray, используя подходящее чистящее средство, такое как свежеприготовленный 10%-ый раствор хлора или аналогичное дезинфицирующее средство. Во избежание скопления осадков и возможного ингибирования ПЦР, следует промыть продезинфицированные поверхности водой.
- Некоторые бесклеточные вакцины Bordetella pertussis (то есть Pentacel®, Daptacel® и Adacel®) содержат ДНК, определяемую ПЦР. Загрязнение вакциной образцов или материалов для испытаний может привести к ложноположительным результатам для B. pertussis. Образцы не следует собирать или обрабатывать в местах, подверженных воздействию вакцинного материала B. pertussis, и во время сбора и обработки образцов следует уделять особое внимание, чтобы избежать заражения (http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcrbestpractices.html).
- Образцы и пакеты должны проходить обработку по одному за раз.
- Необходимо использовать чистые перчатки для выемки материала из упаковочных пакетов, и снова герметично закрыть упаковочные пакеты, пока они не используются.
- Следует менять перчатки и очищать рабочую зону в период между анализами разных образцов.
- Работники лаборатории с активными респираторными симптомами (насморк, кашель) должны носить хирургическую маску (или ее эквивалент) и избегать прикосновения к маске при подготовке образцов.

2. Предотвращение загрязнения ампликоном

Общей проблемой ПЦР-анализа является ложноположительный результат, обусловленный загрязнением рабочей зоны ампликоном ПЦР. Поскольку пакет РП FilmArray – это закрытая система, риск загрязнения ампликоном низкий при условии, что пакеты остаются целыми после того, как тест завершен. Необходимо придерживаться следующих руководств во избежание загрязнения ампликоном:

- Выбрасывайте использованные пакеты в подходящий контейнер для биологически опасных веществ сразу после завершения тестирования.
- Избегайте ненормального обращения с пакетами по окончании теста.
- Избегайте взаимодействия пакетов с острыми краями или иными предметами, которые могут стать причиной образования прокола.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если на наружной поверхности пакета обнаружена жидкость, жидкость и пакет необходимо незамедлительно изолировать и выбросить в контейнер для биологически опасных веществ. Инструмент/модуль и рабочее пространство должны быть обеззаражены, как описано в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

НЕ ПРОВОДИТЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОКА РАБОЧЕЕ МЕСТО НЕ БУДЕТ ОБЕЗЗАРАЖЕНО.

ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Все компоненты набора должны храниться и использоваться при комнатной температуре (15–25 ºC), включая пакеты с реагентами и буферы. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**
2. Избегайте хранения любых материалов рядом с нагревателями или охлаждающими приборами или под прямыми солнечными лучами.
3. Всегда проверяйте срок годности и не используйте реагенты по истечении срока годности, указанного на пакете или наборе.
4. Все компоненты набора должны храниться и использоваться вместе. Не использовать компоненты из одного набора совместно с компонентами из другого.
5. Не доставайте пакеты из их упаковки до тех пор, пока образцы не будут подготовлены к тестированию. Как только упаковка с пакетами вскрыта, пакет необходимо загрузить как можно скорее (в течение приблизительно 30 минут).
6. Как только пакет будет загружен, запуск теста должен быть произведен как можно скорее (в течение 60 минут).

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

В данном разделе описаны требования к сбору, подготовке и обращению с анализами, которые помогут обеспечить точные результаты теста.

Подготовка носоглоточного мазка – НГМ должен быть взят при помощи стандартной техники и немедленно помещён в транспортную среду для вирусологических образцов.

Минимальный объем образца – для тестирования необходимо 0,3 мл (300 мкл) образца.

Транспортировка и хранение – образцы, помещенные в вирусологические транспортные среды, должны быть обработаны и проанализированы как можно скорее. В случае, если образцы необходимо хранить течение некоторого времени, образцы можно хранить при температуре от 18-30 °C до 4 часов, в холодильнике при температуре 2-8°C в течение 3 дней или в морозильнике при температуре <-15 °C до 30 дней.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ

Для получения более детальной информации и графических представлений, указанных далее инструкций, смотрите краткое руководство по респираторной панели FilmArray, обучающее видео FilmArray или соответствующую инструкцию по эксплуатации FilmArray.

При работе с пакетами и образцами необходимо использовать перчатки и прочие средства индивидуальной защиты. Одновременно следует работать только с одним РП пакетом FilmArray. Когда образец добавляется в пакет, его необходимо быстро поместить в инструмент/модуль для начала

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

тестирования. После того как анализ будет завершен, пакет следует выбросить в контейнер для биологически опасных веществ.

Подготовьте пакет

1. Тщательно очистите рабочую зону и станцию для загрузки пакетов FilmArray при помощи свежеприготовленного 10%-го раствора хлора (или подходящего дезинфицирующего средства) с последующим промыванием водой.

ПРИМЕЧАНИЕ: Если герметичная упаковка пакета не повреждена, пакет все еще можно использовать. Попробуйте гидратировать пакет, следуя шагам в разделе «Гидратация пакета». Если гидратация прошла успешно, продолжайте проведение теста. Если гидратация не удалась, выбросьте пакет и используйте новый пакет для тестирования образца.

2. Достаньте пакет РП FilmArray из герметичной упаковки, разорвав или разрезав внешнюю упаковку по перфорированной линии, открыв защитный алюминиевый контейнер.
3. Аккуратно поместите пакет в станцию для загрузки пакетов таким образом, чтобы штрих-код совпадал с ридером и мог быть прочитан, затем сдвиньте гибкую пленочную часть пакета в загрузочную станцию, таким образом, чтобы красные и синие ярлыки на пакете совпали с красными и синими стрелками на станции для загрузки пакетов.
4. Загрузите ампулу для введения гидратанта с синим колпачком в синий канал станции для загрузки пакетов.
5. Загрузите ампулу для введения пробы с красным колпачком в красный канал станции для загрузки пакетов.

Гидратация пакета

1. Проверните и извлеките ампулу для введения гидратанта (синяя крышка), оставив колпачок в станции для загрузки пакетов.
2. Вставьте кончик канюли в гидратационное отверстие пакета, расположенное прямо под голубой стрелкой на станции для загрузки пакетов. Вдавите его уверенным и быстрым движением (с усилием) до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.
3. Убедитесь, что пакет гидратирован.
4. Отогните этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в каналы с реагентом (расположенные в основании неподвижной пластиковой части пакета). Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если пакет не получится гидратировать (видны сухие реагенты, а также белые гранулы), проверьте, чтобы уплотнение отверстия было удалено, убедившись, что канюля ампулы полностью установлена в гидратационное отверстие. Если пакет не получится гидратировать, возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовьте пакет».

Подготовьте смесь образца

1. Возьмите ампулу с буфером для образца таким образом, чтобы ее кончик был направлен вверх.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аккуратно обращайтесь с ампулой и не допускайте касания кончика во время работы, поскольку это может привести к загрязнению.

2. Осторожно сдавливайте текстурированный пластиковый выступ сбоку ампулы, пока шов не лопнет.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3. Переместите большой и указательный палец так, чтобы охватить место между текстурированным пластиковым выступом и дном ампулы, затем переверните над красной ампулой для введения образца и выдавите буфер для образца медленным, сильным нажатием, затем сразу сжав его еще раз. Избегайте образования большого количества пузырьков.
4. Тщательно перемешайте образец пациента.
5. Используя переносящую пипетку, поставляемую в тестовом наборе, наберите образец до третьей линии (примерно 0,3 мл). Добавьте образец в красную ампулу для введения образца. Плотно

ПРИМЕЧАНИЕ: НЕ используйте переносящую пипетку для перемешивания образца, если он уже загружен в ампулу для введения образца.

закройте ампулу для введения образца.

6. Достаньте ампулу для введения образца и, аккуратно переворачивая не менее 3-х раз, перемешайте содержимое.
7. Верните ампулу для введения образца в станцию для загрузки пакетов.

Загрузите смесь образца

1. Медленно выкрутите ампулу для введения образца из колпачка и оставьте на 3-5 секунд.

ПРИМЕЧАНИЕ: Важно остановиться после выкручивания ампулы для введения образца во избежании утечки образца и загрязнения рабочей зоны.

2. Извлеките ампулу для введения образца, оставив колпачок в станции для загрузки пакетов, и вставьте конец канюли в порт устройства пакета, расположенный непосредственно под красной стрелкой станции для загрузки пакетов. С усилием, уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.
3. Убедитесь, что образец загружен. Отогните этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в канал с реагентом, расположенный рядом с отверстием для загрузки образца. Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если не получится извлечь образец из ампулы для введения образца, пакет необходимо выбросить. Возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовьте пакет».
4. Выбросьте ампулу для введения гидратанта и ампулу для введения образца в соответствующий контейнер для игл, контактирующих с биологически опасными веществами.
5. Запишите идентификационный номер образца в соответствующую графу на этикетке пакета (или прикрепите ID штрих-код образца) и удалите пакет из станции загрузки пакетов.

Запустите пакет

Программное обеспечение FilmArray включает пошаговые, отображаемые на экране инструкции, которые сопровождают оператора в ходе выполнения тестирования. Краткое описание систем FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArray Torch представлено ниже. Для получения более детальной информации обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray.

FilmArray и FilmArray 2.0

1. Убедитесь, что система FilmArray включена и программное обеспечение запущено.
2. Откройте крышку доступного инструмента (если он не был уже открыт).

ПРИМЕЧАНИЕ: Доступный инструмент обозначен постоянным зеленым цветом напротив позиции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3. Вставьте пакет FilmArray в инструмент.

   Расположите пакет таким образом, чтобы матрица была справа, а пленка была направлена вниз по отношению к инструменту FilmArray. Красные и синие ярлыки на пакете FilmArray должны совпадать с красными и синими стрелками на инструменте FilmArray. Пакет устанавливается в нужное положение со щелчком. При правильной установке будет виден штрих-код, а ярлык можно прочесть сверху пакета. Прибор и программное обеспечение должны определять, что пакет установлен неправильно, до перехода к следующему этапу.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Если пакет не входит в инструмент легко, слегка надавите на крышку инструмента, чтобы убедиться, что он полностью открыт.

4. Считайте штрих-код с пакета FilmArray, используя сканер.

   Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете, и вводятся автоматически после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер и тип пакета можно ввести вручную, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Не сканировать штрих-код до установки пакета в инструмент.

5. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен автоматически или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка «Протокол».
7. Введите имя пользователя и пароль в поля «Имя» и «Пароль».
8. Закройте крышку инструмента FilmArray.
9. Нажмите на кнопку «Начать тестирование» на экране. Как только тестирование запущено, на экране отображается перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

   ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

10. Когда исследование завершится, следуйте инструкциям на экране, чтобы открыть инструмент и достать пакет.
11. Незамедлительно выбросьте его в контейнер для биологически опасных веществ.
12. Результаты автоматически отображаются на экране в разделе отчетов. Выберите Print, чтобы распечатать отчет, или Save, чтобы сохранить как PDF-файл.

FilmArray Torch

1. Убедитесь, что система FilmArrayTorch включена.
2. Выберите доступный модуль на сенсорном экране.
3. Считайте штрих-код на пакете FilmArray, используя сканер штриховых кодов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Информация о пакете (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете. Данные вводятся автоматически после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно внести вручную в соответствующие поля, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.

4. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен вручную или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
5. Вставьте пакет в модуль.

   Убедитесь, что этикетка пакета располагается сверху пакета и не внахлест. Как только пакет будет установлен, модуль захватит пакет сверху и втянет его в камеру.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка протоколов.
7. Введите имя и пароль оператора, затем выберите «Далее».

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта имени пользователя остается красным до тех пор, пока программное обеспечение не распознает имя пользователя.

8. Проверьте введенную информацию о запуске на экране. Если все верно, выберите «Начать тестирование».

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

9. В конце тестирования статус модуля сменяется на «Завершено» и пакет частично выталкивается.
10. Выберите «Модуль завершен» на инструментальной панели, чтобы ознакомиться с отчетом.

    Выберите «Печать» для выведения отчета на печать или «Сохранить», чтобы сохранить отчет в

    файле PDF
11. Достаньте пакет из модуля и незамедлительно выбросьте в контейнер для биологически опасных веществ.

ПРИМЕЧАНИЕ: После удаления пакета отчет будет доступен только через функцию «Поиск запусков».

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроль анализа

В каждом пакете предусмотрено два контроля:

1. **Контроль обработки РНК**
   Контроль процесса анализа РНК нацелен на транскрипцию РНК дрожжевых грибков *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжевые грибы представлены в пакете в лиофилизированном виде и регидратируются при загрузке образца. Контрольный материал проходит все стадии процесса тестирования, включая лизис, очистку нуклеиновой кислоты, обратную транскрипцию, 1-ю стадию ПЦР, разбавление, 2-ю стадию ПЦР и плавление ДНК. Положительный результат контроля указывает на то, что все шаги, выполненные в пакете РП FilmArray, прошли успешно.
2. **Контроль ПЦР 2**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Контрольный анализ ПЦР2 обнаруживает целевую ДНК, высушенную в лунках матрицы наряду с соответствующими праймерами. Положительный результат указывает на то, что 2-я стадия ПЦР прошла успешно.

Оба контрольных анализа должны быть положительными, чтобы тестирование считалось пройденным. Если какой-либо из двух типов контроля дает сбой, в поле «Контроль» в отчете по тесту (верхний правый угол) будет отображаться «Попытка не удалась» и все результаты в списке будут отмечены как недействительные. Если контроль не проходит, образец должен быть протестирован с использованием нового пакета.

Характеристики системы контрольных испытаний

Можно задать значения Tm для контроля обработки РНК или контроля ПЦР2 и отчетов об обслуживании обслуживании в соответствии со стандартными лабораторными методиками контроля качества [42-43].выходит за пределы допустимого диапазона (80,2-84,2 для контроля процесса РНК и 74,1-78,1 для контроля ПЦР2). Программное обеспечение FilmArray автоматически прерывает тестирование, если температура плавления (Tm) для контроля обработки РНК или контроля ПЦР2 выходит за пределы допустимого диапазона (80,2-84,2 для контроля обработки РНК и 74,1-78,1 для контроля ПЦР2). Любые изменения значений должны быть исследованы. Обратитесь в Службу Технической Поддержки, чтобы получить консультацию по контролям вне диапазона.

Надлежащая лабораторная практика рекомендует регулярное проведение внешнего положительного и отрицательного контроля. Вирусная транспортная среда может быть использована в качестве внешнего отрицательного контроля. Предварительно охарактеризованные как положительные или отрицательные образцы с введенными микроорганизмами могут использоваться в качестве внешнего положительного контроля. Внешний контроль должен применяться согласно соответствующим требованиям аккредитованной организации в зависимости от конкретного случая.

ПРИМЕЧАНИЕ: При проведении двух контрольных анализов (RNA Process Control и PCR2 Control) следует записывать протоколы на отдельных контрольных диаграммах, так как ожидаемые значения Tm для этих двух элементов управления различны.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Программное обеспечение FilmArray автоматически анализирует и интерпретирует результаты теста и отображает конечные результаты в отчете по тесту (образец отчета по тесту см. в Кратком руководстве по РП панели FilmArray). Анализ, выполняемый программным обеспечением FilmArray, и детали отчета по тесту приведены ниже.

Интерпретация пробы

По завершении 2-й ступени ПЦР инструмент/ модуль выполняет анализ плавления ДНК с высоким разрешением по продуктам ПЦР и измеряет флуоресцентный сигнал, генерируемый в каждом канале (подробную информацию см. в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray). Затем программное обеспечение FilmArray выполняет несколько анализов и выводит конечный результат по тесту.

Анализ кривых плавления. Программное обеспечение оценивает кривую плавления ДНК для каждой лунки матрицы 2-й стадии ПЦР, чтобы определить наличие продукта ПЦР в данной лунке. Если кривая плавления указывает на наличие продукта ПЦР, программа анализа рассчитывает температуру плавления (Tm) кривой. Значение Tm затем сравнивается с ожидаемым диапазоном Tm анализа. Если программа определяет кривую плавления как положительную и Tm находится в типичном диапазоне Tm теста, кривая плавления называется положительной. Если программа определяет, что кривая плавления отрицательна или не соответствует диапазону Tm, кривая плавления называется отрицательной.

Анализ копий. Когда кривые плавления определены, программное обеспечение оценивает три копии для

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

каждого теста, чтобы определить результат анализа. Для того чтобы обозначить тест как положительный, необходимо, чтобы не менее двух соответствующих кривых плавления из трех получили статус положительных, и Tm для не менее двух из трех положительных кривых плавления были идентичными (в пределах 1°C). Тесты, не соответствующие данным критериям, называются отрицательными.

Интерпретация организмов

Для многих организмов, обнаруживаемых РП FilmArray, считается, что организм обнаружен, если хотя бы одна из соответствующих проб окажется положительной. Например, при проведении теста с *Метапневмовирусом человека* получим результат «*Обнаружен Метапневмовирус человека*», если не менее двух из трех копий одного анализа на *метапневмовирус человека* будут иметь одинаковые положительные пики плавления со значениями Tm, находящимися в диапазоне Tm, характерном для данного теста. Результаты исследований для аденовируса, группы риновируса / энтеровируса человека и вируса гриппа А зависят от интерпретации результатов нескольких анализов. Ниже приводится интерпретация и последовательное тестирование этих трех показателей.

Группа риновирусов/ энтеровирусов

Пакет РП FilmArray содержит шесть различных анализов (HRV1, HRV2, HRV3, HRV4, Entero 1, Entero 2) для обнаружения риновирусов и энтеровирусов. Несмотря на имеющиеся различия этих вирусов, они обладают выраженным сходством. Таким образом, шесть анализов не могут точно дифференцировать риновирус и энтеровирус. Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждый из шести анализов независимо (как описано выше), и результаты объединяются в качестве окончательного результата теста для вируса (ов). Если какой-либо из шести анализов оказывается положительным, в отчете исследования будет указан РИНОВИРУС / ЭНТЕРОВИРУС ЧЕЛОВЕКА ОБНАРУЖЕН. Если все шесть анализов отрицательные, в отчете исследования будет указано РИНОВИРУС/ЭНТЕРОВИРУС ЧЕЛОВЕКА НЕ ОБНАРУЖЕН. В случае положительного результата теста на риновирус/ энтеровирус человека, следует провести дополнительные исследования с использованием альтернативных методов (например, вирусологический культуральный анализ или при помощи метода секвенирования).

ПРИМЕЧАНИЕ. Несмотря на названия, анализы HRV (1-4) и Entero (1-2) не являются специфическими для обнаружения риновируса человека или энтеровируса соответственно. Индивидуальные результаты анализа не могут использоваться для дифференциации этих двух вирусов.

Аденовирус

Пакет РП FilmArray содержит два различных теста (Adeno, Adeno2) для обнаружения аденовируса. Программное обеспечение FilmArray интерпретирует каждый из этих анализов независимо (как описано выше), и результаты объединяются в качестве окончательного результата теста для вируса. Если один из двух тестов оказывается положительным, в тестовом отчёте будет указано АДЕНОВИРУС ОБНАРУЖЕН. Если оба анализа отрицательные, в тестовом отчёте будет указано АДЕНОВИРУС НЕ ОБНАРУЖЕН.

Вирус гриппа А

Тест РП FilmArray предназначен как для обнаружения вирусов гриппа А, так и для дифференциации подтипов гемагглютинина. Для этой цели РП FilmArray использует два теста гриппа А (FluA-pan-1 и FluA-pan-2) и три теста для определения подтипов с использованием гена гемагглютинина, (FluA-H1-pan, FluA-H1-2009 и FluA- H3). Анализ FluA-H1-pan предназначен для обнаружения как гриппа А H1, так и варианта гриппа А H1-2009. Каждый из отдельных анализов интерпретируется независимо (как описано выше), а результат теста для гриппа А основан на комбинированных результатах пяти анализов, как указано в таблице 2.

В общем, грипп А определяется как обнаруженный, если хотя бы один из двух анализов FluA-pan положителен, а также положителен результат анализа на гемагглютинин. Если ни один из анализов FluA-pan не является положительным, но анализ на гемагглютинин положителен, результат считается сомнительным для этого конкретного подтипа, а образец следует протестировать повторно. Если один из анализов FluA-pan положителен, а тест на определение гемагглютинина отрицательный, результат является сомнительным для гриппа А, а образец следует протестировать повторно. Все сомнительные результаты должны быть проверены повторно.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл.2 Возможные результаты анализа для гриппа А и их интерпретация

Анализ / Финальный результат	FluA-pan тесты (n=2)	FluA-H1-pan	FluA-H1-2009	FluA-H3	Последующий контроль
Грипп А Не Обнаружен	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Не требуется
Грипп А H1	≥ 1 положит.	Положит.	Отриц.	Отриц.	
Грипп А H3	≥ 1 положит.	Отриц.	Отриц.	Положит.	
Грипп А H1- 2009	≥ 1 положит.	Любой результат	Положит.	Отриц.	
Грипп А H1 и Грипп А H3	≥ 1 положит.	Положит.	Отриц.	Положит.	Редко, но возможно наличие нескольких инфекций, рекомендуется повторное тестирование для подтверждения результата
Грипп А H1- 2009 и H3	≥ 1 положит.	Любой результат	Положит.	Положит.	
Грипп А (подтип не идент.)	2 положит.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	См. ниже
Грипп А сомнит.	1 положит.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Повторить тестирование
Грипп А H1 сомнит.	Отриц.	Положит.	Отриц.	Отриц.	
Грипп А H3 сомнит.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Положит.	
Грипп А H1-2009 сомнит.	Отриц.	Любой результат	Положит.	Отриц.	

***-** РП FilmArray может одновременно обнаруживать несколько вирусов гриппа А, содержащихся во FluMist назальной вакцине

- Повторяющиеся множественные положительные результаты должны быть подтверждены другими методами, одобренными FDA

Вирус гриппа А (подтип не определён)

Если оба теста FluA-pan положительны, но ни один из подтипов не выявлен, результат теста следует интерпретировать как ГРИПП А (ПОДТИП НЕ УСТАНОВЛЕН). Этот результат может возникнуть, когда титр вируса в образце низкий и гемагглютинин не обнаружен. Этот результат может также указывать на наличие нового штамма гриппа А. В обоих случаях рассматриваемый образец следует протестировать повторно. Если повторный тест дает другой результат, проверьте образец в третий раз, чтобы получить точный результат. Если повторный тест показывает тот же самый результат, ссследует проверить пакет РП с помощью соответствующих внешних контрольных материалов (известные положительные образцы контроля для гриппа А H1, гриппа А H3 и гриппа А H1-2009), при этом также следует провести отрицательный контроль на наличие загрязнений ПЦР-продукта. Если РП FilmArray точно идентифицирует внешний и отрицательные контроли, обратитесь в соответствующие органы общественного здравоохранения для подтверждения результатов тестирования.

Отчет по тесту РП FilmArray

Отчет по тесту РП FilmArray выводится автоматически по завершении теста и имеет три раздела: «Суммарный отчет о ходе тестирования», «Общие результаты» и «Подробности о ходе тестирования» (Чтобы ознакомиться с примером отчета по тесту см. Краткое руководство по респираторной панели FilmArray). Отчет по тесту может

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

быть сохранен в виде файла в формате PDF или выведен на печать.

В разделе **«Суммарный отчет о ходе тестирования»** отражаются идентификационный номер образца, время и дата тестирования, результаты контроля и сводный отчет по результатам теста. Любой организм с результатом «Обнаружено» или «Сомнительно» будет отображен в списке в соответствующем поле суммарного отчета. Если все из этих тестов были отрицательными, тогда на экране будет отображено «Ничего» в поле «Обнаружено». Контроль отмечается как «Пройдено», «Неудачно» или «Недействительно». Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Поле контроля».

В разделе **«Общие результаты»** отчета по тесту перечислены результаты для каждого организма, проверяемого данной панелью. Возможные результаты для каждого организма: «Обнаружено», «Не обнаружено», «Сомнительно» или "Недействительно". Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Общие результаты».

Раздел **«Подробности о ходе тестирования»** предоставляет дополнительную информацию о ходе тестирования, включая информацию о пакете (тип, номер партии и серийный номер), статусе тестирования (завершено, не завершено, прервано, ошибка прибора, ошибка связи с прибором или программная ошибка), протоколе, который использовался для проведения теста, личности оператора, выполнившего тестирование, а также инструменте/модуле, использовавшемся для проведения тестирования.

После завершения тестирования можно отредактировать идентификационный номер образца. Если эта информация была изменена, в отчет по тесту вносится дополнительная секция под названием **«История изменений»**. Данный раздел «История изменений» указывает все поля, которые были изменены, изначальную запись, исправленную запись, оператора, выполнившего изменения, и дату совершенного изменения. Идентификационный номер образца – это единственное поле в отчете, которое можно изменить.

Поле контроля

В поле контроля в отчете по тесту будет отображено «Выполнено», «Не выполнено» или «Недействительно». В поле контроля отображается запись «Выполнено» только в том случае, если тестирование завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы) и оба контрольных теста пакета (контроль обработки РНК и контроль ПЦР2) были успешны. В поле контроля будет указано «Не выполнено», если тестирование было завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы), но один или оба контрольных теста пакета неудачны (0 или 1 положительный результат для обоих контролей, каждый в трех повторах). Если напротив контрольного результата стоит «Не выполнено», результат для всех тестов на панели отображается как «Недействительно», а образец необходимо повторно протестировать, используя новый пакет.

Таблица 3 представляет краткий обзор и объяснение возможных результатов контроля и последующих действий.

FilmArray контролирует каждый прогон, чтобы убедиться, что прибор работает в соответствии со спецификациями и обнаруживает ошибки аппаратного или программного обеспечения, которые могут повлиять на точность результатов теста. Если обнаруживается неисправность прибора или возникает ошибка в ПО, аналитический цикл прекращается автоматически, а в поле «Управление» в отчете будет отображаться «Неверно», и все результаты теста в сводке результатов отчета также будут отображаться как «Неверно». Чтобы определить, почему не удалось выполнить тест, обратите внимание на конкретные коды ошибок, отображаемые на экране, и обратитесь к разделу «Состояние выполнения» в разделе отчёта «Сведения о прогоне». В строке состояния прогона будет выведено сообщение «Незавершено», «Отменено», «Ошибка программного обеспечения», «Ошибка прибора» или «Ошибка связи с прибором». Обратитесь к руководству оператора FilmArray или обратитесь в службу технической поддержки для получения дополнительной информации. Образец следует повторно протестировать после исправления ошибки или с помощью альтернативного инструмента / модуля FilmArray.

Таблица 3. Интерпретация поля контроля в отчете по тесту РП FilmArray

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты контроля	Объяснение	Необходимые действия	Итог
Выполнено	Тестирование завершено успешно, и Оба контроля пакета прошли успешно.	Нет	Описание результатов, включённых в отчет по тесту.
Не выполнено	Тестирование завершено успешно, НО По крайней мере один из контролей пакета (контроль обработки РНК и/или контроль ПЦР2) не удался.	Повторите тест, используя новый пакет.	Следует принять результаты повторенного теста. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.
Недействительно	Контроли недействительны, т.к. тестирование не завершено. (Обычно это указывает на программную или аппаратную ошибку).	Отметьте коды ошибок, выводимые на экран во время тестирования и в поле «Статус тестирования» в разделе отчета «Подробности о ходе тестирования». Обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray или свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций. Если ошибку устранить не получилось, повторите тест или повторите тест, используя другой инструмент/модуль. Если ошибка произошла в течение первых 30 секунд прогона, этот же пакет может использоваться для повторного теста (в течение 60 минут после загрузки пакета) с использованием того же инструмента или другого прибора / модуля, если он доступен.	Примите действительные результаты повторного тестирования. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.
		Если ошибка возникла или вы не уверены, когда она произошла, вернитесь к исходному образцу, чтобы загрузить новый пакет. Повторите тест с новым пакетом на том же приборе / модуле или другом, если возможно.	

Общие результаты

Результаты теста РП FilmArray относительно выявляемых микроорганизмаов расположены в двух местах отчёта. Раздел «Обобщение результатов – интерпретация» содержит полный перечень результатов теста. Возможные результаты для каждого организма включают сообщения «Обнаружено», «Не обнаружено», «Неоднозначно» и «Недействительно». В таблице 4 приведены пояснения для каждой интерпретации и указаны рекомендации для дальнейших действий, необходимых для получения конечного результата.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 4. Отчет по результатам и необходимые действия

Результат	Объяснение	Действие
Обнаружено	Тестирование успешно завершено, И контроли пакета прошли успешно («Выполнено»), И Анализ(ы) для организма был ПОЗИТИВНЫМ (т. е. удовлетворяет требованиям к положительному результату, описанным в разделе «Интерпретация анализа» выше)	Результаты в отчете.
Не обнаружено	Тестирование успешно завершено, И контроли пакета прошли успешно («Выполнено»), И Пробы отрицательны (не соответствуют требованиям к положительной пробе, описанным в разделе «Интерпретация анализа» выше)	Результаты в отчете.
Сомнительно (применимо только вирусу гриппа А)	Тестирование успешно завершено, И контроли пакета прошли успешно («Выполнено»), И Сочетание положительных и отрицательных результатов анализа для гриппа А было неоднозначным (см. таблицу 2)	Повторное тестирование образца с использованием нового пакета, затем отёт исходя из результатов повторного тестирования
Недействительно	Тестирование не было завершено успешно (прервано, не завершено, ошибка связи с инструментом, ошибка инструментаили программная ошибка) ИЛИ Контроли пакета не выполнены («Неудачно»)	Для получения инструкций см. таблицу 4, *Интерпретация поля контроля в отчете FilmArray*.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Проводится только по назначению врача
- Респираторная панель FilmArray должна использоваться только совместно с системами FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArrayTorch.
- Данный тест является качественным анализом и не производит количественную оценку содержания вирусов/ бактерий в образце.
- Проведение теста валидизировано исключительно для работы с образцами человеческого происхождения

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Для проведения исследования используются исключительно носоглоточные мазки (НГМ).
- Проведение тестирования не предусматривает анализ образцов, полученных от иммунокомпрометированных лиц.
- Проведение тестирования не предназначено для лиц без симптомов респираторных заболеваний.
- Результаты данного теста должны коррелировать с историей болезни, эпидемиологическим анамнезом и другими данными о состоянии пациента.
- Вирусные и бактериальные нуклеиновые кислоты могут находиться in vivo независимо от нахождения в организме человека. В связи с этим, обнаружение возбудителя не обязательно указывает на его связь с симптомами заболевания
- Обнаружение вирусной и бактериальной нуклеиновой кислоты зависит от правильного сбора анализа, его обработки, транспортировки, хранения и подготовки. Несоблюдение надлежащих процедур на любом из этих этапов может привести к неправильным результатам (ложным или ложноотрицательным).
- Отрицательный результат теста РП FilmArray не исключает возможности вирусной или бактериальной инфекции. Отрицательный результат теста может возникнуть из-за наличия вариантов нуклеотидной последовательности в области, на которую нацелен анализ, наличия ингибиторов, технической ошибки, смешивания образцов или инфекции, вызванной организмом, не обнаруженным панелью. На результаты исследования может влиять одновременный приём противовирусных / антибактериальных препаратов или уровни содержания исследуемых микроорганизмов ниже предела обнаружения в тесте. Отрицательные результаты не должны использоваться как единственные критерии в диагностике, назначении терапии или принятии тактических решений. Отрицательные результаты теста РП FilmArray могут быть связаны с тем, что патоген, не входит в список исследуемых микроорганизмов или поражает нижние отделы дыхательных путей и не обнаруживается в НГМ.
- Предположительные положительные и отрицательные результаты в отношении возбудителя сильно зависят от его распространенности. Количество ложноотрицательных результатов увеличиваается во время повышенной заболеваемости. Ложноположительные результаты теста более вероятны в периоды, когда распространенность заболевания от предполагаемого возбудителя умеренно низкая.
- Заражение микроорганизмами и ампликонами может привести к ошибочным результатам для этого теста. Особое внимание следует уделять Мерам предосторожности, указанным в разделе «Предупреждения и меры предосторожности».
- Существует риск ложноположительных результатов, возникающих в результате перекрестного заражения целевыми организмами, их нуклеиновыми кислотами или амплифицированными продуктами, или вследствие неспецифических сигналов в анализе.
- Перекрестная реактивность с организмами дыхательных путей может привести к ошибочным результатам.
- Анализ на аденовирус РП FilmArray может приводить к положительным результатам в отношении нереспираторных серотипов внутри видов A, D, F и G.
- Анализы типирования по подгруппам РП FilmArray Influenza A нацелены только на ген гемагглютинина гриппа A. РП FilmAray не обнаруживает или не дифференцирует ген нейраминидазы гриппа A.
- Клиническая специфичность была установлена, когда грипп A H1-2009 был преобладающим вирусом гриппа A в популяции. Когда появляются другие вирусы гриппа A, клиническая специфичность может варьировать.
- Из-за небольшого количества положительных образцов, собранных для определенных организмов во время предполагаемого клинического исследования, характеристики эффективности анализа для Bordetella pertussis, Coronavirus 229E, Coronavirus OC43, гриппа H1, гриппа A H3, гриппа A H1-2009, гриппа B, *Chlamydophila pneumoniae*, вируса парагриппа 1, вируса парагриппа 2 и вируса парагриппа 4 были установлены преимущественно с использованием ретроспективных клинических образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рабочие характеристики Chlamydophila pneumoniae были установлены на основании специально созданных клинических образцов. Данный тест не используется для проведения мониторинга эффективности лечения сезонного гриппа A H1, A H3, A H1-2009 или RSV-инфекции.

- Результаты этого теста нельзя использовать при проведении скрининга анализов крови или продуктов крови на наличие вирусов сезонного гриппа A H1, A H3 или A H1-2009.
- Показатели эффективности теста были установлены независимо от приёма и, соответственно, влияния на результаты лекарств, потенциально влияющих на вирусы гриппа или других вирусов холодного времени года. Влияние лекарственных веществ учтено только в отношении тех веществ, которые указаны в маркировке. Влияние других веществ может привести к получению ошибочных результатов.
- Эффективность РП FilmArray не была установлена для лиц, получивших противогриппозную вакцину.Недавнее применение назальной вакцины против гриппа может привести к ложноположительным результатам для гриппа A и / или гриппа B.
- Вследствие генетического сходства между человеческим риновирусом и энтеровирусом, РП FilmArray может дифференцировать их недостоверно. Результаты положительного анализа на Rhinovirus / Enterovirus РП FilmArray следует подтвердить с применением альтернативных методов (например, культуральный метод или при помощи метода секвенирования).
- Анализ на Coronavirus OC43 может перекрестно реагировать с коронавирусом HKU1. В результате, когда обнаруживаются в одном и том же образце пациента и HKU1 и OC43, результат может быть обусловлен перекрестной реактивностью анализа. Также есть вероятность одновременного инфицирования этими вирусами.
- РП FilmArray не может различать существующие вирусные штаммы и новые по мере их возникновения. Например, РП FilmArray может обнаружить грипп A H3N2v (впервые признанный в августе 2011 года), но не сможет отличить этот вариант от сезонного гриппа A H3N2.
- Результаты анализа РП FilmArray для B. pertussis могут не совпадать с результатами широко используемых тестов ПЦР в отношении Bordetella, которые нацелены на выявление многокопийных вставочных последовательностей (IS481) из-за различий в чувствительности и специфичности. IS481 – многокопийный маркер, присутствующий у нескольких видов Bordetella (B. pertussis, B.holmesii и B. bronchiseptica). Анализ РП FilmArray B. pertussis нацелен на область детекции, содержащей одну копию гена, кодирующего продукцию токсина коклюша и предназначен для высокоспецифичного выявления B. pertussis. Несмотря на то, что кросс-реактивность с близкородственными видами Bordetella не наблюдалась в клиническом исследовании или аналитическом тестировании специфических штаммов при 1×10^6 КОЕ / мл, перекрестная реактивность может возникать при высоких уровнях содержания бактерий (выше 1×10^6 КОЕ / мл) или с вариантами редкой последовательности других видов Bordetella, таких как B. bronchiseptica и B. parapertussis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (DVD) Web site. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm. Accessed January 7, 2011.
2. Kahn, J.S. and K. McIntosh, *History and recent advances in coronavirus discovery.* Pediatr Infect Dis J, 2005. 24(11 Suppl): p. S223-7, discussion S226.
3. Kuypers, J., et al., *Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes.* Pediatrics, 2007. 119(1): p. e70-6.
4. Romero, J., *Enteroviruses and Parechoviruses*, in *Manual of Clinical Microbiology, 9th Edition*, P. Murray, Baron, E., Pfaller, M., Jorgensen, J., Landry, M., Editor. 2007, American Society for Microbiology.
5. Jacques, J., et al., *Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005.* J Clin Microbiol, 2008. 46(1): p. 206-13.
6. Anzueto, A. and M.S. Niederman, *Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections.* Chest, 2003. 123(5): p. 1664-72.
7. Kahn, J.S., *Epidemiology of human metapneumovirus.* Clin Microbiol Rev, 2006. 19(3): p. 546-57.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

8. World Health Organization.WHO Fact Sheet No. 221, April 2009. Influenza (Seasonal).
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html. Accessed January 7, 2011.
9. Flu.gov. Flu.gov web site. About the Flu. http://flu.gov/individualfamily/about/index.html. Accessed January 8, 2011.
10. Henrickson, K.J., *Parainfluenza viruses.* Clin Microbiol Rev, 2003. 16(2): p. 242-64.
11. Lau, S.K., et al., *Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests.* J Clin Microbiol, 2005. 43(9): p. 4515-21.
12. Mohapatra, S.S. and S. Boyapalle, *Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma.* Clin Microbiol Rev, 2008. 21(3): p. 495-504.
13. Panozzo, C.e.a., *Brief report: respiratory syncytial virus activity- United States, July 2007-December 2008.* MMWR, 2008. 57: p. 1355-1358.
14. Mattoo, S. and J.D. Cherry, *Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies.* Clin Microbiol Rev, 2005. 18(2): p. 326-82.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Disease Listing: Chlamydophila pneumoniae Web Site . http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/chlamydiapneumonia_t.htm. Accessed October 6, 2011.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Disease Listing: Mycoplasma pneumoniae Web Site . http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/mycoplasmapneum_t.htm. Accessed October 12, 2011
17. Mezarina, K., Huffmire A , Downing, J, Core, N , Gershman,K , Hoffman, R *Outbreak of Community-Acquired Pneumonia Caused by Mycoplasma pneumoniae --- Colorado, 2000.* MMWR, 2001. 50(12): p. 227-230.
18. Calder, J.A., et al., *Adenovirus type 7 genomic-type variant, New York City, 1999.* Emerg Infect Dis, 2004. 10(1): p. 149-52.
19. Metzgar, D., et al., *Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers.* J Infect Dis, 2007. 196(10): p. 1465-73.
20. Russell, K.L., et al., *Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting.* J Infect Dis, 2006. 194(7): p. 877-85.
21. Kahn, J.S., *The widening scope of coronaviruses.* Curr Opin Pediatr, 2006. 18(1): p. 42-7.
22. van der Hoek, L., et al., *Croup is associated with the novel coronavirus NL63.* PLoS Med, 2005. 2(8): p. e240.
23. Lau, S.K., et al., *Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong.* J Clin Microbiol, 2006. 44(6): p. 2063-71.
24. Dominguez, S.R., C.C. Robinson, and K.V. Holmes, *Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado.* J Med Virol, 2009. 81(9): p. 1597-604.
25. van den Hoogen, B.G., et al., *A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease.* Nat Med, 2001. 7(6): p. 719-24.
26. Falsey, A.R., et al., *Human metapneumovirus infections in young and elderly adults.* J Infect Dis, 2003. 187(5): p. 785-90.
27. Brammer, L., K. Fukuda, A. Klimov, and N. Cox. 2002, *Influenza*, in *VPD Surveillence Manual, 3rd Edition*. 2002.
28. Jhung M, e.a., *Update: influenza activity -- United States, August 30, 2009-March 27, 2010, and composition of the 2010-11 influenza vaccine.* MMWR, 2010. 59: p. 423-30. BioFire Diagnostics, LLC FilmArray Respiratory Panel (RP) CE-IVD Instruction Booklet 80

29. WHO. *Influenza: About antiviral drugs*. Available from: http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/influenza/facts-and-figures/seasonal-influenza/about-antiviral-drugs.
30. Morens, D.M., J.K. Taubenberger, and A.S. Fauci, *Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness.* J Infect Dis, 2008. 198(7): p. 962-70.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Pertussis (Whooping Cough) Web Site . http://www.cdc.gov/pertussis/. Accessed May 3, 2012
32. World Health Organization (WHO). WHO Immunization, Vaccines and Biologicals; Pertussis Web Site. http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html. Accessed May 3, 2012.
33. Srugo, I., et al., *Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel.* Emerg Infect Dis, 2000. 6(5): p. 526-9.
34. Hahn, D.L., et al., *Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen.* Front Biosci, 2002. 7: p. e66-76.
35. Grayston, J.T., *Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia.* Annu Rev Med, 1992. 43: p. 317-23.
36. Peeling, R.W. and R.C. Brunham, *Chlamydiae as pathogens: new species and new issues.* Emerg Infect Dis, 1996. 2(4): p. 307-19.
37. Klement, E., et al., *Identification of risk factors for infection in an outbreak of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract disease.* Clin Infect Dis, 2006. 43(10): p. 1239-45.
38. Trakhna, F., et al., *Rapid Aeromonas hydrophila identification by TaqMan PCR assay: comparison with a phenotypic method.* Lett Appl Microbiol, 2009. 49(2): p. 186-90.
39. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29*, Clinical Laboratory Standards Institute.
40. Summary of Notifiable Diseases. MMWR available at http://www.cdc.gov
41. CIFOR Analysis of State Legal Authorities available at http://www.cifor.us

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

42. NCCLS, *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline. NCCLS Document C24-A3*. 2006, National Committee for Clinical Laboratory Standards: Wayne Pennsylvania.
43. NCCLS, *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. NCCLS Document E12-A2*. 2008, National Committee for Clinical Laboratory Standards Wayne Pennsylvania.

[redacted]

BIOFIRE®

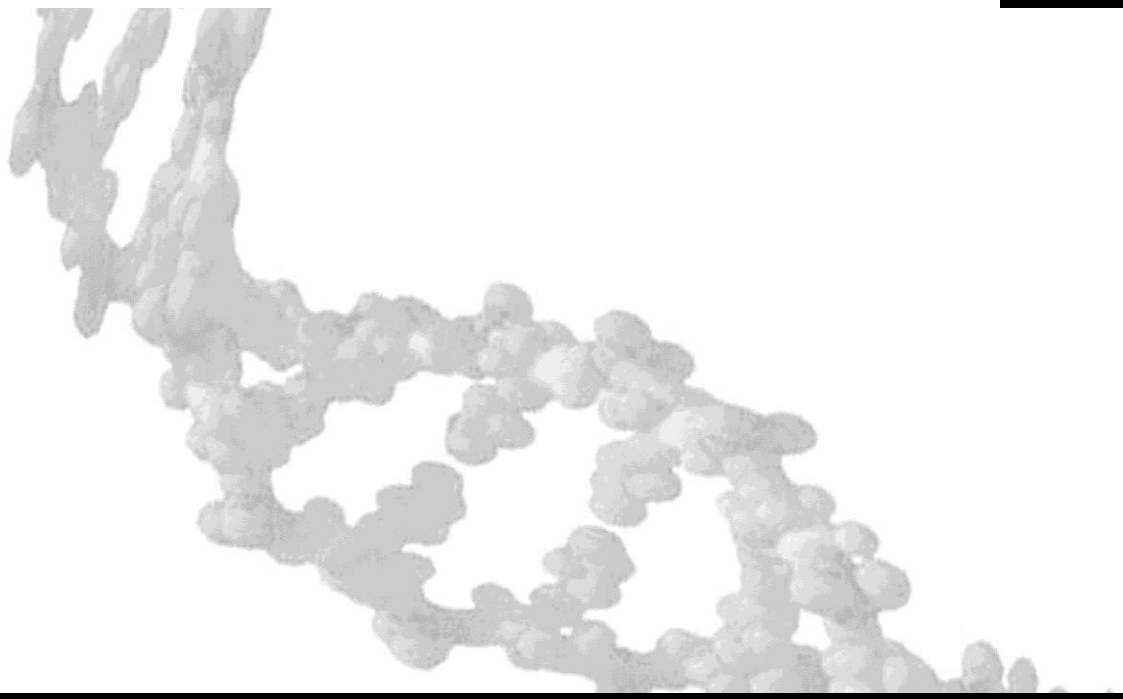
A BIOMÉRIEUX COMPANY

Для получения дополнительной информации по нашей продукции и приложениям, пожалуйста, обратитесь в отдел поддержки клиентов «БайоФайер Дайегностикс», к местному представителю по продажам«bioMérieux»или официальному дистрибьютеру.

[redacted]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF RFIT-ASY-0118
RFIT-ASY-0119



Менингит/энцефалитная панель (МЭ) FilmArray®

Инструкция пользователя

IVD

CE

BIOFIRE®
A BIOMÉRIEUX COMPANY

ООО «БайоФайер
Дайегностикс», 515
Колороу Драйв
Солт-Лейк-Сити, Юта 84108, США

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

НАИМЕНОВАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

Менингит/энцефалитная панель (МЭ панель) FilmArray

Менингит/энцефалитная панель (МЭ панель) FilmArray– это качественный мультиплексный тест на основе нуклеиновых кислот, предназначенный для использования in vitro с системами FilmArray.

МЭ панель FilmArray способна одновременно детектировать и идентифицировать нуклеиновые кислоты множества бактерий, вирусов и дрожжевых грибов непосредственно в образцах спинно-мозговой жидкости (СМЖ), полученных с помощью поясничной пункции у лиц с признаками и/или симптомами менингита и/или энцефалита. Используя МЭ панель FilmArray, можно идентифицировать следующие организмы:

Бактерии:
- *Escherichia coli* K1
- *Haemophilus influenzae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Neisseria meningitidis* (инкапсулированный)
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*

Вирусы:
- Cytomegalovirus
- Enterovirus
- Herpes simplex virus 1
- Herpes simplex virus 2
- Human herpesvirus 6
- Human parechovirus
- Varicella zoster virus

Дрожжи:
- *Cryptococcus neoformans/gattii*

МЭ панель FilmArray является вспомогательным средством диагностики специфичных возбудителей менингита и/или энцефалита, а результаты должны быть использованы в сочетании с другими клиническими, эпидемиологическими и лабораторными данными. Результаты теста МЭ панели FilmArray не должны использоваться в качестве единственного основания для постановки диагноза, выбора тактики лечения или принятия других клинических решений. Положительные результаты, в свою очередь, не исключают наличия коинфицирования организмами, не включёнными в панель. Выявленные возбудители при проведении теста с использованием МЭ панели FilmArray не обязательно будут точной причиной заболевания. Отрицательные результаты не исключают наличия инфекций ЦНС. При помощи данного теста могут быть выявлены не все возбудители инфекций ЦНС, а их чувствительность в клиническом применении может отличаться от описанной в инструкции.
МЭ панель FilmArray не предназначена для исследования образцов, собранных из имплантированных медицинских изделий в ЦНС.
МЭ панель FilmArray предназначена для использования в сочетании со стандартными методами для детекции микроорганизмов, серотипированием и определением противомикробной чувствительности.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ И ПОЯСНЕНИЯ К ТЕСТУ

Инфекции центральной нервной системы (ЦНС) являются причиной развития воспалительных заболеваний в головном мозге и мозговых оболочках (напр., менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, здесь обозначены МЭ). Приблизительно 15% случаев заканчиваются летальным исходом, а множество случаев приводит к пожизненной инвалидности, связанной с утратой конечностей, снижением остроты зрения и слуха, развитием припадков, снижением способности к обучению и запоминанию[1]. МЭ панель FilmArray проводит идентификацию 14 потенциальных патогенов ЦНС в образцах СМЖ (табл. 1). Результаты теста могут быть получены в течение 1

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

часа.

Таблица 1. Бактерии, вирусы и дрожжи, выявляемые при помощи МЭ панели FilmArray

Бактерии	
***Escherichia coli* K1**	***Neisseria meningitidis***
Haemophilus influenzae	***Streptococcus agalactiae***
Listeria monocytogenes	***Streptococcus pneumoniae***
Вирусы	
Cytomegalovirus (CMV)	**Enterovirus (EV)**
Human herpesvirus 6 (HHV-6)	**Herpes simplex virus 1 (HSV-1)**
Human parechovirus (HPeV)	**Herpes simplex virus 2 (HSV-2)**
Varicella zoster virus (VZV)	
Дрожжеподобные грибы	
Cryptococcus neoformans/gattii	

Принцип проведения процедуры

Пакет МЭ панели FilmArray– это закрытая система для одноразового использования, которая содержит все химические компоненты, необходимые для выделения, амплификации и детектирования нуклеиновых кислот нескольких возбудителей менингита и энцефалита из одного образца СМЖ, полученного при люмбальной пункции. Компоненты из жесткого пластика (принадлежности) пакета МЭ панели FilmArray содержат реагенты в лиофилизированной форме. Части из эластичного пластика пакета разделены на закрытые сегменты (блистеры), где осуществляются необходимые химические процессы. Пользователю МЭ панели FilmArray необходимо загрузить образец в МЭ пакет FilmArray, поместить пакет в инструмент/модуль FilmArray и начать тестирование. Все остальные операции автоматизированы.

Для проведения исследования необходимо:

1. Достать МЭ пакет FilmArray из герметичной упаковки. Поскольку растворы помещались в МЭ пакет FilmArray под вакуумом, важно хранить пакеты в их защитной упаковке до момента использования.

2. Поместить МЭ пакет FilmArray в станцию загрузки пакетов FilmArray. Во избежание ошибок станция загрузки пакетов FilmArray оснащена зрительной информацией в виде стрелок с цветовым кодом, чтобы обеспечить правильную загрузку пакета.

3. Загрузить гидратационный раствор в МЭ пакет FilmArray. После наполнения пакета гидратационным раствором происходит регидратация лиофилизированных реагентов, входящих в состав принадлежностей пакета.

4. Надавить на ампулу с буферным раствором для образца, чтобы перенести содержимое в пробирку для введения образцов, и добавить образец СМЖ, используя пипетку. Плотно закройте крышку пробирки и переверните, чтобы перемешать. Буферный раствор для образцов содержит реагенты, способствующие связыванию нуклеиновых кислот с магнитными шариками для выделения.

5. Загрузить смесь образца и буфера в МЭ пакет. Когда смешанная проба загружена, необходимо добавить к образцу контроль качества теста, входящий в состав принадлежностей пакета. Контроль качества обеспечивает контроль всех ключевых этапов, происходящих в пакете.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

6. Поместить пакет в инструмент/модуль и запустить тестирование. Программное обеспечение FilmArray предусматривает компьютерную анимацию, иллюстрирующую шаги, необходимые для запуска тестирования.

7. Просмотреть результаты в отчете о тестировании после завершении анализа.

Далее представлен обзор операций и процессов, происходящих во время запуска FilmArray:

1. **Очистка нуклеиновых кислот** – очистка нуклеиновых кислот осуществляется в первых трех блистерах пакета. Проба лизируется перемешиванием (механическое измельчение шариками) и высвобожденная нуклеиновая кислота связывается, промывается и элюируется с использованием технологии магнитных частиц. Эти шаги занимают около десяти минут, и можно услышать высокий звук аппарата во время механического измельчения (первые минуты работы).

2. **Обратная транскрипция и 1-ая ступень мультиплексной ПЦР** – так как многие патогены, идентифицируемые при помощи ЭМ панели – это РНК-содержащие вирусы, этап обратной транскрипции выполняется для конвертации вирусной РНК в кДНК до амплификации. Раствор очищенной нуклеиновой кислоты смешивается с предварительно подогретым мастер-миксом, чтобы инициировать этап обратной транскрипции и последующее термоциклирование для мультиплексной ПЦР. Результатом первой ступени ПЦР является достижение присутствия целевых нуклеиновых кислот в образце.

3. **2-ая ступень ПЦР** – продукты 1-ой ступени ПЦР разбавляются и смешиваются со свежими ПЦР реагентами, содержащими интерколирующий флуоресцентный краситель ДНК (LCGreen® Plus, ООО «БайоФайерДайегностикс»). Этот раствор распределяется по матрице 2-й ступени ПЦР. Отдельные каналы панели содержат праймеры для различных матриц (каждый представлен в трех экземплярах), которые нацелены на последовательности специфических нуклеиновых кислот, обнаруженных для каждого патогена, а также на контрольный материал. Эти праймеры «гнездовые» или внутренние и специфичны для продуктов 1-й ступени мультиплексной реакции, что усиливает чувствительность и специфичность реакций.

4. **Анализ плавления ДНК** – после 2-й ступени ПЦР температура медленно увеличивается, а флуоресценция в каждом канале контролируется и анализируется, чтобы сгенерировать кривую плавления. Температура, при которой плавится специфический продукт ПЦР (температура плавления или Tm),постоянна и предсказуема, а программное обеспечение FilmArray автоматически оценивает данные от реплицированных каналов для каждой матрицы и составляет отчет. Описание интерпретации данных и отчетов см. в разделе «Интерпретация результатов».

Программное обеспечение FilmArray контролирует работу инструмента/модуля, собирает и анализирует данные и автоматически генерирует отчет о тесте в конце анализа. Весь процесс занимает около часа. Дополнительную подробную информацию можно найти в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЙ МАТЕРИАЛ

Каждый набор содержит реагенты в количестве, достаточном для проведения тестирования 30 или 6 образцов:

- отдельно запакованные пакеты с МЭ панелями FilmArray
- одноразовые ампулы с буфером для пробы (1,0 мл)
- одноразовые предварительно наполненные ампулы для введения гидрата (1,5 мл) (синие)
- одноразовые ампулы для введения пробы (красные)
- индивидуально запакованные пипетки для переноса

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

Система FilmArray включает:

- FilmArray, FilmArray 2.0 или FilmArrayTorch и программное обеспечение
- Станция для загрузки пакетов FilmArray

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры безопасности

1. Для использования только в целях диагностики *in vitro*.
2. Данный прибор запрещен к продаже на заказ или по заказу физических лиц или клинических лабораторий; использование прибора запрещено физическим лицам, в том числе на заказ или по их заказу.
3. Итерпретация результатов МЭ панели FilmArray должна проводиться медицинским работником с учетом признаков и симптомов пациента и результатов других диагностических тестов.
4. МЭ панель FilmArray должна применяться только с системами FilmArray.
5. Всегда проверяйте срок годности на пакете и не используйте пакет после истечения срока годности.
6. Пакеты FilmArray должны храниться под вакуумом в индивидуально упакованных контейнерах. Убедитесь, что инструмент/модуль FilmArray доступен и готов к использованию, до распаковки пакета в целях сохранения целостности вакуума пакета для надлежащей работы.

Меры безопасности

1. Необходимо носить соответствующие средства индивидуальной защиты, включая (но не ограничиваясь) одноразовые неопудренные перчатки и лабораторные халаты. Необходимо обеспечить защиту кожи, глаз и слизистых оболочек. Следует часто менять перчатки при обращении с реагентами или образцами.
2. Со всеми образцами и отходами следует обращаться как с потенциальными переносчиками инфекционных агентов. Необходимо соблюдать правила техники безопасности, изложенные, например, в документе *«Биологическая безопасность в микробиологических и биохимических лабораториях»*,[62] разработанном центрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ) и Национальным институтом здравоохранения (НИЗ), документе Института клинических и лабораторных стандартов M29 *«Защита лабораторных работников от инфекционных заболеваний, распространяемых на рабочем месте»*[63] или в других нормативах.
3. Следуйте Вашим внутренним инструкциям по безопасности в отношении обращения с биологическими образцами.
4. Материалы, используемые в данном анализе, включая реагенты, пробы и используемые буферные флаконы, должны храниться в соответствии с федеральными, государственными и местными нормативами.
5. Буферу для пробы присвоена следующая классификация: острая токсичность (категория 4), серьезное повреждение глаз (категория 1) и раздражение кожи (категория 2). Пожалуйста, обратитесь к паспорту безопасности материалав наборе реагентов FilmArray (сертификат безопасности продукции/паспорт безопасности химической продукции) для получения более подробной информации.
6. Буфер для пробы может образовывать опасные смеси и пары при смешивании с отбеливателями другими дезинфицирующими средствами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Никогда не добавляйте отбеливатель в буфер для пробы или отходы проб.

Лабораторные меры предосторожности

1. **Предупреждение загрязнения организмами**

   Из-за высокой чувствительности МЭ панели FilmArray важно защищать рабочую зону от загрязнений, тщательно следуя процедуре проведения тестирования, описанной в данной инструкции, включая следующие рекомендации:

   - Образцы должны подвергаться обработке в боксе с биозащитой. Если отсутствует возможность использования бокса с биозащитой, при подготовке образцов следует использовать камеру с застойным воздухом (например, рабочая станция AirClean PCR), брызгозащитное ограждение (например, брызгозащитное ограждение Bel-Art Scienceware) или защитную маску.
   - Бокс с биозащитой или рабочая станция, которые используются для проведения тестирования патогенов в образцах СМЖ (например, культуры), не должны использоваться для приготовления пробы или загрузки пакета.
   - Перед началом обработки образца необходимо тщательно очистить обе рабочие зоны и станцию для загрузки пакетов FilmArray, используя подходящее чистящее средство, такое как свежеприготовленный 10%-ый раствор хлора или аналогичное дезинфицирующее средство. Для избежания образования осадка и потенциального повреждения образца или ингибирования дезинфекторами, следует промыть продезинфицированные поверхности водой.
   - Образцы и пакеты должны проходить обработку по одному за раз.
   - Необходимо использовать чистые перчатки для выемки материала из упаковочных пакетов, и снова герметично закрыть упаковочные пакеты, пока они не используются.
   - Следует менять перчатки и очищать рабочую зону между анализами разных образцов.

2. **Предотвращение загрязнения ампликоном**

   Общей проблемой ПЦР-анализа является ложноположительный результат, обусловленный загрязнением рабочей зоны ампликоном ПЦР. Поскольку МЭ пакет FilmArray – это закрытая система, риск загрязнения ампликоном низкий при условии, что пакеты остаются целыми после того, как тест завершен. Необходимо придерживаться следующих руководств во избежание загрязнения ампликона:

   - Выбрасывайте использованные пакеты в подходящий контейнер для биологически опасных веществ сразу после завершения тестирования.
   - Избегайте ненормального обращения с пакетами по окончании теста.
   - Избегайте взаимодействия пакетов с острыми краями или иными предметами, которые могут стать причиной образования прокола.
   - Используйте чистые перчатки для выемки материала из упаковочных пакетов, и снова герметично закройте упаковочные пакеты, пока они не используются.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если на наружной поверхности пакета обнаружена жидкость, жидкость и пакет необходимо незамедлительно изолировать и выбросить в контейнер для биологически опасных веществ. Инструмент/модуль и рабочее пространство должны быть обеззаражены, как описано в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

НЕ ПРОВОДИТЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОКА РАБОЧЕЕ МЕСТО НЕ БУДЕТ ОБЕЗЗАРАЖЕНО.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Все компоненты набора должны храниться и использоваться при комнатной температуре (15–25 ºC), включая пакеты с реагентами и буферы. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**
2. Избегайте хранения любых материалов рядом с нагревателями или охлаждающими приборами или под прямыми солнечными лучами.
3. Все компоненты набора должны храниться вместе. Не используйте вместе компоненты из разных наборов. Избавьтесь от оставшихся реагентов после использования всех пакетов набора.
4. Всегда проверяйте срок годности и не используйте реагенты по истечении срока годности, указанного на пакете или наборе.
5. Не доставайте пакеты из их упаковки до тех пор, пока образцы не будут подготовлены к тестированию. Как только упаковка с пакетами вскрыта, пакет необходимо загрузить как можно скорее (в течение приблизительно 30 минут).
6. Как только пакет будет загружен, запуск теста должен быть произведен как можно скорее (в течение 60 минут).

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

В этом разделе описываются требования к сбору, подготовке и обработке образцов, которые помогут обеспечить получение точных результатов испытаний.

Сбор образцов СМЖ - образцы СМЖ должны браться посредством люмбальной пункции и не должны центрифугироваться.

Минимальный объем образца - 0,2 мл (200 мкл) образца СМЖ необходимо для тестирования.

Транспортировка и хранение. Образцы следует обрабатывать и проверять с помощью МЭ панели FilmArray как можно скорее, однако они могут храниться при комнатной температуре (приблизительно 23 ° C) или в холодильнике (приблизительно 4 ° C) до семи дней.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ

Для получения более детальной информации и графических изображений смотрите краткое руководство по МЭ панели FilmArray, обучающее видео FilmArray или соответствующую инструкцию по эксплуатации FilmArray.

При работе с пакетами и образцами необходимо использовать перчатки и другие средства индивидуальной защиты. Одновременно следует работать только с одним МЭ пакетом FilmArray. Когда образец добавляется в пакет, его необходимо быстро поместить в инструмент/модуль для начала тестирования. После того как анализ будет завершен, пакет следует выбросить в контейнер для биологически опасных веществ.

Подготовьте пакет

1. Тщательно очистите рабочую зону и станцию для загрузки пакетов FilmArray при помощи свежеприготовленного 10%-го раствора хлора (или подходящего дезинфицирующего средства) с последующим промыванием водой.
2. Достаньте пакет FilmArray из герметичной упаковки, разорвав или разрезав внешнюю упаковку по перфорированной линиии, открыв защитный алюминиевый контейнер.

ПРИМЕЧАНИЕ: Если герметичная упаковка пакета не повреждена, пакет все еще можно использовать. Попробуйте гидратировать пакет, следуя шагам в разделе «Гидратация пакета». Если гидратация прошла успешно, продолжайте проведение теста. Если гидратация не удалась, выбросьте пакет и используйте новый пакет образца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3. Аккуратно поместите пакет в станцию для загрузки пакетов таким образом, чтобы красные и синие ярлыки на пакете совпали с красными и синими стрелками на станции для загрузки пакетов.
4. Загрузите ампулу для введения гидрата с синим колпачком в синий канал станции для загрузки пакетов.
5. Загрузите ампулу для введения пробы с красным колпачком в красный канал станции для загрузки пакетов.

Гидратируйте пакет

1. Проверните и извлеките ампулу для введения гидрата (синяя крышка), оставив колпачок в станции для загрузки пакетов.
2. Вставьте кончик канюли в гидратационное отверстие пакета, расположенное прямо под голубой стрелкой на станции для загрузки пакетов. С усилием уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.
3. Убедитесь, что пакет гидратирован. Отогните этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в каналы с реагентом (расположенные в основании неподвижной пластиковой части пакета). Могут быть видны небольшие пузырьки воздуха. Если пакет не получится гидратировать (видны сухие реагенты, а также белые гранулы), проверьте, чтобы уплотнение отверстия было удалено, убедившись, что канюля ампулы полностью установлена в гидратационное отверстие. Если пакет не получится гидратировать, возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовьте пакет».

Подготовьте смесь образца

1. Возьмите ампулу с буфером для образца таким образом, чтобы ее кончик был направлен вверх.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аккуратно обращайтесь с ампулой и не допускайте касания кончика во время работы, поскольку это может привести к загрязнению.

2. Осторожно сдавливайте текстурированный пластиковый выступ сбоку ампулы, пока шов не лопнет.
3. Переместите большой и указательный палец так, чтобы охватить место между текстурированным пластиковым наконечником и дном ампулы, затем переверните над красной ампулой для введения образца и выдавите буфер для образца медленным, сильным нажатием, затем сразу сжав его еще раз. Избегайте образования большого количества пузырьков.
4. Тщательно перемешайте образец.
5. Используя пипетку для переноса, поставляемую в тестовом наборе, наберите образец СМЖ до второй линии (это примерно 0,2 мл). Добавьте образец в красную ампулу для введения образца.

ПРИМЕЧАНИЕ: НЕ используйте переносящую пипетку для перемешивания образца, если он уже загружен в ампулу для введения образца.

6. Достаньте пробирку для внесения образцов из станции для загрузки пакетов и аккуратно трижды переверните для перемешивания.
7. Верните ампулу для введения образца в станцию для загрузки пакетов.

Загрузите смесь образца

1. Медленно выкрутите ампулу для введения образца из колпачка и оставьте на 3-5 секунд.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ: Важно остановиться после выкручивания ампулы для введения образца во избежание утечки образца и загрязнения рабочей зоны.

2. Извлеките ампулу для введения образца, оставив колпачок в станции для загрузки пакетов, и вставьте конец канюли в отверстие пакета, расположенное непосредственно под красной стрелкой станции для загрузки пакетов. С усилием уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.
3. Убедитесь, что образец загружен. Отогните этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в канал с реагентом, расположенный рядом с отверстием для загрузки образца. Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если не получится извлечь образец из ампулы для введения образца, пакет необходимо выбросить. Возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовьте пакет».
4. Выбросьте ампулу для введения гидратанта и ампулу для введения образца в соответствующий контейнер для игл, контактирующих с биологически опасными веществами.
5. Запишите идентификационный номер образца в соответствующую графу на этикетке пакета (или прикрепите ID штрих-код образца) и удалите пакет из станции загрузки пакетов.

Запустите пакет

Программное обеспечение FilmArray включает пошаговые, отображаемые на экране инструкции, которые сопровождают оператора в ходе выполнения тестирования. Краткое описание систем FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArrayTorch представлено ниже. Для получения более детальной информации обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray.

FilmArray и FilmArray 2.0

1. Убедитесь, что система FilmArray включена и программное обеспечение запущено.

2. Следуйте указаниям на экране и процедурам, описанным в Руководстве оператора, чтобы поместить пакет в прибор, введите информацию о пакете, образце и операторе и запустите процесс тестирования.

Данные пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в прямоугольном штрих-коде, расположенном на пакете FilmArray. Информация будет автоматически введена при сканировании штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер и тип пакета можно ввести вручную, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.

3. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен вручную или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.

4. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка «Протокол».

5. Введите имя пользователя и пароль в поля «Имя» и «Пароль».

ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

6. Запустите анализ.

7. Когда исследование завершится, следуйте инструкциям на экране, чтобы извлечь пакет, и незамедлительно выбросьте его в контейнер для биологически опасных веществ.

8. Файлы анализа автоматически сохраняются в базе данных FilmArray, отчет о результатах можно просмотреть, распечатать или сохранить как PDF-файл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

FilmArray Torch

1. Убедитесь, что система FilmArrayTorch включена.
2. Выберите доступный модуль на сенсорном экране.
3. Считайте штрих-код на пакете FilmArray, используя сканер штриховых кодов.

   Информация о пакете (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете. Данные вводятся автоматически после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно внести вручную в соответствующие поля, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.
4. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен вручную или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
5. Вставьте пакет в модуль.

   Убедитесь, что этикетка пакета располагается сверху пакета и не внахлест. Как только пакет будет установлен, модуль захватит пакет сверху и втянет его в камеру.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка протоколов.
7. Введите имя и пароль оператора, затем выберите «Далее».

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта имени пользователя остается красным до тех пор, пока программное обеспечение не распознает имя пользователя.

8. Проверьте введенную информацию о запуске на экране. Если все верно, выберите «Начать тестирование».

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

9. В конце тестирования статус модуля сменяется на «Завершено» и пакет частично выталкивается.
10. Выберите «Модуль завершен» на приборной панели, чтобы ознакомиться с отчетом. Выберите «Печать» для выведения отчета на печать или «Сохранить», чтобы сохранить отчет в файле PDF
11. Достаньте пакет из модуля и незамедлительно выбросьте пакет в контейнер для биологически опасных веществ.

ПРИМЕЧАНИЕ: После удаления пакета отчет будет доступен только через функцию «Поиск запусков».

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроль анализа

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

В каждом пакете предусмотрено два контроля:

1. **Контроль обработки РНК**

   Контроль процесса анализа РНК нацелен на транскрипцию РНК дрожжевых грибков *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжевые грибки представлены в пакете в лиофилизированном виде и регидратируются при загрузке образца. Контрольный материал проходит все стадии процесса тестирования, включая лизис, очистку нуклеиновой кислоты, обратную транскрипцию, 1-ю ступень ПЦР, разбавление, 2-ю ступень ПЦР и плавление ДНК. Положительный результат контроля указывает на то, что все шаги, выполненные в МЭ пакете FilmArray,прошли успешно.

2. **Контроль ПЦР 2**

   Контрольный анализ ПЦР2 обнаруживает целевую ДНК, высушенную в лунках матрицы наряду с соответствующими праймерами. Положительный результат указывает на то, что 2-я стадия ПЦР прошла успешно.

Оба контрольных анализа должны быть положительными, чтобы тестирование считалось пройденным. Если какой-либо из двух типов контроля дает сбой, в поле «Контроль» в отчете по тесту (верхний правый угол) будет отображаться «Попытка не удалась» и все результаты в списке будут отмечены как недействительные. Если контроль не проходит, образец должен быть протестирован с использованием нового пакета.

Характеристики системы контрольных испытаний

Программное обеспечение FilmArray автоматически прерывает тестирование, если температура плавления (Tm) для контроля обработки РНК или контроля ПЦР2 выходит за пределы допустимого диапазона (80,2-84,2 для контроля обработки РНК и 74,1-78,1 для контроля ПЦР2). Пользователи могут контролировать систему, устанавливая значения Tm для контрольных исследований и отчетов об обслуживании в соответствии со стандартными лабораторными методиками контроля качества, если это соответсвует требованиям контроля качества местных, государственных или аккредитующих организаций.[66,67] Обратитесь к соответствующему руководству оператора FilmArray за инструкциями по получению значений Tm контрольных анализов. Контроль ПЦР2 используется во всех типах пакетов и поэтому может быть использован для контроля системы, когда применяются различные типы пакетов (например, РП, ГЭ, МЭ и КК) в одном инструменте/модуле FilmArray.
Надлежащая лабораторная практика рекомендует регулярное проведение внешних положительного и отрицательного контролей. В качестве внешнего отрицательного контроля можно использовать воду для ПЦР или искусственную СМЖ. Достоверно положительные образцы СМЖ или отрицательные образцы с известными микроорганизмами могут использоваться в качестве положительного контроля. Внешний контроль должен применяться согласно соответствующим требованиям аккредитованной организации в зависимости от конкретного случая.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Программное обеспечение FilmArray автоматически анализирует и интерпретирует результаты теста и отображает конечные результаты в отчете по тесту (образец отчета по тесту см. в Кратком руководстве по МЭ панели FilmArray). Анализ, выполняемый программным обеспечением FilmArray, и детали отчета по тесту приведены ниже.

Интерпретация пробы

По завершении 2-й стадии ПЦР инструмент/ модуль выполняет анализ плавления ДНК с высоким разрешением продуктов ПЦР и измеряет флуоресцентный сигнал, генерируемый в каждой лунке (подробную информацию см. в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray). Затем программное обеспечение FilmArray выполняет несколько анализов и выводит конечный результат по тесту. Этапы анализа описаны далее.

Анализ кривых плавления. Программное обеспечение оценивает кривую плавления ДНК для каждой лунки матрицы 2-й стадии ПЦР, чтобы определить наличие продукта ПЦР в данной лунке. Если кривая плавления

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

указывает на наличие продукта ПЦР, программа анализа рассчитывает температуру плавления (Tm) кривой. Значение Tm затем сравнивается с ожидаемым диапазоном Tm для анализа. Если программа определяет кривую плавления как положительную и Tm находится в типичном диапазоне Tm теста, кривая плавления называется положительной. Если программа определяет, что кривая плавления отрицательна или не соответствует диапазону Tm, кривая плавления называется отрицательной.

Анализ копий. Когда кривые плавления определены, программное обеспечение оценивает три повтора для каждого теста, чтобы определить результат анализа. Для того чтобы обозначить тест как положительный, необходимо, чтобы не менее двух соответствующих кривых плавления из трех получили статус положительных и Tm для не менее двух из трех положительных кривых плавления были идентичными (в пределах 1°C). Тесты, не соответствующие данным критериям, называются отрицательными.

Интерпретация организма

Полученные результаты в отношении микроорганизмов МЭ панели FilmArray (ОБНАРУЖЕНО или НЕ ОБНАРУЖЕНО) выводятся в результате одного анализа (большинство организмов) или комбинации двух анализов (Haemophilus influenzae, Herpes simplex virus 2 и вирус Varicella zoster). Для результатов, основанных на двойном тестировании, результат ОБНАРУЖЕНО будет получен при как минимум одном положительном ответе, результат НЕ ОБНАРУЖЕНО будет получен в случае, если оба теста окажутся отрицательными.
ПРИМЕЧАНИЕ. В образце могут присутствовать серотипы E.coli, отличные от K1, которые не будут обнаруживаться МЭ панелью FilmArray.
ПРИМЕЧАНИЕ. Неинкапсулированные штаммы Neisseria meningitidis не обнаруживаются МЭ панелью FilmArray.
ПРИМЕЧАНИЕ. МЭ панель FilmArray не проводит различия между латентными и активными инфекциями ЦМВ и HHV-6. Обнаружение этих вирусов может указывать на первичную инфекцию, вторичную реактивацию или наличие скрытого вируса. Результаты следует всегда интерпретировать в сочетании с другими клиническими, лабораторными и эпидемиологическими данными.

Отчет по тесту МЭ панели FilmArray

Отчет по тесту МЭ FilmArray выводится автоматически по завершении теста и имеет три раздела: «Суммарный отчет о ходе тестирования», «Общие результаты» и «Подробности о ходе тестирования» (Чтобы ознакомиться с примером отчета по тесту см.Краткое руководство по менингит/энцефалитной панели FilmArray). Отчет по тесту может быть сохранен в виде файла в формате PDF или выведен на печать.

В разделе **«Суммарный отчет о ходе тестирования»** отражаются идентификационный номер образца, время и дата тестирования, результаты контроля и сводный отчет по результатам теста. Любой организм с результатом «Обнаружено» будет отображен в списке в соответствующем поле суммарного отчета. Если все из этих тестов были отрицательными, тогда на экране будет отображено «Ничего» в поле «Обнаружено». Контроль отмечается как «Пройдено», «Неудачно» или «Недействительно». Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Поле контроля».

В разделе **«Общие результаты»** отчета по тесту перечислены результаты для каждого организма, проверяемого данной панелью. Возможные результаты для каждого организма: «Обнаружено», «Не обнаружено» или "Недействительно". Детальную информацию об интерпретации результатов теста и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося теста см. раздел «Общие результаты».

Раздел **«Подробности о ходе тестирования»** предоставляет дополнительную информацию о ходе тестирования, включая информацию о пакете (тип, номер партии и серийный номер), статусе тестирования (завершено, не завершено, прервано, ошибка прибора, ошибка связи с прибором или программная ошибка), протоколе, который использовался для проведения теста, личности оператора, выполнившего тестирование, а также инструменте/модуле, использовавшемся для проведения тестирования.

После завершения тестирования можно отредактировать идентификационный номер образца. Если эта информация была изменена, в отчет по тесту вносится дополнительная секция под названием **«История изменений»**. Данный раздел «История изменений» указывает все поля, которые были изменены, изначальную

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

запись, исправленную запись, оператора, выполнившего изменения, и дату совершенного изменения. Идентификационный номер образца – это единственное поле в отчете, которое можно изменить.

Поле контроля

В поле контроля в отчете по тесту будет отображено «Выполнено», «Не выполнено» или «Недействительно». В поле контроля отображается запись «Выполнено» только в том случае, если тестирование завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы) и оба контрольных теста пакета (контроль обработки РНК и контроль ПЦР2) были успешны. В поле контроля будет указано «Не выполнено», если тестирование было завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы), но один или оба контрольных теста пакета неудачны. Если напротив контрольного результата стоит «Не выполнено», результат для всех тестов на панели отображается как «Недействительно», а образец необходимо повторно протестировать, используя новый пакет.

Таблица 2 представляет краткий обзор и объяснение возможных результатов контроля и последующих действий.

Таблица 2. Интерпретация поля контроля в отчете по тесту МЭ панели FilmArray

Результаты контроля	Объяснение	Необходимые действия	Итог
Выполнено	Тестирование завершено успешно, и оба контроля пакета прошли успешно.	Нет	Описание результатов, включённых в отчет по тесту.
Не выполнено	Тестирование завершено успешно, НО По крайней мере один из контролей пакетов (контроль обработки РНК и/или контроль ПЦР2) не удался.	Повторите тест, используя новый пакет.	Следует принять результаты повторенного теста. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Недействительно	Контроли недействительны, т.к. тестирование не завершено. (Обычно это указывает на программную или аппаратную ошибку).	Отметьте коды ошибок, выводимые на экран во время тестирования и в поле «Статус тестирования» в разделе отчета «Подробности о ходе тестирования». Обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray или свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций. Если ошибку устранить не получилось, повторите тест или повторите тест, используя другой инструмент/модуль.	Примите действительные результаты повторного тестирования. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.

Общие результаты

Раздел «Общие результаты» содержит полный перечень результатов теста. Возможные результаты для каждого организма включают сообщения ***«Обнаружено», «Не обнаружено» и «Недействительно».*** В таблице 3 приведены пояснения для каждой интерпретации и указаны рекомендации для дальнейших действий, необходимых для получения конечного результата.

Таблица 3. Отчет по результатам и необходимые действия

Результат	Объяснение	Действие

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обнаружено	Тестирование успешно завершено, И контроли пакета прошли успешно («Выполнено»), И Пробы, ассоциированные с результатом, положительны, исходя из следующих требований для не менее 2 из 3 повторов: -положительная кривая плавления и - Tm для данных о плавлении в пределах границ, специфических для теста, и - Tm для данных о плавлении находились в одном диапазоне с разницей в 1°C.	Результаты в отчете. ПРИМЕЧАНИЕ: Если результат «Обнаружено» присваевается 2 или более микроорганизмам в образце, рекомендуется повторное тестирование образца для подтверждения обнаружения нескольких микроорганизмов.
Не обнаружено	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И Пробы, ассоциированные с результатом, отрицательны (не соответствуют требованиям для положительной пробы, описанным в части «Обнаружено»).	Результаты в отчете.
Недействительно	Тестирование не было завершено успешно (прервано, не завершено, ошибка связи с инструментом, ошибка инструмента или программная ошибка) ИЛИ Контроли пакета не выполнены («Неудачно»)	Для получения инструкций см. таблицу 2, *Интерпретация поля контроля в отчете FilmArray*.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

• Проводится только по назначению врача
• Ложноотрицательные результаты могут возникать, когда концентрация организма (ов) в образце ниже предела обнаружения устройства. В проспективном клиническом исследовании два образца были положительными в результате культурального метода, но при исследовнии при помощи МЭ панели результаты оказались отрицательные.
• Из-за небольшого количества положительных проспективных и ретроспективных образцов для некоторых организмов, рабочие характеристики для *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Cytomegalovirus u Human parechovirus* были описаны преимущественно с использованием специально созданных клинических образцов.
• Из-за небольшого количества положительных образцов, собранных при проспективном исследовании для некоторых организмов, рабочие характеристики для *HSV-1, HSV-2, Human parechovirus, Varicella, HHV-6 and C. neoformans/gattii* были установлены с учётом ретроспективных клинических образцов.
• Менингит/энцефалитная (МЭ) панель FilmArray должна использоваться только совместно с системами FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArrayTorch.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

• Данный тест является качественным анализом и не производит количественную оценку содержания вирусов/ бактерий в образце.
• Результаты данного теста должны коррелировать с историей болезни, эпидемиологическим анамнезом и другими данными о состоянии пациента.
• Проведение данного теста с образцами СМЖ не рассматривалось в отношении пациентов без признаков и / или симптомов менингита и / или энцефалита.
• Эффективность этого теста не была специально оценена для образцов СМЖ полученных от лиц с ослабленным иммунитетом.
• Влияние приема противомикробных препаратов на результаты теста не оценивалось.
• Выполнение этого теста не предназначено для мониторинга лечения инфекций, вызванных любым из организмов панели.
• Этот тест не предназначен для использования с образцами СМЖ, собранными из постоянных медицинских устройств (например, вентрикулоперитонеальных шунтов).
• Перед испытанием образцы СМЖ не следует центрифугировать.
• Влияние посторонних веществ может привести к ошибочным результатам.
• Отрицательные результаты МЭ панели FilmArray не могут исключить возможность заражения ЦНС и не должны использоваться в качестве единственной основы для диагностики, лечения или принятия других тактических решений врачом. Существует риск получения ложноотрицательных результатов из-за наличия изменённых последовательностей в генах-мишенях, ошибок при проведении, наличия ингибиторов в образцах, технической ошибки, смешивания образцов или инфекции, вызванной организмом, не входящим в МЭ панель FilmArray. На результаты теста также может влиять одновременный приём антимикробных препаратов или содержание организмов в образце ниже предела обнаружения.
• Обнаружение нуклеиновой кислоты зависит от правильного сбора, обработки, транспортировки, хранения и подготовки образцов. Несоблюдение надлежащих процедур на любом из этих этапов может привести к неправильным результатам. Существует риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов, вызванных ненадлежащим сбором, транспортировкой или обработкой образцов. Контроли РНК и ПЦР не смогут указать, была ли нуклеиновая кислота потеряна во время транспортировки или подготовки.
• Положительные и отрицательные значения тестов сильно зависят от распространенности возбудителей. Ложноположительные результаты более вероятны для возбудителей с низкой распространенностью.
Вирусная, бактериальная и нуклеиновая кислота дрожжеподобных грибков может сохраняться in vivo независимо от жизнеспособности организма. Положительные результаты по детекции микроорганизмов не означают, что соответствующие организмы являются возбудителями для клинических симптомов.
• Вирусы HHV-6 или CMV могут существовать в скрытой форме, которая активируется во время заражения другими патогенами, включая агенты, не идентифицируемые МЭ панелью FilmArray, которые могут вызывать менингит / энцефалит (например, Mycobacterium tuberculosis или ВИЧ). При обнаружении с помощью МЭ панели FilmArray вирусов HHV-6 или CMV, их следует рассматривать как причину менингита / энцефалита только в соответствующих клинических условиях и после консультации экспертов.
• Вирусное поражение СМЖ часто ассоциировано с опоясывающим герпесом (опоясывающий лишай, вызванный вирусом Varicella zoster). Varicella zoster не может быть причиной заболевания ЦНС в этих случаях.
• Загрязнение микроорганизмом и ампликоном может привести к ошибочным результатам этого теста. Особую осторожность следует уделять лабораторным мерам предосторожности, указанным в разделе «Предупреждения и меры предосторожности».
• Некоторые организмы, обнаруженные с помощью МЭ панели FilmArray, такие как S. pneumoniae и H. influenzae, могут быть выделены из дыхательных путей здоровых людей. HSV-1 также может распространяться людьми с активным или рецидивирующим герпесом. Особую осторожность следует уделить лабораторным мерам предосторожности, указанным в разделе «Предупреждения и меры предосторожности». Следует также проявлять осторожность во время сбора и тестирования образцов для предотвращения загрязнения, приводящего к ложноположительным результатам.
• Если в образце обнаружено два или более организмов, рекомендуется повторить исследование, чтобы подтвердить обнаружение нескольких орагнизмов.
• Перекрестная реактивность с организмами может привести к ошибочным результатам. Может иметься перекрестная реактивность с риновирусами человека, но риновирусы редко присутствуют в спинномозговой жидкости человека и не признаются причиной менингита. Следует проявлять осторожность во время сбора и тестирования образцов для предотвращения заражения риновирусом, связанным с респираторными инфекциями.
• Будут обнаружены только штаммы E.coli, обладающие капсульным антигеном K1. Все другие штаммы /

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

серотипы E.coli не будут обнаружены.
• Будут обнаружены только инкапсулированные штаммы N. meningitidis. Неинкапсулированный N. meningitidis не будет обнаружен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thigpen, M. C. *et al.* Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N. Engl. J. Med.* 364, 2016–2025 (2011).
2. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. (ASM Press, 2011).
3. Kim, B. Y., Kang, J. & Kim, K. S. Invasion processes of pathogenic Escherichia coli. *Int. J. Med. Microbiol.* 295, 463–470 (2005).
4. Gaschignard, J. *et al.* Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 212–217 (2011).
5. Lu, C. H., Chang, W. N., Chuang, Y. C. & Chang, H. W. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J. Hosp. Infect.* 40, 27–34 (1998).
6. Gower, D. J., Barrows, A. A., 3rd, Kelly, D. L., Jr & Pegram, S., Jr. Gram-negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South. Med. J.* 79, 1499–1502 (1986).
7. Agrawal, A. & Murphy, T. F. Haemophilus influenzae infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. *J. Clin. Microbiol.* 49, 3728–3732 (2011).
8. Ladhani, S. *et al.* Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006. *Emerging Infect. Dis.* 16, 455–463 (2010).
9. Brouwer, M. C., van de Beek, D., Heckenberg, S. G. B., Spanjaard, L. & de Gans, J. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* 13, 439–442 (2007).
10. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (Elsevier).
11. Wing, E. J. & Gregory, S. H. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. *J. Infect. Dis.* 185 Suppl 1, S18–24 (2002).
12. Disson, O. & Lecuit, M. Targeting of the central nervous system by Listeria monocytogenes. *Virulence* 3, 213–221 (2012).
13. Vázquez-Boland, J. A. *et al.* Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 584–640 (2001).
14. World Health Organization. Meningococcal meningitis fact sheet, February, 2015. *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/*
15. Munro, R. Meningococcal disease: treatable but still terrifying. *Intern Med J* 32, 165–169 (2002).
16. Pollard, A. J., Nadel, S., Ninis, N., Faust, S. N. & Levin, M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch. Dis. Child.* 92, 283–286 (2007).
17. Cohn, A. C. *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 62, 1–28 (2013).
18. McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B. & van de Beek, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 380, 1703–1711 (2012).
19. Andersen, J., Christensen, R. & Hertel, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to Streptococcus agalactiae in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* 93, 1334–1339 (2004).
20. Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J. & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B BioFire Diagnostics, LLC FilmArray ME Panel CE IVD Instruction Booklet 44

streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59, 1–36 (2010).
21. Schrag, S. J. *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N. Engl. J. Med.* 342, 15–20 (2000).
22. Rodriguez-Granger, J. *et al.* Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31, 2097–2104 (2012).
23. Heath, P. T. *et al.* Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 363, 292–294 (2004).
24. Dunne, D. W. & Quagliarello, V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 72, 1–10 (1993).
25. Domingo, P. *et al.* Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin. Infect. Dis.* 25, 1180–1187 (1997).
26. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R. & van de Beek, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 467–492 (2010).
27. Scarborough, M. *et al.* Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* 357, 2441–2450 (2007).
28. Baraff, L. J., Lee, S. I. & Schriger, D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12, 389–394 (1993).
29. Østergaard, C., Konradsen, H. B. & Samuelsson, S. Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* 5, 93 (2005).
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 62, 521–524 (2013).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

31. Musher, D. M. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect. Dis. Clin. North Am.* 27, 229–241 (2013).
32. Kothari, A., Ramachandran, V. G., Gupta, P., Singh, B. & Talwar, V. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 20, 348–351 (2002).
33. Staras, S. A. S. *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin. Infect. Dis.* 43, 1143–1151 (2006).
34. Rafailidis, P. I., Mourtzoukou, E. G., Varbobitis, I. C. & Falagas, M. E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol. J.* 5, 47 (2008).
35. Drew, W. L. Cytomegalovirus Disease in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr Infect Dis Rep* 5, 257–265 (2003).
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance --- United States, 2006-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 59, 1577–1580 (2010).
37. Specter, S. *Clinical virology manual*. (ASM Press, 2009).
38. Cabrerizo, M. *et al.* Molecular characterization of enteroviruses associated with neurological infections in Spain, 2008. *J. Med. Virol.* 85, 1975–1977 (2013). BioFire Diagnostics, LLC FilmArray ME Panel CE IVD Instruction Booklet 45

39. Slika, S., Abbas, F. & Mahfouz, R. Implementation of the Cepheid Xpert EV assay for rapid detection of enteroviral meningitis: experience of a tertiary care center and a technical review. *Genet Test Mol Biomarkers* 17, 232–235 (2013).
40. Dupuis, M. *et al.* Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. *J. Med. Virol.* 83, 2172–2181 (2011).
41. Xu, F. *et al.* Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 296, 964–973 (2006).
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 59, 456–459 (2010).
43. Wald, C. in *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (eds. Arvin, A., Campadelli-Fiume, G. & Mocarski, E. al, et) (Cambridge University Press, 2007).
44. Read, S. J. & Kurtz, J. B. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1352–1355 (1999).
45. Salahuddin, S. Z. *et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 234, 596–601 (1986).
46. Braun, D. K., Dominguez, G. & Pellett, P. E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* 10, 521–567 (1997).
47. Bates, M. *et al.* Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology* 81, 779–789 (2009).
48. Álvarez-Lafuente, R., las Heras, V. De, Bartolomé, M., Picazo, J. J. & Arroyo, R. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Human Herpesvirus 6 Active Infection. *Archives of Neurology* 61, 1523 (2004).
49. Luppi, M., Barozzi, P., Maiorana, A., Marasca, R. & Torelli, G. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J. Infect. Dis.* 169, 943–944 (1994).
50. Hall, C. B. *et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 331, 432–438 (1994).
51. Chan, P. K., Ng, H. K., Hui, M. & Cheng, A. F. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J. Med. Virol.* 64, 42–46 (2001).
52. Ogata, M. *et al.* Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* 57, 671–681 (2013).
53. Stanway, G., Joki-Korpela, P. & Hyypiä, T. Human parechoviruses--biology and clinical significance. *Rev. Med. Virol.* 10, 57–69 (2000).
54. Tauriainen, S. *et al.* Human parechovirus 1 infections in young children--no association with type 1 diabetes. *J. Med. Virol.* 79, 457–462 (2007).
55. Westerhuis, B. *et al.* Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J. Clin. Virol.* 58, 211–215 (2013).
56. Harvala, H., Wolthers, K. C. & Simmonds, P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 23, 224–230 (2010).
57. Sharp, J. *et al.* Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32, 213–216 (2013). BioFire Diagnostics, LLC FilmArray ME Panel CE IVD Instruction Booklet 46

58. Walters, B. *et al.* Detection of human parechovirus (HPeV)-3 in spinal fluid specimens from pediatric patients in the Chicago area. *J. Clin. Virol.* 52, 187–191 (2011).
59. Renaud, C. *et al.* Introduction of a novel parechovirus RT-PCR clinical test in a regional medical center. *J. Clin. Virol.* 51, 50–53 (2011).
60. Verboon-Maciolek, M. A. *et al.* Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann. Neurol.* 64, 266–273 (2008).
61. Pierik, J. G., Gumbs, P. D., Fortanier, S. A., Van Steenwijk, P. C. & Postma, M. J. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* 12, 110 (2012).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

62. Bonanni, P. *et al.* Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Medicine* 7, 26 (2009).
63. Dworkin, R. H. *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* 44 Suppl 1, S1–26 (2007).
64. Thomas, S. L. & Hall, A. J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 4, 26–33 (2004).
65. Yawn, B. P. & Gilden, D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* 81, 928–930 (2013).
66. Mainka, C., Fuss, B., Geiger, H., Höfelmayr, H. & Wolff, M. H. Characterization of viremia at different stages of varicella-zoster virus infection. *J. Med. Virol.* 56, 91–98 (1998).
67. Schünemann, S., Mainka, C. & Wolff, M. H. Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Intervirology* 41, 98–102 (1998).
68. Gilden, D., Mahalingam, R., Nagel, M. A., Pugazhenthi, S. & Cohrs, R. J. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 37, 441–463 (2011).
69. Hasimoto e Souza, L. K. *et al.* Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 46, 343–347 (2013).
70. Marr, K. A. Cryptococcus gattii as an important fungal pathogen of western North America. *Expert Rev Anti Infect Ther* 10, 637–643 (2012).
71. McCulloh, R. J. *et al.* Cryptococcus gattii genotype VGI infection in New England. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 1111–1114 (2011).
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Cryptococcus gattii-- Pacific Northwest, 2004-2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 59, 865–868 (2010).
73. Hagen, F. *et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 18, 1618–1624 (2012).
74. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
75. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.
76. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 61, 1–122 (2014) at < http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6153.pdf>
77. *CIFOR Analysis of State Legal Authorities*. at <http://www.cifor.us/> BioFire Diagnostics, LLC FilmArray ME Panel CE IVD Instruction Booklet 47

78. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
79. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).
80. Jaton, K., Ninet, B., Bille, J. & Greub, G. False-Negative PCR Result Due to Gene Polymorphism: the Example of Neisseria meningitidis. *Journal of Clinical Microbiology* 48, 4590–4591 (2010).
81. Braunwald, E. *Principles of Internal Medicine*. (2001).
82. Solomon, T., Hart, I. J. & Beeching, N. J. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* 7, 288–305 (2007).
83. R A Komorowski, S G Farmer, G A Hanson, and L L Hause. Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.* 8, 89–92 (1978).
84. SFIN - Clinical: Cerebrospinal Fluid (CSF) IgG Index. at <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8009>
85. Seehusen, D. A., Reeves, M. M. & Fomin, D. A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 68, 1103–1108 (2003).
86. Morissette, G. & Flamand, L. Herpesviruses and Chromosomal Integration. *Journal of Virology* 84, 12100–12109

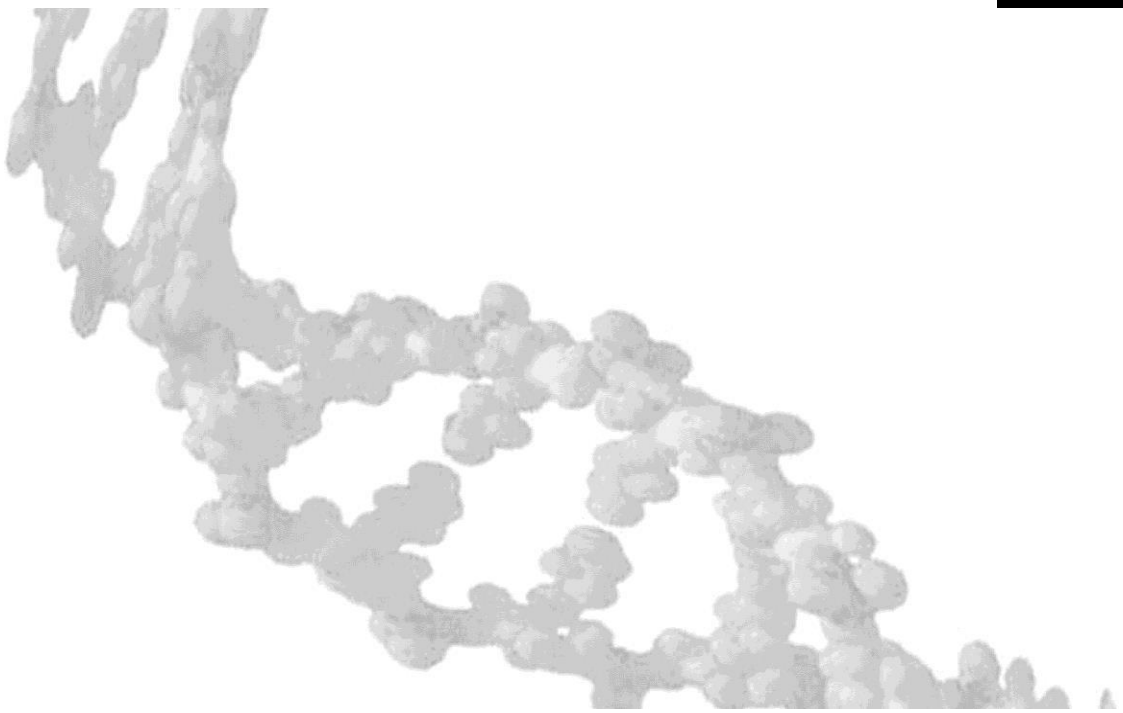
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



Для получения дополнительной информации по нашей продукции и приложениям, пожалуйста, обратитесь в отдел поддержки клиентов «БайоФайер Дайегностикс», к местному представителю по продажам«bioMérieux»или официальному дистрибьютеру.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF RFIT-ASY-0104
RFIT-ASY-0116



Гастроэнтеральная (ГЭ) панель FilmArray®

Инструкция пользователя

IVD

CE

BIOFIRE®
A BIOMÉRIEUX COMPANY

ООО «БайоФайер
Дайегностикс», 515
Колороу Драйв
Солт-Лейк-Сити, Юта 84108, США

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

НАИМЕНОВАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

Гастроэнтеральная (ГЭ) панель FilmArray

Гастроэнтеральная (ГЭ) панель FilmArray – это качественный, мульплексный диагностический тест *in vitro* на основе нуклеиновых кислот, предназначенный для использования с системами FilmArray. ГЭ панель FilmArray способна одновременно обнаруживать и идентифицировать нуклеиновые кислоты многочисленных бактерий, вирусов и паразитов непосредственно в анализе кала в транспортной среде Кэри-Блейр, полученного от пациентов с признаками и/или симптомами желудочно-кишечной инфекции. Используя ГЭ панель FilmArray, можно распознать следующие бактерии (включая некоторые болезнетворные микроорганизмы *E. coli/Shigella* , вызывающие диарею), паразиты и вирусы:

- *Campylobacter* (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*)
- *Clostridium difficile* (*C. difficile*) токсин A/B
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Salmonella*
- *Vibrio* (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/ V. cholerae*), включая специфическую идентификацию *Vibrio cholerae*
- *Yersinia enterocolitica*
- Энтероагрегативные *Escherichia coli* (EAEC)
- Энтеропатогенные *Escherichia coli* (EPEC)
- Энтеротоксигенные *Escherichia coli* (ETEC) *lt/st*
- *Escherichia coli* (STEC) *stx1/stx2,* образующие шига-подобный токсин, (включая специфическую идентификацию *E. coli* O157 серологической группы в пределах STEC)
- *Shigella*/ энтероинвазивные *Escherichia coli* (EIEC)
- *Cryptosporidium*
- *Cyclospora cayetanensis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia lamblia* (также известная как *G. intestinalis* и *G. duodenalis*)
- Adenovirus F 40/41
- Astrovirus
- Norovirus GI/GII
- Rotavirus A
- Sapovirus (геногруппы I, II, IV и V)

ГЭ панель FilmArray в качестве вспомогательного средства предназначена для диагностики специфических агентов желудочно-кишечных заболеваний, а результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими клиническими, лабораторными и эпидемиологическими данными. Положительные результаты не исключают коинфицирование организмами, не включенными в ГИ панель FilmArray. Обнаруженный агент не обязательно будет точной причиной заболевания.

Сопутствующая культура необходима для восстановления организма и дальнейшего типирования бактериальных возбудителей.

Данный прибор не предназначен для контроля или управления лечением инфекции *C. difficile*.

Благодаря небольшому числу положительных проб, собранных для определенных организмов во время перспективного клинического исследования, рабочие характеристики для *E. coli* O157, *Plesiomonas shigelloides*, *Yersinia enterocolitica,* астровируса и ротавируса A были установлены главным образом для образцов ретроспективного клинического исследования.

Рабочие характеристики для *Entamoeba histolytica* и *Vibrio* (*V. parahaemolyticus, V. vulnificus* и *Vibrio cholerae*) были установлены в основном с использованием образцов искусственно созданного исследования.

Отрицательные результаты ГЭ панели FilmArray в определении клинического заболевания, совместимого с гастроэнтеритом, могут быть получены вследствие инфицирования болезнетворными микроорганизмами, которые не определяются посредством данного теста, или по неинфекционным причинам, таким как язвенный колит, спастический колит или болезнь Крона.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Проба желудочно-кишечных микроорганизмов, основанная на сложных нуклеиновых кислотах, также способствует обнаружению и идентификации острого гастроэнтерита в условиях вспышек заболевания.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ И ПОЯСНЕНИЯ К ТЕСТУ

Несмотря на достижения в сфере пищевой безопасности, санитарии и медицинского лечения, инфекционный гастроэнтерит остается значимой проблемой в промышленно развитых странах среди всех возрастных групп. По оценкам в Соединенных Штатах ежегодно фиксируется около 76 миллионов случаев заболеваний пищевого происхождения, приводящие к 325 000 случаям госпитализаций и 5 000 смертельных исходов.[1–3] Кроме того, ежегодно в США ставится более 300 000 диагнозов *C. difficile*[4], в результате которых оцениваемые расходы составляют не менее 1 миллиарда долларов США.[5] В мировом масштабе инфекционные заболевания, сопровождающиеся диареей, являются значительной причиной смертности маленьких детей, по оценкам достигающей 800 000 смертей в год среди детей младше 5 лет.[6] Помимо этой существенной заболеваемости и смертности диарея у детей приводит к истощению, повышенной подверженности другим инфекциям и может привести к задержкам в физическом и умственном развитии.[7,8] ГЭ панель FilmArray одновременно тестирует образцы стула в траспортной среде Кэри-Блейр на 22 болезнетворных организма (таблица 1). Результаты панельного ГЭ теста FilmArray будут доступны приблизительно в течение часа.

Таблица 1. Бактерии, вирусы, вызывающие диарею *E. coli/Shigella* и паразиты, обнаруженные посредством ГЭ панели FilmArray

Бактерии	**Вирусы**
Campylobacter (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*) *Clostridium difficile* (токсин A/B) *Plesiomonas shigelloides* *Salmonella* *Вибрионы (V. parahaemolyticus/V. vulnificus/ V. cholerae) V. cholerae* *Yersinia enterocolitica*	Аденовирус F 40/41 Астровирус Норовирус GI/GII Ротавирус A Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)
Вызывающие диарею *E. coli*/*Shigella*	**Паразиты**
Энтероагрегативный E. coli (EAEC) Энтеропатогенная *Escherichia coli* (EPEC) Энтеротоксигенная *Escherichia coli* (ETEC) *lt/st* *E. coli* (STEC) *stx1/stx2,* производящие шига-подобный токсин *E. coli* O157 *Шигеллы*/ энтероинвазивные *Escherichia coli* (EIEC)	*Cryptosporidium* *Cyclospora cayetanensis* *Entamoeba histolytica* *Giardia lamblia*

Краткие сведения по обнаруженным организмам

Бактерии

***Campylobacter* (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*).** *Campylobacter* – это грамотрицательные, не образующие спор, s-образные или спиралевидные бактерии, обычно подвижные. Большинство спорадических инфекций приобретаются через употребление в пищу недоваренного мяса домашней птицы или в результате перекрестного загрязнения другой пищи. Вспышки ассоциируются с непастеризованными молочными продуктами, зараженной водой, мясом домашней птицы и их продуктами. Также была задокументирована передача через фекалии домашних животных.[9] *C. jejuni* и *C. coli* являются наиболее частыми представителями, ассоциированными с заболеваниями, сопровождающимися диареей, следом за которыми с большим отрывом идет *C. upsaliensis*. Другие представители, такие как *C. lari* и *C. fetus*, встречаются реже.[10] Инфицирование представителями *Campylobacter* распространено во всем мире и представляет собой большую и, вероятно, не до конца осознанную проблему для здоровья.[11] *Campylobacter* являются основной причиной бактериального энтерита в США (по подсчетам 845 000 случаев инфицирования ежегодно с 8 500 случаями госпитализации[12]) и наиболее распространенной причиной заболеваний пищевого происхождения в ЕС (более 220 000 подтвержденных случаев по результатам отчетов государств-членов ЕС в 2011 году[13]). Проявление брюшных инфекций, вызванных *Campylobacter*, варьируется от бессимптомного до серьезного заболевания, характеризующегося кровавой или некровавой диареей, лихорадкой и абдоминальными спазмами. Инфекции также могут привести к

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

долгосрочным проблемам со здоровьем, таким как синдром Гийена-Барре и реактивный артрит.[11] Инфекции *Campylobacter* подлежат регистрации в США и отслеживаются Европейской системой контроля (TESSy).

Clostridium difficile – это облигатно-анаэробные, грамположительные палочки, способные формировать морозоустойчивые споры, широко распространенные в природе. Эти бактерии приобретаются через окружающую среду или передаются фекально-оральным путем. Некоторые новые разновидности *C. difficile* производят два энтеротоксина, токсин A и токсин B, которые поражают толстый кишечник зараженного человека. Инфекция *C. difficile* (CDI) является главной причиной диареи, требующей госпитализации, и отвечает более чем за 300 000 случаев заболеваний, вызывающих диарею, и 14 000 смертельных исходов в США ежегодно, в результате чего затраты на здравоохранение составляют более миллиарда долларов США.[14] CDI представляет собой схожую проблему в здравоохранении в ЕС.[15] Лечение антибиотиками, которое сильно нарушает нормальную желудочно-кишечную флору, является основным фактором риска для развития CDI. Внебольничная инфекция CDI, которая немногим менее подвержена воздействию антибиотиков, также стала насущной проблемой за последние несколько лет.[16] Клинические манифестации инфекции *C. difficile* варьируются от бессимптомного носительства (по оценкам встречается у 3-5% здоровых взрослых и до 30% здоровых новорожденных[17]) до псевдомембранозного колита, включая кровавый понос, сильные абдоминальные боли и лихорадку. Благодаря высокому проценту бессимптомного носительства, особенно у маленьких детей, клиническая значимость определения токсикогенных инфекций *C. difficile* в стуле должна быть принята во внимание в контексте других клинических данных, возраста пациентов и факторов риска, включая госпитализацию и воздействие антибиотиков.[18,19]

Plesiomonas shigelloides. *Plesiomonas shigelloides* – это грамотрицательные, палочковидные бактерии и представители семейства *Enterobacteriaceae*, выделенные из источников окружающей среды, включая пресную воду и многих животных, диких и домашних. Гастроэнтерит, спровоцированный *P. shigelloides*, часто возникает после употребления в пищу морепродуктов, а также питья зараженной воды или ее употребления для приготовления сырой пищи.[10] Симптомы в большистве случаев охватывают водянистый стул, однако может встречаться и дизентерийный понос, а инфекция может затянуться (продолжительность более 2 недель), но, как правило, заболевание проходит без специального лечения.[20] Большинство случаев, о которых сообщалось в США, касалось пациентов с предшествующими проблемами со здоровьем, которые ведут к более серьезному исходу заболевания.[21] Заболеваемость инфекцией *Plesiomonas* в США, ЕС или других регионах преимущественно неизвестна.

Salmonella. *Salmonella enterica* и *S. bongori* являются единственными членами рода *Salmonella*. Выделяется более 2 500 различных серотипов *Salmonella*, при этом большинство патогенных серотипов относится к виду *S. enterica*.[22] Это подвижные, палочковидные, грамотрицательные, факультативные бактерии, которые в большинстве случаев рассматриваются как пищевые загрязнители, ассоциированные с мясом, мясом домашней птицы и их производными продуктами, а также продуктами промышленного производства. *Salmonella* может быть классифицирована как брюшнотифозная и небрюшнотифозная на основании заболевания, которое она вызывает. Небрюшнотифозная *Salmonella* ассоциируется с кишечными заболеваниями, проявляющимися острой водянистой диареей, часто с повышенной температурой, и является распространенной причиной заболеваний пищевого происхождения в США и ЕС. Брюшнотифозная *Salmonella* вызывает тяжелое системное заболевание (брюшной тиф), которое включает и желудочно-кишечное заболевание. Несмотря на то, что данный вид редко встречается в развитых странах, он достаточно распространен в странах «третьего мира» (более 70% случаев в США связаны с зарубежными путешествиями).[2] В отличие от этого инфицирование небрюшотифозной *Salmonella* является наиболее распространенной причиной заболеваний пищевого происхождения в США и ЕС, насчитывающих более миллиона случаев в год.[12,13] Во время больших вспышек большинство случаев проявляется спорадически с пиками по охвату поздним летом/ранней осенью. Наибольший охват наблюдается среди детей в возрасте до 5 лет.[23] В целом гастроэнтерит, вызванный *Salmonella*, не требует лечения, за исключением случаев тяжелого или брюшнотифозного заболевания. Сальмонеллез подлежит регистрации в США и отслеживается Европейской системой контроля в ЕС.

***Вибрионы* (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/ V. cholerae*).** *Вибрионы* – это подвижные, грамотрицательные бактерии в форме запятой, обычно обнаруживаемые в морской среде. Некоторые разновидности способны вызывать болезни у людей как вне кишечного тракта (инфекция мягких тканей, септицемия, ушные и глазные инфекции), так и кишечника. Желудочно-кишечные заболевания наиболее часто ассоциированы с *V. cholerae, V. parahaemolyticus, V. vulnificus, V. fluvialis*, *V.mimicus* или *V. alginolyticus*, а инфекции связаны с употреблением зараженной еды, в особенности в прибрежных районах.[24]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

V. cholerae является единственным видом ***вибрионов***, вызывающим эндемическую, эпидемическую и пандемическую холеру. *V. cholerae* насчитывает три основные подгруппы: *V. cholerae* O1, *V. cholerae* O139 и *V. cholerae* не O1/не O139. Классическая холера характеризуется большим числом случаев проходящей водянистой диареи, приводящей к чрезмерному обезвоживанию и смерти. Тяжелое заболевание опосредовано наличием холерного экзотоксина (CTX). Холера является эндемическим заболеванием во многих частях света, и новые вспышки часто наблюдаются после естественных катастроф или социальных беспорядков. В связи с этим холера остается важной причиной заболеваемости и смертности во многих частях света. В США и ЕС редкие случаи холеры регистрируются у путешественников, вернувшихся из заграницы.

Вибриоз и холера подлежат регистрации в США и отслеживаются Сетью контроля за заболеваемостью холерой и другими ***вибрионами*** (COVIS). В то время как инфекции *V. cholerae* крайне редко встречаются в США, другие виды *Vibrio* по оценкам становятся причиной примерно 50 000 пищевых инфекционных заболеваний в год[12,13], однако только ~400 случаев, подтвержденных по результатам анализов стула, было отражено в отчете COVIS в 2009 году (большинство из которых были *V. parahaemolyticus*).[24] Такое различие между оценочной распространенностью и фактическим обнаружением объясняется необходимостью проведения специализированного анализа, посредством которого в стуле выделяются организмы *Vibrio*, при этом большинство случаев остаются недиагностированными. Риск инфицирования *Vibrio* в Европе считается очень низким и не отслеживается Европейской системой контроля.[25]

Yersinia enterocolitica – это небольшая, грамотрицательная бацилла, которая в основном встречается в качестве единичной клетки или короткой цепочки. *Y. enterocolitica* передается через употребление зараженной еды или воды, часто сырого недоваренного мяса (в особенности свинины) и оценочно является причиной почти 100 000 заболеваний пищевого происхождения в США в год (однако число лабораторно-подтвержденных случаев составляет только около 1000, возможно потому, что *Y. enterocolitica* не выявляется посредством обычного анализа на кишечные патогены)[12] Высокая заболеваемость иерсинеозом зарегистрирована в европейских странах, в особенности в континентальной Европе[26] с 7000 подтвержденными случаями, отраженными в отчете за 2011 год.[13] Тяжесть заболевания зависит от серотипа заражающего штамма и варьируется от гастроэнтерита, не требующего особого лечения, до терминального илеита и мезентериального лимфаденита. Симптомы болезни схожи с аппендицитом и могут привести к ненужному хирургическому вмешательству, подчеркивая важность надлежащего распознавания этого организма при его присутствии в образцах стула. Иерсинеоз подлежит регистрации в США и отслеживается Европейской системой контроля в ЕС.

Вызывающие диарею *Escherichia coli/Shigella*

Патогенные *E. coli*/*Shigella* представляют собой важную причину заболеваний, сопровождающихся диареей, по всему миру. Существует несколько патотипов вызывающих диарею *E. coli*/*Shigella*, которые отличаются по механизму и расположению колонизации, а также клиническими проявлениями, прогрессированием и тяжестью заболеваний, которые они вызывают. Некоторые из этих отличий свойственны образованию специфических факторов вирулентности, включая адгезины, инвазины и токсины. Гены, кодирующие факторы вирулентности или их регуляторы, являются мишенью как генетические маркеры при молекулярном анализе для определения и дифференциации этих патогенов.[27] Пять основных патотипов *E. coli*/*Shigella*, вызывающих диарею, это: энтероагрегативные *E. coli* (EAEC), энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), *E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин, и *Shigella*/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC). Каждый патотип и их характерные генетические маркеры описаны ниже. Необходимо отметить, что эти генетические маркеры представлены как горизонтально передаваемые между штаммами во время эволюции этих патотипов. Затем недавно во время появления новых патотипов, содержащих несколько таких генетических маркеров (например, эпидемия *E. coli* O104:H4 в 2011 году, которые содержали генетические маркерные характеристики как STEC, так и EAEC).

Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC) определены своей агрегационной моделью сцепления по типу «кладки кирпича», наблюдаемой в культивируемых клетках. Фенотипическое описание патотипов приводит к выделению гетерогенной и крайне дивергентной группы *E. coli*. Несмотря на то, что они отражают широкое разнообразие вирулентных факторов, которые не сохраняются на протяжении всех штаммов, большинство EAEC содержат агрегационный адгезионный плазмид (pAA) (однако генетическая композиция этого плазмида может варьироваться).[28] Штаммы, содержащие *aggR* на плазмиде pAA (кодирующий регулятор нескольких факторов вирулентности), были классифицированы как типичные EAEC, в то время как штаммы, не обладающие этим маркером, признаются атипичными EAEC. Маркер *aatA*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(белок наружной мембраны) также переносится на плазмиде pAA многих штаммов EAEC, как типичных, так и атипичных. Передача EAEC, как правило, происходит фекально-оральным путем через зараженную пищу и воду. EAEC вызывают воспалительное диарейное заболевание, характеризующееся водянистым и иногда кровавым стулом, сопровождающимся субфебрильной температурой, рвотой и болями в животе. Инфекции EAEC также могут протекать бессимптомно. Данные, касающиеся заболеваемости EAEC, ограничены по причине отсутствия широкомасштабных испытаний, однако исходя из различных исследований, предполагается, что EAEC является одной из наиболее распространенных причин вызывающих диарею заболеваний в США и ЕС во всех возрастных группах, причиной упорного поноса у детей и лиц, инфицированных ВИЧ, второй по распространенности причиной диареи путешественников и определена как причина больших вспышек во всем мире.[29–33]

Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) не производят энтеротоксины или шига-подобные токсины. В значительной степени EPEC содержат дополнительные факторы вирулентности, включая закодированные хромосомными локусами островки патогенности сглаживания энтероцитов (LEE). Адгезивный белок, интимин, закодирован геном *eae* в пределах островка патогенности сглаживания энтероцитов и рассматривается как характерный маркер для EPEC. Также штаммы могут быть классифицированы как типичные или атипичные в зависимости от наличия пучкообразных пили, кодирующих плазмид (*bfpA*, обнаруживаются в типичных EPEC). В целом по оценкам EPEC преобладают в 8,8% случаев в амбулаторных условиях (на дому), в 9,1% случаев в поликлинических условиях и в 15,6% случаев в стационарных условиях.[34] В то время как типичные EPEC остаются значимым патогеном для маленьких детей в странах «третьего мира», атипичные EPEC больше распространены как в развивающихся, так и в развитых странах.[27] Тем не менее, типичные EPEC связаны с некоторыми смертельными вспышками в госпитальных палатах новорожденных в развитых странах в прошлом.[10] Вспышки обострялись в теплые месяцы лета и ранней осени. Заболевание, вызываемое типичными EPEC, обусловлено острой диареей, тогда как атипичные EPEC вызывают затянувшуся диарею без следов крови, а также рвоту и повышенную температуру.[27] Если заболевание, вызванное EPEC, не лечить у детей, то это может привести к истощению и вызвать нарушения роста. Асимптоматическое носительство EPEC также нашло отражение в некоторых отчетах по исследованию, при этом число бессимптомного носительства соотносится с числом лиц, обнаруживающих симптомы болезни.[27]

Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC). Наличие термолабильных (*lt*) и/или термостабильных (*st*) энтеротоксинов определяет энтерогенные *E. coli* (ETEC). Эти токсины (которые могут быть найдены вместе или по отдельности в штаммах ETEC) связаны с триггерной потерей электролитов кишечными эпителиальными клетками, результатом которой становится водянистый стул. ETEC являются важной причиной диареи в развивающихся странах, в особенности среди детей, а также самой распространенной причиной водянистого стула у путешественников из США и ЕС, возвратившихся из-за границы (так называемая диарея путешественников).[10,29] В США было зарегистрировано 33 вспышки заболевания, вызванного ETEC, в период между 1975 и 1999 годом.[35] ETEC передаются фекально-оральным путем и становятся все более распространенным алиментарным патогеном.[29] Однако инфекция ETEC в значительной степени остается редко диагностируемой и редко отображаемой в отчете из-за сложности идентификации и вследствие заражения взрослых, которые не обращаются за лечением, а также по причине того, что инфекция проходит через несколько дней при поддерживающем лечении (регидрации). ETEC также может переноситься бессимптомно.[27]

***E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин, включая *E. coli* O157**. Существует два основных типа шига-подобных токсинов, шига-подобный токсин 1 (Stx1) и шига-подобный токсин 2 (Stx2) (также известный как веротоксин). Производящие шига-подобный токсин *E. coli* (STEC) могут содержать как один, так и оба гена *stx*. STEC являются первичной причиной кровавой диареи[10,36] и могут способствовать развитию потенциально фатального состояния, известного как гемолитический уремический синдром (ГУС, вызываемый разрушением шига-подобным токсином красных кровяных телец, что приводит к почечной недостаточности), особенно среди очень молодого и очень старого населения. STEC являются серьезными патогенами пищевого происхождения.
Инфекции также могут передаваться с водой, от человека к человеку или через контакт с животными (особенно с крупным рогатым скотом, который является резервуаром для STEC). Антибактериальная терапия STEC может привести к увеличению риска возникновения ГУС, в особенности в случае устойчивых к антибиотикам штаммов, возможно, в результате производства повышающей регуляции и, как следствие, увеличения количества шига-подобного токсина, доступного для абсорбции. В результате этого идентификация генов шига-подобного токсина у пациентов с желудочно-кишечным заболеванием может помочь в принятии решения о назначении антибиотиков для лечения пациента.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Субпопуляция STEC содержит антиген O157 (и жгутиковый антиген H7). *E. coli* O157:H7 в настоящее время является наиболее часто идентифицируемой *E. coli,* вызывающей диарею, в Северной Америке. В США каждый год регистрируется 170 000 случаев инфекции STEC, из которых по оценкам 73 000 случаев заболевания и 60 смертей ежегодно приписываются *E. coli* O157.[2,12] Схожие картины заболеваемости наблюдаются и в ЕС.[13] Характеристика заболевания варьируется от мягкой некровавой диареи до геморрагического колита и ГУС. Примерно 4% инфекций O157:H7 приводят к развитию ГУС, и этот серотип *E. coli* вызывает до 80% всех заболеваний ГУС.[37] Низкая инфекционная доза способствует передаче от человека к человеку, но большинство заболеваний вызваны употреблением в пищу зараженного говяжьего фарша, поскольку молочные продукты и мясо крупного рогатого скота часто колонизированы этой бактерией. Несмотря на то, что STEC O157:H7 остается наиболее идентифицируемым серотипом STEC, ассоциированным с человеческими заболеваниями во всем мире, не O157 STEC играют все более важную роль в возникновении спорадической диареи и вспышек.[27] Не O157 STEC в большей степени диагностируются редко, т.к. методы испытаний в основном сфокусированы на определении *E. coli* O157. Инфекции STEC (включая *E. coli* O157) подлежат регистрации в США и отслеживаются Европейской системой контроля в ЕС.

***Шигеллы* / Энтероинвазивные *Escherichia coli* (EIEC).** Существует четыре подгруппы видов *Shigella*: подгруппа A (*S. dysenteriae*), подгруппа B (*S. flexneri)*, подгруппа C (*S. boydii)* и подгруппа D (*S. sonnei*). Все *Shigella* – это неподвижные, грамотрицательные палочки, которые обычно передаются через контакт от человека к человеку или через употребление в пищу зараженной еды или воды (люди и другие приматы являются единственными известными животными источниками). Инфекции наиболее распространены в местах с недостаточной гигиеной, например, в общественных институтах (дневная медицинская помощь, дома престарелых), и могут привести к эндемии в развивающихся обществах при отсутствии проточной воды и внутренней санитарно-технической системы.[10] *Shigella* являются причиной многих заболеваний, включая шигеллез и бактериальную дизентерию, которые могут привести к кровавой или некровавой диарее.

Энтероинвазивные *E. coli* (EIEC), в отличие от большинства *E. coli*, не декарбоксилируют лизин и не ферментируют лактозу. Штаммы EIEC содержат вирулентные факторы, кодирующие плазмид (такие как антиген инвазивного плазмида *ipaH*), которые позволяют бактериям поражать толстую кишку и приводят к появлению синдрома водянистого стула, схожего с синдромом, вызываемым *Shigella*. EIEC редко встречается в США и ЕС, а также менее распространены по всему миру, чем ETEC и EPEC.[10] Инфекции *Shigella* и EIEC обычно лечатся схожим образом.

Множественные копии гена *ipaH* имеются во всех четырех видах *Shigella* (*S. dysenteriae*, *S. flexneri, S. boydii* и *S. sonnei*), а также в плазмиде вирулентности энтероинвазивных *E. coli* (EIEC).[38,39] *IpaH* наряду с другими факторами, закодированными инвазивным плазмидом, содействует попаданию *Shigella* и EIEC в клетку-хозяина. Это общая цель для молекулярных тестов, разработанных для лабораторий.[38,39]

Каждый год в США регистрируется примерно 130 000 случаев инфекций *Shigella*, ассоциированных с заболеваниями пищевого происхождения[12], однако по EIEC данные отсутствуют. Шигеллез подлежит регистрации в США и отслеживается Европейской системой контроля в ЕС.

Паразиты

Cryptosporidium – это род простейших, способный вызывать у человека инфекционные заболевания желудка, кишечника и желчных протоков после употребления в пищу толерантных к хлору ооцист, которые содержатся в фекальном материале и могут заражать питьевую воду, воды, используемые для отдыха и пищи. *Cryptosporidium* являются наиболее распространенной паразитической причиной диареи в развитых странах.[40] В США ежегодно насчитывается 60 000 случаев заболевания из-за инфекции *Cryptosporidium*[12], при этом наибольший уровень достигается в летние месяцы.[23] Не менее 10 видов поражают человека, однако *C. hominis* и *C. parvum* являются самыми распространенными.[10] Заболевание в целом характеризуется непродолжительным гастроэнтеритом, проходящим без лечения. Тем не менее, тяжелое заболевание может развиться у людей с ослабленным иммунитетом, в частности у лиц со СПИДом, у которых болезнь развивается медленно или не проявляется совсем и может стать фатальной. Криптоспоридиоз подлежит регистрации в США и отслеживается Европейской системой контроля в ЕС.

Cyclospora cayetanensis – это паразитические простейшие, вызывающие гастроэнтерит у людей, являющихся единственными известными носителями. Неспорулированные ооцисты распространяются через фекалии. После периода созревания (от нескольких дней до нескольких недель), ооцисты становятся заразными и могут вызывать

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

заболевание при употреблении в пищу загрязненной еды или воды.[10] Инфекции наиболее распространены в тропических, субтропических или умеренно-теплых регионах. В США и ЕС инфекции ассоциированы с диареей путешественника у людей, вернувшихся из эндемических районов. Кроме того, вспышки связаны с употреблением зараженной пищи из других стран.[10,41] Ежегодно в США фиксируется 11 000 случаев заболеваний пищевого происхождения, вызванных инфекцией *C. cayetanensis*[12], но достоверное количество может быть недооценено по причине сложности диагностирования инфекции.[42] Заболевание проявляется некровавой диареей, которая может продолжаться вплоть до нескольких месяцев. Циклоспориаз подлежит регистрации в США, но не отслеживается Европейской системой контроля в ЕС.

Entamoeba histolytica – это патогенные простейшие, обнаруживаемые по всему миру с особенно высоким преобладанием в тропических и субтропических регионах. Кисты *E. histolytica* в основном попадают внутрь с материалом, загрязненным фекалиями, таким как пища и вода, но инфекция также может передаваться половым путем.[10] Люди являются первичным источником. Большинство инфекций из рода *E. histolytica* протекают бессимптомно, но некоторые инфекции вызывают инвазивный амебиаз, который приводит к колиту или болезни, схожей с дизентерией, состояние при которой может быть тяжелым и может включать амебный абсцесс печени. Эпидемиология *E. histolytica* не определена, потому что их невозможно отличить от непатогенных *E. dispar*, используя текущий клинический стандартный эталонный анализ (микроскопию).[43] В эндемических регионах распространенность *Entamoeba* в стуле может достигать 50% от общей популяции. Примерно 500 миллионов людей по всему миру ежегодно инфицируются *Entamoeba*. Так как считается, что *E. dispar* в 10 раз более распространены, то по подсчетам это приводит к 50 миллионам случаев инфицирования *E. histolytica*, результом которых является более 100 000 смертей.[44] ГЭ панель FilmArray для анализа на *E. histolytica* демонстрирует перекрестную реактивность с высоким уровнем *E. dispar.*

Giardia lamblia (также известные как *G. duodenalis* и *G. intestinalis*) – это кишечные жгутиковые паразиты, которых находят во всем мире. *Giardia* являются наиболее распространенными кишечными паразитами, изолированными в США и ЕС, и главной причиной паразитоза во всем мире.[12,13,40] Популяции с наибольшим риском инфицирования *G. lamblia* включают детей в центрах дневного ухода, пеших туристов и людей с ослабленным иммунитетом. Частота случаев заражения *G. lamblia* составляет около 1-7% в развитых странах и достигает 50% в развивающихся странах.[10] Передача осуществляется через употребления зараженной еды или воды, что приводит приблизительно к возникновению 77 000 случаев заболеваний пищевого происхождения в США в год .[12] Уровень заболеваемости достигает своего пика в летние месяцы.[23] Большинство инфекций *G. lamblia* не обнаруживают симптомов, но те, у кого болезнь развивается, сталкиваются с тошнотой, лихорадкой и водянистым стулом.[45] Как правило, инфекции не требуют лечения, однако симптомы могут сохраняться на протяжении длительного времени, а у некоторых пациентов развивается хроническая болезнь, которая может привести к осложнениям. Лямблиоз подлежит регистрации в США и отслеживается Европейской системой контроля в ЕС.

Вирусы

Аденовирус F 40/41. Аденовирусы – это вирусы с двухцепочечной ДНК семьи *Adenoviridae*, которые могут вызывать различные заболевания, включая респираторные и желудочно-кишечные заболевания. Они устойчивы к химическому и физическому воздействию и поэтому хорошо сохраняются в окружающей среде, что облегчает их передачу. Существует семь видов аденовируса (A-G), среди которых выделяют примерно 57 серотипов, однако гастроинтестинальные заболевания в основном ассоциированы с видом F (который охватывает серотипы 40 и 41). Аденовирус F 40/41 ответственен за 5 - 15% всех случаев острых заболеваний, сопровождающихся диареей, у детей (особенно у детей младше двух лет).[10] Передача осуществляется в основном фекально-оральным путем, сообщалось о вспышках в больницах и детских учреждениях. Несмотря на то, что аденовирусные инфекции чаще атакуют детей, взрослы также подвержены их воздействию.[10] Болезнь чаще всего протекает мягко, но относительно долго (5-12 дней). Пациенты с ослабленным иммунитетом могут страдать от хронической продолжительной болезни, сопровождающейся диареей, и от других осложнений. Вирус обнаруживается в стуле в течение недель и даже нескольких месяцев после острого периода болезни, поэтому идентификация инфицированного человека может быть важной в целях изоляции пациента и контроля за распространением болезни.

Астровирус. Астровирусы (РНК вирусов семейства *Astroviridae*) названы так благодаря своей звездообразной структуре и обнаруживаются у различных животных, включая птиц и млекопитающих. Существует восемь серотипов

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

человеческого астровируса (HAstv 1-8), ассоциированных с гастроэнтеритом как у детей, так и у взрослых.[10] Инфекция передается фекально-оральным путем, а к группе риска относятся дети, взрослые с ослабленным иммунитетом, лица, осуществляющие уход за больными детьми, военные подразделения и сиделки в лечебницах для престарелых. В США ежегодно регистрируется более 15 000 заболеваний пищевого происхождения из-за астровируса[12], но диагностическое тестирование ограничено, а реальная заболеваемость неизвестна. Сообщалось о более мягких симптомах, чем при других кишечных вирусах, включающих диарею, рвоту, боль в животе и повышенную температуру тела, которые могут продолжаться до 72 часов.[46] Доминирование серотипа антител к астровирусу достигает 70-90% у детей школьного возраста,[10] что указывает на почти повсеместный контакт в детстве, но наличие антител и их роль в формировании иммунитета до сих пор недостаточно хорошо понятна.[47]

Норовирус GI/GII. Норовирусы являются очень заразными членами семейства РНК-вирусов *Caliciviridae* и могут быть разделены на пять геногрупп (GI – GV). GI, GII и GIV обнаруживаются преимущественно у людей (хотя GIV крайне редок), у которых они вызывают умеренный или тяжелый гастроэнтерит, проявляющийся в основном тошнотой, рвотой и диареей, сопровождающейся повышением температуры. Передача осуществляется фекально-оральным путем или через разбрызгиваемые рвотные массы, инфекционная доза в которых может составлять всего 18 частиц.[48] Симптомы инфекции, как правило, длятся 24-48 часов[49], а болезнь не требует особого лечения, однако лица с ослабленным иммунитетом могут страдать от хронической диареи, а у некоторых детей согласно отчетам может развиваться некротический колит. Вспышки часто происходят в закрытых обществах, например, в круизе на корабле, в больницах, в домах престарелых, в школах и военных подразделениях. Норовирусные инфекции являются ведущей причиной заболеваний пищевого происхождения в США, вызывая 5,4 миллиона случаев заболеваний (и более 14 000 госпитализаций) в год[12], а также важным источником заболеваний в ЕС.[13] Пик заболеваемости приходится на зимние месяцы.[50] Невосприимчивость после болезни, вызванной норовирусом, кратковременна, поэтому повторное инфицирование возможно в течение 6 месяцев, даже если присутствуют высокие титры сывороточных антител.[51]

Ротавирус А. Ротавирусы – это вирусы с двухцепочечной РНК семейства *Reoviridae* и являются единственными важными этиологическими агентами тяжелых заболеваний, сопровождающихся диареей, у младенцев и маленьких детей по всему миру.[52,53] Из семи групп ротавирусов (от A до G) людей инфицируют ротавирусы A, B и C, при этом ротавирус А обнаруживается в большинстве случаев инфицирования.[10] Симптомы инфекции могут быть умеренными и продолжаться несколько дней, но продолжительная болезнь может привести к серьезному обезвоживанию у детей младше 2 лет, а инфекционные заболевания, вызванные ротавирусом А, являются существенной причиной младенческой смертности в странах «третьего мира».[10] Ротавирусы распространяются до и после острого периода болезни и устойчивы к воздействию окружающих факторов, что позволяет им выживать на поверхности и противостоять инактивации. Пик заболеваемости приходится на зиму/весну в умеренном климате и составляет почти треть заболеваний, вызывающих диарею, с которыми пациенты в США и ЕС в этот период обращались в отделения скорой помощи и поликлиники.[54,55] Ежегодно в США ротавирусная инфекция вызывает примерно 2,7 миллиона случаев заболеваний, вызывающих диарею.[56] Считается, что после инфекции развивается долгосрочный иммунитет. Существует две ротавирусных вакцины – Ротарикс (Rotarix (RV1)) и РотаТек (RotaTeq (RV5)), которые имеют лицензию по всему миру и предлагают защиту от ротавируса А. Вакцина RotaTeq была включена в программу вакцинации в США в 2006[52] году, что в результате привело к снижеию количества инфекционных заболеваний, вызванных ротавирусом А.[57]

Саповирус (геногруппы I, II, IV и V). Саповирус – это член семейсва *Calciviridae*, похожий на норовирус как генетически, так и по проявлению заболевания. Существует пять геногрупп (GI–GV); группы GI, GII, GIV и GV, как известно, поражают людей, в то время как GIII вызывает заболевание, сопровождающееся диареей, у свиней. Саповирус большей частью вызывает болезнь у детей, однако взрослые также восприимчивы к нему, при этом согласно отчетам вспышки случались в лечебных учреждениях для хронических больных, тюрьмах, круизных суднах и больницах в США и ЕС.[58,59] Как и норовирус, саповирус передается фекально-оральным путем, а вспышки заболеваемости наюблюдаются в зимние месяцы. Симптомы, как правило, включают рвоту и диарею с тошнотой и лихорадкой и могут продолжаться от 5 до 10 дней.[60,61] В целом болезнь не требует принятия особых терапевтических мер и проходит при поддерживающем лечении. Инфекциям в США ежегодно приписывается примерно 15 000 случаев заболеваний пищевого происхождения,[12] однако фактическая заболеваемость может быть намного выше, поскольку способы исследования крайне ограничены.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Принцип проведения процедуры

ГЭ пакет FilmArray – это закрытая система одноразового использования, которая содержит все химические компоненты, необходимые для выделения, амплификации и обнаружения нуклеиновых кислот, производимых многочисленными гастроэнтеральными патогенами в представленном образце стула. Компоненты из жесткого пластика (принадлежности) ГЭ пакета FilmArray содержат реагенты в лиофилизированной форме. Части из эластичного пластика пакета разделены на закрытые сегменты (блистеры), где осуществляются необходимые химические процессы. Пользователю ГЭ панели FilmArray необходимо загрузить образец в ГЭ пакет FilmArray, поместить пакет в инструмент/модуль FilmArray и начать тестирование. Все остальные операции автоматизированы.

Ниже приведен обзор процедуры тестирования:

1. Достать пакет FilmArray из герметичной упаковки. Поскольку растворы помещались в ГЭ пакет FilmArray под вакуумом, важно хранить пакеты в их защитной упаковке до момента использования.

2. Поместить ГЭ пакет FilmArray в станцию загрузки пакетов FilmArray. Во избежание ошибок станция загрузки пакетов FilmArray оснащена зрительной информацией в виде стрелок с цветовым кодом, чтобы обеспечить правильную загрузку пакета.

3. Загрузить гидратационный раствор в ГЭ пакет FilmArray, используя ампулу для введения гидрата. Ампула оснащена канюлей с тупым кончиком из нержавеющей стали, которая используется для введения раствора в пакет. После наполнения пакета гидратационным раствором происходит регидратация лиофилизированных реагентов, входящих в состав принадлежностей пакета.

4. Подготовить флакон для ввода пробы, выдавив содержимое ампулы с буфером для образца во флакон для ввода пробы. Тщательно перемешать образец стула (стул в транспортной среде Кэри-Блейр) и поместить его во флакон для ввода пробы, используя пипетку для переноса материала. Плотно закрыть крышку флакона для ввода пробы и встряхнуть, переворачивая, не менее трех раз, чтобы перемешать. Буфер для образца содержит реагенты, которые способствуют связыванию нуклеиновых кислот с магнитными частицами для выделения.

5. Загрузить смесь образца и буфера в ГЭ пакет, используя флакон для ввода пробы. Когда смешанная проба загружена, управление процессом, входящее в состав принадлежностей пакета, вводится в пробу. Управление процессом контролирует все критичные процессы, происходящие в пакете.

6. Поместить пакет в инструмент/модуль и запустить тестирование. Программное обеспечение FilmArray предусматривает компьютерную анимацию, иллюстрирующую шаги, необходимые для запуска тестирования.

7. Просмотреть результаты в отчете о тестировании по завершении анализа.

Далее представлен обзор операций и процессов, происходящих во время тестирования FilmArray:

1. **Очистка нуклеиновых кислот** – очистка нуклеиновых кислот осуществляется в первых трех блистерах пакета. Проба лизируется комбинацией химических и механических (измельчение гранулами) процессов, а высвобожденная нуклеиновая кислота поглощается, промывается и элюируется, используя технологию магнитных частиц. Эти шаги занимают около десяти минут, и можно услышать высокий звук аппарата по измельчению частицами во время первых нескольких минут работы.

2. **Обратная транскрипция и 1-ая ступень мультиплексной ПЦР** – так как ГЭ панель содержит РНК вирусов, этап обратной транскрипции выполняется для конвертации вирусной РНК в кДНК до этапа амплификации. Раствор очищенной нуклеиновой кислоты комбинируется с предварительно подогретым мастер-миксом, чтобы инициировать этап обратной транскрипции и последовательное термоциклирование для мультиплексной ПЦР. Результатом первой ступени ПЦР является наработка целевых нуклеиновых кислот в образце.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3. **2-я ступень ПЦР** – продукты 1-й ступени ПЦР разбавляются и смешиваются со свежими реагентами ПЦР, содержащими интеркалирующий флуоресцентный краситель ДНК (LCGreen® Plus, ООО «БайоФайер Дайегностикс»). Этот раствор распределяется по матрице 2-й ступени ПЦР. Отдельные каналы матрицы содержат праймеры для различных матриц (каждый представлен в трех экземплярах), которые нацелены на последовательности специфических нуклеиновых кислот, обнаруженных для каждого патогена, а также контрольный материал. Эти праймеры расположены «гнездами» или иначе в соответствии со специфическими продуктами 1-й ступени сложной реакции, что усиливает восприимчивость и специфичность реакций.

4. **Анализ плавления ДНК** – после 2-й ступени ПЦР температура медленно увеличивается, а флуоресценция в каждом канале контролируется и анализируется, чтобы сгенерировать кривую плавления. Температура, при которой плавится специфический продукт ПЦР (температура плавления или T_m), постоянна и предсказуема, а программное обеспечение FilmArray автоматически оценивает данные от реплицированных каналов для каждой матрицы и составляет отчет. Для интерпретации данных и составлению отчетов см. раздел «Интерпретация результатов» данного буклета.

Программное обеспечение FilmArray контролирует работу инструмента/модуля, собирает и анализирует данные и автоматически генерирует отчет о тесте в конце анализа. Весь процесс занимает около часа. Дополнительную подробную информацию можно найти в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ МАТЕРИАЛ

Каждый набор содержит реагенты в количестве, достаточном для проведения тестирования 30 или 6 образцов (набор, включающий 30 или 6 пакетов):

- отдельно запакованные пакеты с ГЭ панелями FilmArray
- одноразовые ампулы с буфером для пробы (1,0 мл)
- одноразовые предварительно наполненные ампулы для введения гидрата (1,5 мл) (синие)
- одноразовые ампулы для введения пробы (красные)
- индивидуально запакованные переносящие пипетки

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

Система FilmArray включает:

- Программное обеспечение FilmArray, FilmArray 2.0 или FilmArray Torch
- Станция для загрузки пакетов FilmArray

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры безопасности

1. Для использования только в целях диагностики *in vitro*.
2. Данный прибор запрещен к продаже на заказ или по заказу физических лиц или клинических лабораторий; использование прибора запрещено физическим лицам, в том числе на заказ или по их заказу.
3. Интерпретация результатов по ГЭ панели FilmArray должна проводиться обученным специалистом по уходу за больными с учетом признаков и симптомов пациента и результатов других диагностических тестов.
4. ГЭ пакеты FilmArray должны применяться только с системами FilmArray.
5. Всегда проверяйте срок годности на пакете и не используйте пакет после истечения срока годности.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

6. Пакеты FilmArray должны храниться под вакуумом в индивидуально упакованных канистрах. Для надлежащей работы необходимо убедиться в целостности вакуума пакета до его разгрузки в инструмент/модуль FilmArray.

Меры безопасности

1. Необходимо носить соответствующие средства индивидуальной защиты, включая (но не ограничиваясь) одноразовые неопудренные перчатки и лабораторные халаты. Необходимо обеспечить защиту кожи, глаз и слизистых оболочек. Следует часто менять перчатки при обращении с реагентами или образцами.
2. Со всеми образцами и отходами следует обращаться как с потенциальными переносчиками инфекционных агентов. Необходимо соблюдать правила техники безопасности, изложенные, например, в документе *«Биологическая безопасность в микробиологических и биохимических лабораториях»*,[62] разработанном центрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ) и Национальным институтом здравоохранения (НИЗ), документе Института клинических и лабораторных стандартов M29 *«Защита лабораторных работников от инфекционных заболеваний, распространяемых на рабочем месте»* [63] или в других нормативах.
3. Следуйте Вашим внутренним инструкциям по безопасности в отношении обращения с биологическими образцами.
4. Материалы, используемые в данном анализе, включая реагенты, пробы и используемые буферные флаконы, должны храниться в соответствии с федеральными, государственными и местными нормативами.
5. Буферу для пробы присвоена следующая классификация: острая токсичность (категория 4), серьезное повреждение глаз (категория 1) и раздражение кожи (категория 2). Пожалуйста, обратитесь к паспорту безопасности материала в наборе реагентов FilmArray (сертификат безопасности продукции/паспорт безопасности химической продукции) для получения более подробной информации.
6. Буфер для пробы может образовывать опасные смеси и пары при смешивании с отбеливателями и другими дезинфицирующими средствами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Никогда не добавляйте отбеливатель в буфер для пробы или отходы проб.

Лабораторные меры предосторожности

1. **Предупреждение загрязнения организмами**

Из-за высокой чувствительности ГЭ панели FilmArray важно защищать от загрязнений рабочую зону, тщательно следуя процедуре проведения тестирования, описанной в данной инструкции, включая следующие рекомендации:

- Образцы стула могут содержать высокую концентрацию организмов. Во избежание возможного загрязнения образцы должны подвергаться обработке в боксе с биозащитой. Если отсутствует возможность использования бокса с биозащитой, при подготовке образцов следует использовать камеру с застойным воздухом (например, рабочая станция AirClean PCR), брызгозащитное ограждение (например, брызгозащитное ограждение Bel-Art Scienceware) или защитную маску.
- Бокс с биозащитой или рабочая станция, которые используются для проведения тестирования патогенов в стуле (например, культуры, EIA), не должны использоваться для приготовления пробы или загрузки пакета.
- Перед началом обработки образца необходимо тщательно очистить обе рабочие зоны и станцию для загрузки пакетов FilmArray, используя подходящее чистящее средство, такое как свежеприготовленный 10%-ый отбеливатель или аналогичное дезинфицирующее средство. Во избежание скопления осадков и возможного ингибирования ПЦР, следует промыть продезинфицированные поверхности водой.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Образцы и пакеты должны проходить обработку по одному за раз.
- Необходимо использовать чистые перчатки для выемки материала из мешков, упакованных насыпью, и снова герметично запечатывать мешки, упакованные насыпью, года они не используются.
- Следует менять перчатки и очищать рабочую зону в период между анализами образцов.

2. **Предотвращение загрязнения ампликоном**

   Общей озабоченностью относительно ПЦР-анализа является ложноположительный результат, обусловленный загрязнением рабочей зоны ампликоном ПЦР. Поскольку ГЭ пакет FilmArray – это закрытая система, риск загрязнения ампликоном низкий при условии, что пакеты остаются целыми после того, как тест завершен. Необходимо придерживаться следующих руководств во избежание загрязнения ампликоном:

   - Выбрасывайте использованные пакеты в подходящий контейнер для биологически опасных веществ сразу после завершения тестирования.
   - Избегайте ненормального обращения с пакетами по окончании теста.
   - Избегайте взаимодействия пакетов с острыми краями или иными предметами, которые могут стать причиной образования прокола.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если на наружной поверхности пакета обнаружена жидкость, жидкость и пакет необходимо незамедлительно изолировать и выбросить в контейнер для биологически опасных веществ. Инструмент/модуль и рабочее пространство должны быть обеззаражены как описано в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

Меры предосторожности относительно санитарно-гигиенической отчетности в Соединенных Штатах

Местные, государственные и федеральные нормы по уведомлению о регистрируемых заболеваниях постоянно обновляются и охватывают определенное число структур, осуществляющих надзор и расследование вспышек[64],[65]. Кроме того, Центры по контролю заболеваний (ЦКЗ) рекомендуют в случае, когда патогены из перечня регистрируемых заболеваний обнаруживаются посредством культурально-независимого диагностического теста (КНДТ), лаборатория должна содействовать получению изолированного или клинического материала для передачи в соответствующую санитарно-гигиеническую лабораторию, чтобы помочь в обнаружении вспышки и эпидемиологическом расследовании. Лаборатории несут ответственность за соблюдение ими государственных и/или местных нормативов и должны привлекать к консультации свои местные и/или государственные санитарно-гигиенические лаборатории в области соблюдения нормативных документов относительно изолированных и/или клинических образцов.

ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Все компоненты набора должны храниться и использоваться совместно при комнатной температуре (15–25 ºC), включая пакеты с реагентами и буферы. Не использовать компоненты из одного набора совместно с компонентами из другого. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**
2. Избегайте хранения любых материалов рядом с нагревателями или охлаждающими приборами или под прямыми солнечными лучами.
3. Всегда проверяйте срок годности и не используйте реагенты по истечении срока годности, указанного на пакете или наборе.
4. Не доставайте пакеты из их упаковки до тех пор, пока образцы не будут подготовлены к тестированию. Как только упаковка с пакетами вскрыта, пакет необходимо загрузить как можно скорее (в течение приблизительно 30 минут).
5. Как только пакет будет загружен, запуск теста должен быть произведен как можно скорее (в течение 60 минут).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

В данном разделе описаны требования к сбору, подготовке и обращению с анализами, чтобы помочь обеспечить точные результаты теста.

Сбор образца стула – образец стула должен быть собран в транспортную среду Кэри-Блейра в соответствии с инструкцией производителя.

Минимальный объем образца – для тестирования необходимо 0,2 мл (200 мкл) образца.

Транспортировка и хранение – образцы должны быть обработаны и протестированы как можно скорее, хотя они могут храниться при комнатной температуре или в холодильнике до четырех суток.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ

Для получения более детальной информации и графических изображений смотрите краткое руководство по гастроинтестинальной панели FilmArray, обучающее видео FilmArray или соответствующую инструкцию по эксплуатации FilmArray.

Необходимо использовать перчатки и прочие средства индивидуальной защиты при работе с пакетами и образцами. Одновременно следует работать только с одним ГЭ пакетом FilmArray. Когда образец добавляется в пакет, его необходимо быстро поместить в инструмент/модуль для начала тестирования. После того как анализ будет завершен, пакет следует выбросить в контейнер для биологически опасных веществ.

Подготовка пакета

1. Тщательно очистите рабочую зону и станцию для загрузки пакетов FilmArray при помощи свежеприготовленного 10%-го отбеливателя (или подходящего дезинфицирующего средства) с последующим промыванием водой. Обеспечьте наличие следующих необходимых материалов и поместите их под чистый колпак:
    - Пакет с ГЭ панелями FilmArray
    - Ампула с буфером для пробы
    - Ампула для введения гидрата (синяя крышка)
    - Ампула для введения пробы (красная крышка)
    - Переносящая пипетка
2. Загрузите ампулу для введения гидрата с синим колпачком в синий канал станции для загрузки пакетов.
3. Загрузите ампулу для введения пробы с красным колпачком в красный канал станции для загрузки пакетов.
4. Возьмите образец, взятый от пациента, и разместите его в крышке.
5. Достаньте ГЭ пакет FilmArray из герметичной упаковки, разорвав или разрезав внешнюю упаковку по перфорированной линии и открыв защитную алюминиевую канистру.

    ПРИМЕЧАНИЕ: Если герметичное уплотнение пакета повреждено, пакет все еще можно использовать. Попробуйте гидратировать пакет, следуя шагам в разделе «Гидратация пакета». Если гидратация прошла успешно, продолжайте проведение теста. Если гидратация не удалась, выбросьте пакет и используйте новый пакет для тестирования образца.

6. Аккуратно поместите пакет в станцию для загрузки пакетов таким образом, чтобы красные и синие ярлыки

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

на пакете совпали с красными и синими стрелками на станции для загрузки пакетов.

Гидратационный пакет

1. Проверните ампулу для введения гидрата (синяя крышка), оставив колпачок в станции для загрузки пакетов, и вставьте кончик канюли в гидратационное отверстие пакета, расположенное прямо под голубой стрелкой на станции для загрузки пакетов. С усилием уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.
2. Убедитесь, что пакет гидратирован. Оторвите этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в каналы с реагентом (расположенные в основании неподвижной пластиковой части пакета). Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если пакет не получится гидратировать (видны сухие реагенты, а также белые гранулы), проверьте, чтобы уплотнение отверстия было удалено, убедившись, что канюля ампулы полностью установлена в гидратационное отверстие. Если пакет не получится гидратировать, возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовка пакета».

Подготовка смеси образца

1. Возьмите ампулу с буфером для образца таким образом, чтобы ее кончик был направлен вверх.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Аккуратно обращайтесь с ампулой и не допускайте касания кончика во время работы, поскольку это может привести к загрязнению.

2. Осторожно сдавливайте текстурированный пластиковый наконечник по бокам ампулы, пока шов не лопнет.
3. Переметите большой и указательный палец так, чтобы охватить место между текстурированным пластиковым наконечником и дном ампулы, затем переверните над красной ампулой для введения образца и выдавите буфер для образца медленным, сильным нажатием, затем сразу сжав его еще раз. Избегайте образования большого количества пузырьков.
4. Тщательно перемешайте образец пациента.
5. Используя переносящую пипетку, поставляемую в тестовом наборе, разместите образец до второй линии (примерно 0,2 мл). Добавьте образец в красную ампулу для введения образца.

   ПРИМЕЧАНИЕ: НЕ используйте переносящую пипетку для перемешивания образца, если он уже загружен в ампулу для введения образца.

6. Плотно закройте крышку ампулы для введения образца и, аккуратно переворачивая не менее 3-х раз, перемешайте содержимое.
7. Верните ампулу для введения образца в станцию для загрузки пакетов.

Загрузка смеси образца

1. Медленно выкрутите ампулу для введения образца из колпачка и оставьте на 3-5 секунд.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Важно остановиться после выкручивания ампулы для введения образца во избежание утечки образца и загрязнения рабочей зоны.

2. Удалите ампулу для введения образца, оставив колпачок в станции для загрузки пакетов, и вставьте конец канюли в порт устройства пакета, расположенный непосредственно под красной стрелкой станции для загрузки пакетов. С усилием уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.
3. Убедитесь, что образец загружен. Оторвите этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

поступила в канал с реагентом, расположенный рядом с отверстием для загрузки образца. Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если не получится извлечь образец из ампулы для введения образца, пакет необходимо выбросить. Возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовка пакета».

4. Выбросьте ампулу для введения гидрата и ампулу для введения образца в соответствующий контейнер для игл, контактирующих с биологически опасными веществами.
5. Запишите идентификационный номер образца в соответствующую графу на этикетке пакета (или прикрепите ID штрих-код образца) и удалите пакет из станции загрузки пакетов.

Запуск пакета

Программное обеспечение FilmArray включает пошаговые, отображаемые на экране инструкции, которые сопровождают оператора в ходе выполнения тестирования. Краткое описание систем FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArray Torch представлено ниже. Для получения более детальной информации обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray.

FilmArray и FilmArray 2.0

1. Убедитесь, что компьютер и инструмент(ы) FilmArray имеются в наличии и запущено программное обеспечение FilmArray.
2. Откройте крышку доступного инструмента (если он не был уже открыт).

   ПРИМЕЧАНИЕ: Доступный инструмент обозначен постоянным зеленым цветом напротив позиции.

3. Вставьте пакет FilmArray в инструмент.

   Расположите пакет таким образом, чтобы матрица была справа, а пленка была направлена вниз по отношению к инструменту FilmArray. Красные и синие ярлыки на пакете FilmArray должны совпадать с красными и синими стрелками на инструменте FilmArray. Пакет устанавливается в нужное положение со щелчком. При неправильной установке будет виден штрих-код, а ярлык можно прочесть на верху пакета. Этот инструмент и программное обеспечение должны определять, что пакет установлен неправильно, до перехода к следующему этапу.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Если пакет не входит в инструмент легко, слегка отожмите крышку инструмента, чтобы убедиться, что он полностью открыт.

4. Считайте штрих-код с пакета FilmArray, используя сканер.

   Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете FilmArray, и вводятся автоматически после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер и тип пакета можно ввести вручную, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Не сканировать штрих-код до установки пакета в инструмент.

5. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен автоматически или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка «Протокол».
7. Введите имя пользователя и пароль в поле «Имя» и «Пароль».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

8. Закройте крышку инструмента FilmArray.
9. Нажмите на кнопку «Начать тестирование» на экране. Как только тестирование запущено, на экране отображается перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

   ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

10. По завершении тестирования результаты автоматически отображаются на экране в секции отчета. Отчет автоматически сохраняется в базе данных.

    Выберите **«Печать»** для выведения отчета на печать или **«Сохранить»,** чтобы сохранить отчет в файле PDF.

11. Следуйте инструкциям на экране, чтобы открыть инструмент и достать пакет.
12. Незамедлительно выбросьте пакет в контейнер для биологически опасных веществ.

FilmArray Torch

1. Убедитесь, что система FilmArray Torch включена.
2. Выберите доступный модуль на сенсорном экране.
3. Считайте штрих-код на пакете FilmArray, используя сканер штриховых кодов.

   Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете фильмаррей. Данные вводятся автоматически после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно внести вручную в соответствующие поля, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.
4. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен вручную или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
5. Вставьте пакет в модуль.

   Убедитесь, что этикетка элемента пакета располагается сверху пакета и не внахлест. Как только пакет будет установлен, модуль захватит пакет сверху и втянет его в камеру.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка протоколов.
7. Введите имя и пароль оператора, затем выберите «Далее».

   ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта имени пользователя остается красным до тех пор, пока программное обеспечение не распознает имя пользователя.

8. Проверьте введенную информацию о запуске на экране. Если все верно, выберите «Начать тестирование».

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

   ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

9. В конце тестирования статус модуля сменяется на «Завершено» и пакет частично выталкивается.
10. Выберите «Модуль завершен» на инструментальной панели, чтобы ознакомиться с отчетом. Выберите

    «Печать» для выведения отчета на печать или «Сохранить», чтобы сохранить отчет в файле PDF.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

11. Достаньте пакет из модуля и незамедлительно выбросьте пакет в контейнер для биологически опасных веществ.

ПРИМЕЧАНИЕ: После удаления пакета отчет будет доступен только через функцию «Поиск запусков».

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Управление технологическим процессом

В каждом пакете предусмотрено две системы управления технологическим процессом:

1. **Управление процессом РНК**
   Управление процессом анализа РНК нацелено на транскрипцию РНК дрожжевых грибков *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжевые грибки представлены в пакете в лиофилизированном виде и регидратируются при загрузке образца. Контрольный материал проходит все стадии процесса тестирования, включая лизис, очистку нуклеиновой кислоты, обратную транскрипцию, 1-ю ступень ПЦР, разбавление, 2-ю ступень ПЦР и плавление ДНК. Положительный результат контроля указывает на то, что все шаги, выполненные в ГИ пакете FilmArray, прошли успешно.
2. **Контроль ПЦР2**
   Контрольный анализ ПЦР2 обнаруживает целевую ДНК, высушенную в каналах матрицы наряду с соответствующими праймерами. Положительный результат указывает на то, что 2-я стадия ПЦР прошла успешно.

Оба контрольных анализа должны быть положительными, чтобы тестирование считалось пройденным. Если какой-либо из двух типов контроля дает сбой, в поле «Контроль» в отчете по тесту (верхний правый угол) будет отображаться «Попытка не удалась» и все результаты в списке будут отмечены как недействительные. Если контроль не проходит, образец должен быть протестирован с использованием нового пакета.

Характеристики системы контрольных испытаний

Программное обеспечение FilmArray автоматически прерывает тестирование, если температура плавления (Tm) для управления процессом РНК или контроля ПЦР2 выходит за пределы допустимого диапазона (80,2-84,2 для управления процессом РНК и 74,1-78,1 для контроля ПЦР2). Если предъявляются соответствующие местные, государственные требования к контролю или требования аккредитованных организаций, пользователи могут контролировать систему, отслеживая значения Tm, чтобы контролировать процесс анализа и составлять записи в соответствии со стандартными практиками контроля качества лабораторий.[66,67] Контроль ПЦР2 используется во всех типах пакетов и поэтому может быть использован для контроля системы, когда применяются различные типы пакетов (например, RP, GI, ME и BCID) в одном инструменте/модуле FilmArray.

Надлежащая лабораторная практика рекомендует регулярное проведение внешнего позитивного и негативного контроля. Энтеральная транспортная среда может быть использована в качестве внешнего негативного контроля. Предварительно охарактеризованные положительные образцы стула или отрицательные образцы с введенными охарактеризованными организмами в каналах могут использоваться в качестве внешнего позитивного контроля. Внешний контроль должен применяться согласно соответствующим требованиям аккредитованной организации в зависимости от конкретного случая.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Программное обеспечение FilmArray автоматически анализирует и интерпретирует результаты теста и отображает конечные результаты в отчете по тесту (образец отчета по тесту см. в Кратком руководстве по гастроинтестинальной панели FilmArray). Анализ, выполняемый программным обеспечением FilmArray, и детали отчета по тесту приведены ниже.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация пробы

По завершении 2-й ступени ПЦР инструмент/модуль выполняет анализ плавления ДНК с высоким разрешением по продуктам ПЦР и измеряет флуоресцентный сигнал, генерируемый в каждом канале (подробную информацию см. в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray). Затем программное обеспечение FilmArray выполняет несколько анализов и выводит конечный результат по тесту. Шаги по анализу описаны далее.

Анализ кривых плавления. Программное обеспечение оценивает кривую плавления ДНК для каждого канала 2-й ступени матрицы ПЦР, чтобы определить наличие продукта ПЦР в данном канале. Если линия плавления указывает на наличие продукта ПЦР, программа анализа рассчитывает температуру плавления (Tm) кривой. Значение Tm затем сравнивается с ожидаемым диапазоном Tm анализа. Если программа определяет кривую плавления как положительную и Tm находится в типичном диапазоне Tm теста, кривая плавления называется положительной. Если программа определяет, что кривая плавления отрицательна или не соответствует диапазону Tm, кривая плавления называется отрицательной.

Анализ копий. Когда кривые плавления определены, программное обеспечение оценивает три копии для каждого теста, чтобы определить результат анализа. Для того чтобы обозначить тест как положительный, необходимо, чтобы не менее двух соответствующих кривых плавления из трех получили статус положительных и Tm для не менее двух из трех положительных кривых плавления были идентичными (в пределах 1°C). Тесты, не соответствующие данным критериям, называются отрицательными.

Интерпретация организмов

Для многих организмов, обнаруживаемых ГЭ панелью FilmArray, считается, что организм обнаружен, если хотя бы одно соответствующая проба окажется положительной. Например, *Plesiomonas shigelloides* получит результат «*Plesiomonas shigelloides* обнаружено», если не менее двух копий из трех одного анализа на *Plesiomonas shigelloides* будут иметь одинаковые положительные пики плавления со значениями Tm, находящимися в диапазоне Tm, характерном для данного теста.

Благодаря использованию одиночного анализа обнаруживаются следующие организмы follow: токсикогенные *C. difficile*, *P. shigelloides, Salmonella, Y. enterocolitica*, EAEC, *Shigella/*EIEC, аденовирус F 40/41, астровирус, саповирус (геногруппы I, II, IV и V), *C. cayetanensis, E. histolytica* и *G. lamblia*.

В отличие от этого результаты теста для некоторых организмов основываются на сочетании различных анализов. В их число входят *Campylobacter (C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis), Vibrio* (*V. parahaemolyticus/ V. vulnificus/V. cholerae)* и *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium,* норовирус GI/GII и ротавирус A. Результаты тестов для некоторых *E. coli*(s), вызывающих диарею, включают множество проб на генетические маркеры, чтобы идентифицировать различные классические патотипы *E. coli*, включая EPEC, ETEC и STEC (включая O157), (а также EAEC и *Shigella*/EIEC включенные выше). Правила интерпретации данных проб описаны ниже. Также включены итоговые описания ожидаемой реактивности тестов; полное описание реактивности тестов см. «Инклюзивность».

ПРИМЕЧАНИЕ: Если в образце обнаруживаются четыре или более отдельных организмов, рекомендуется повторить анализ, чтобы подтвердить полимикробный результат.

Бактерии

Campylobacter (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*)

ГЭ панель FilmArray содержит две пробы (Campy 1 и Campy 2), обе из которых призваны обнаруживать, но не различать наиболее распространенные виды *Campylobacter*, ассоциированные с гастроинтестинальными заболеваниями у людей: *C. jejuni, C. coli* и *C. upsaliensis*. Это те самые три вида, которые обнаруживаются при использовании стандартной практики клинических лабораторий. Другие виды *Campylobacter* не определяются ГЭ панелью FilmArray. Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* указывают на сниженную чувствительность для менее распространенных подвидов *C. jejuni* (*C. jejuni* подвид *doylei*). Положительный результат одного или обоих тестов даст результат теста «*Campylobacter* обнаружено».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Clostridium difficile токсин A/B

ГЭ панель FilmArray содержит одну мультиплексную пробу (Cdiff) для идентификации токсикогенных *C. difficile*, которая направлена как на ген токсина A (*tcdA*), так и на ген токсина B (*tcdB*). Оба типичных токсикогенных штамма производят токсины, но наличие одного из них указывает на патогенный штамм. Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* способствуют тому, чтобы тест обнаруживал все токсинотипы эпидемического гипервирулентного штамма BI/NAP1/027, несмотря на то, что они не будут специально дифференцированы тестом. Обнаружение одного или обоих генов токсинов данным тестом дает результат «*Clostridium difficile* токсин A/B обнаружены». Поскольку процент бессимптомного носительства *C. difficile* может быть высоким у очень маленьких детей и госпитализированных пациентов, обнаружение токсикогенных *C. difficile* должно интерпретироваться в рамках контекста руководств, разработанных тестирующим учреждением или другими экспертами (например, руководства/программные заявления, опубликованные Американской педиатрической академией[18] или Американским обществом медицинской эпидемиологии и Американским обществом инфекционных болезней.[19]

Plesiomonas shigelloides

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Pshig) для обнаружения *P. shigelloides*, единственного известного представителя рода *Plesiomonas*.

Salmonella

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Salm), предназначенную для обнаружения обоих видов *Salmonella* – *S. enterica* и *S. bongori*. Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* способствуют тому, чтобы тест обнаруживал все подвиды и серовары *Salmonella*. Перекрестная реактивность может происходить с определенными штаммами *E. coli*, содержащими варианты зашифрованной секреторной системы ETT2 типа III (дополнительную информацию см. в «Инклюзивность»).

Vibrio (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholerae*) и *Vibrio cholerae*

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Vibrio), предназначенную для обнаружения видов *Vibrio*, наиболее часто обнаруживаемых при гастроэнтерите (*V. parahaemolyticus, V. vulnificus* и *V. cholerae*). Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* указывают на то, что тест также может вступать в реакцию с некоторыми менее распространенными видами *Vibrio* (например, *V. alginolyticus*, *V. fluvialis* и *V. mimicus*). Тест на вибрионы не указывает, какие виды были обнаружены, а также тест на вибрионы не предназначен обнаруживать более редкие *V. cincinnatiensis, V. furnissii* и *V. metschnikovii*. Второй тест (Vchol) также входит в комплект для специфического обнаружения *Vibrio cholerae*. Результат «*Vibrio cholerae* обнаружено» отражается в отчете только в том случае, если специфический тест на *V. cholera* положителен, в то время как положительный результат для каждого теста в итоге даст результат теста «*Vibrio* обнаружено» (см. таблицу 2 ниже).

Таблица 2. Возможные результаты теста и соответствующие результаты теста *Vibrio*

Интерпретации ГЭ FilmArray	Тест на *Vibrio* (вибрионы)	Тест *V. cholerae* (Vchol)	Описание
***Vibrio*:** не обнаружено ***Vibrio cholerae*:** не обнаружено	отрицательно	отрицательно	Видов *Vibrio* не обнаружено
***Vibrio*:** обнаружены ***Vibrio cholerae*:** не обнаружено	положительно	отрицательно	Виды *Vibrio* обнаружены (не *V. cholerae*)
***Vibrio*:** обнаружено ***Vibrio cholerae*:** обнаружено	Любые результаты	положительно	*Vibrio cholerae* обнаружены ИЛИ обнаружены *Vibrio cholerae* и один или более других видов *Vibrio*

Yersinia enterocolitica

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Yent), предназначенную для обнаружения всех известных серотипов/биотипов *Y. enterocolitica*. Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* указывают на потенциальную перекрестную реактивность с *Y. kristensenii* и *Y. frederiksenii*, если они присутствуют в большом количестве (>10^8 КОЕ/мл). Эти два вида относятся к группе *Y. enterocolitica* и с трудом отличаются от *Y. enterocolitica* при использовании методов культивирования; оба являются потенциальными человеческими атогенами.

Вызывающие диарею *E. coli*

ГЭ панель FilmArray содержит несколько проб, предназначенных для обнаружения генетических детерминант, ассоциированных с классическими патотипами *E. coli*/*Shigella*, вызывающими диарею. Был документально зафиксирован горизонтальный трансфер этих генов между организмами, поэтому результаты «Обнаружено» для различных *E. coli*/*Shigella*, вызывающих диарею, может быть получен благодаря наличию различных патотипов или одного штамма, содержащего характерные детерминанты различных патотипов. Таким примером может служить вспышка *E. coli* O104:H4 в 2011 году, когда штамм содержал детерминанты как *E. coli* (STEC), производящих шига-подобный токсин, так и энтероагрегативные *E. coli* (EAEC).

Энтероаггрегативные E. coli (EAEC)

ГЭ панель FilmArray содержит одну мультиплексную пробу (EAEC) для идентификации двух генов-мишеней, типично ассоциированных с энтероагрегативными *E. coli*; регуляторный ген *aggR* и предполагаемый белок наружной мембраны, *aatA*, расположены на частично консервированном плазмиде pAA.

Примечание: pAA не присутствует во всех штаммах, определяемых по фенотипу как EAEC, и не все плазмиды pAA переносят гены *aggR* и *aatA,* поэтому ГЭ панель FilmArray не определит всех членов данного разнообразного патотипа, но велика вероятность обнаружения большинства патогенных штаммов (включая *E. coli* O104:H4, которые послужили причиной последних вспышек в Европе).

Энтеротоксигенные (ETEC) термолабильные (*lt*) и термостабильные (*st*) энтеротоксины

ГЭ панель FilmArray содержит три пробы (ETEC 1, ETEC 2 и ETEC 3) для обнаружения генов, кодирующих энтеротоксины, найденные в энтеротоксигенных *E. coli* (ETEC). Тесты предназначены для обнаружения генов, кодирующих термолабильный (LT) энтеротоксин (*ltA*) и два термостабильных (ST) варианта энтеротоксинов (*st1a*, также известный как STp; и *st1b*, также известный как STh). Представленные результаты не указывают на то, какой(ие) из этих генов токсинов обнаружены. Положительный результат для любой комбинации из трех проб даст результат теста «Энтеротоксикогенные *E. coli* (ETEC) *lt/st* обнаружены». Гены, кодирующие вариант токсина LT-II (структурно похож на LT) и токсина STB/ST2 (структурно отличающийся от ST1), не являются целью проб на ETEC и не признаются как важный фактор в болезнях людей. Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* указывают на возможность перекрестной реактивности с определенными штаммами *Hafnia alvei, C. koseri, C. sedlakii* и *Cedecea davisae*.

Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Ec eae) для обнаружения *eae*, гена, кодирующего адгезин-интимин. Как типичные, так и атипичные EPEC обнаруживаются, но не различаются. Остров патогенности LEE, который включает ген *eae*, также обнаруживается в некоторых *E. coli* (STEC; штаммы O157 и не O157), производящих шига-подобный токсин. Вследствие этого о результатах теста на *eae* (положительные или отрицательные) сообщается только в случае, когда STEC не обнаруживается. Если STEC обнаружены, энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) отображаются в отчете как «N/A» («Не применимо»), невзирая на результаты теста EPEC (см. таблицу 3 ниже). Следовательно, ГЭ панель FilmArray не различает STEC, содержащие *eae*, и коинфекцию EPEC и STEC.

E. coli (STEC), производящие шига-подобный токсин, шига-подобные гены токсина 1 и 2 (*stx1/stx2*)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ГЭ панель FilmArray содержит две пробы (STEC 1 и STEC 2) для обнаружения последовательностей шига-подобного токсина 1 (*stx1*) и шига-подобного токсина 2 (*stx2*). Полученные результаты не указывают на то, какой из этих токсинов был обнаружен. Положительный результат для одного или обоих тестов дадут результат «*E. coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-подобный токсин, обнаружено» (см. таблицу 3 ниже).

Примечание: Шига-токсин (*stx*; аналогичный *stx1* STEC) обнаруживается в *Shigella dysenteriae*, поэтому сообщение ГЭ панели FilmArray о положительных результатах теста для *E. coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящих шига-подобный токсин, **и** *Shigella*/энтероинвазивой инфекции *E. coli* (EIEC) в одном и том же образце может указывать на присутствие *S. dysenteriae*.

***E. coli* O157**

Чтобы поспособствовать идентификации STEC серотипа O157, ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Ec O157) для обнаружения генов-мишеней, специфичных для данного серотипа. Штаммы *E. coli* O157, не переносящие гены шига-подобного токсина, также идентифицируются. Однако поскольку патогенность этих не-STEC штаммов остается неопределенной, результаты теста *E. coli* O157 не отображаются, пока не будет также обнаружен ген шига-подобного токсина («STEC обнаружено»).

Обнаружение STEC *stx1/stx2* и целевой *E. coli* O157 в результате *E. coli* O157 отражается в отчете как определитель для положительного результата STEC. Если STEC *stx1/stx2* «Не определен», результат для *E. coli* O157 обозначается как «N/A» («Не применимо»). ГЭ панель FilmArray не может различать инфекции по одному токсикогенному STEC O157 или по редким коинфекциям STEC (не-O157) с *stx1/stx2*-отрицательными *E. coli* O157 (см. таблицу 3 ниже).

Таблица 3. Возможные результаты проб и соответствующие тестовые результаты по энтеропатогенным *E. coli* (EPEC) и *E. coli* (STEC) *stx1/stx2,* производящим шига-подобный токсин

Результаты ГЭ панели FilmArray	**Тест EPEC (Ec eae)**	**Тесты STEC *stx1/2* (STEC 1/ STEC 2)**	**Тест *E. coli* O157 (Ec O157)**	**Описание**
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC): не обнаружено ***E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин *stx1/stx2*:** не обнаружено ***E. coli* O157:** N/A	отрица-тельно	отрица-тельно	Любой результат	Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) не обнаружены и *E. coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-подобный токсин, не обнаружены Результат *E. coli* O157 не применим, если STEC не обнаружены
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC): обнаружено	положи-тельно	отрица-тельно	Любой результат	Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) обнаружены

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты ГЭ панели FilmArray	Тест EPEC (Ec eae)	Тесты STEC *stx1/2* (STEC 1/ STEC 2)	Тест *E. coli* O157 (Ec O157)	Описание
***E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин** ***stx1/stx2*:** не обнаружено ***E. coli* O157:** N/A				*E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин *stx1/stx2* не обнаружены Результат для *E. coli* O157 не применим, если STEC не обнаружены
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC): N/A ***E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин** ***stx1/stx2*:** обнаружено ***E. coli* O157:** не обнаружено	Любой результат	положи-тельно [a]	отрица-тельно	Результат для EPEC не применим (выявление не может быть дифференцировано от *eae*-содержащих STEC) *E. coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-подобный токсин, обнаружены, серотип O157 не обнаружен
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC): N/A ***E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин** ***stx1/stx2*:** обнаружено ***E. coli* O157:** обнаружено	Любой результат	положи-тельно [a]	положи-тельно	Результат для EPEC не применим (выявление не может быть дифференцировано от *eae*-содержащих STEC) *E. coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-подобный токсин, обнаружены, серотип O157 обнаружен [b]

[a] Положительные результаты проб на STEC и проб на *Shigella*/энтеровазивные инфекции *E. coli* (EIEC) могут указывать на наличие *Shigella dysenteriae*.
[b] Детерминанта O157 может быть получена от STEC или из-за малой вероятности наличия *E. coli* O157, отрицательных на шига-подобный токсин, в том же образце, что и не-O157 STEC.

***Shigella*/энтероинвазивная инфекция *E. coli* (EIEC)**

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Shig) для обнаружения *ipaH,* гена, в частности обнаруживаемого во всех видах *Shigella*, а также энтероинвазивных *E. coli* (EIEC). Невозможно отличить *Shigella* от EIEC, используя данный метод, а обнаружение *ipaH* даст результат теста «*Shigella*/энтероинвазивная инфекция *E. coli* (EIEC) обнаружено».

Примечание: шига-токсин (*stx*; аналогичный *stx1* STEC) обнаруживается в *Shigella dysenteriae*, поэтому отчет ГЭ панели FilmArray о положительных результатах теста для *E. coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящих шига-подобный токсин, с *Shigella*/энтеринвазивной инфекцией *E. coli* (EIEC) в одном и том же образце может указывать на наличие *S. dysenteriae*.

Паразиты

Cryptosporidium

ГЭ панель FilmArray содержит две пробы (Crypt 1 и Crypt 2) для обнаружения видов *Cryptosporidium*. Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* сопутствуют обнаружению приблизительно 23 различных *Cryptosporidium*, включая наиболее распространенные виды клинической значимости для человека (например, *C. hominis* и *C. parvum*), а также некоторые менее распространенные виды (e.g., *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis, C. cuniculus, C. muris* и *C. suis*). Пробы не различают виды, а также могут не обнаружить очень редкие виды *C. bovis*, *C. ryanae* и *C. xiaoi*. Положительные результаты для одного или обоих тестов дают общий результат для тестов «*Cryptosporidium* обнаружены».

Cyclospora cayetanensis

ГЭ панель FilmArray содержит один тест (Ccayet) для обнаружения *C. cayetanensis*, единственного вида *Cyclospora*, вызывающих заболевания у людей.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Entamoeba histolytica

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Ehist) для обнаружения *E. histolytica*, единственного вида *Entamoeba*, вызывающего гастроэнтерит. Данная проба может давать перекрестную реакцию с близкородственными *E. dispar*, если они присутствуют в большом количестве (приблизительно 10^5 ооцист/мл или больше).

Giardia lamblia

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Glam), предназначенную, чтобы обнаруживать *G. lamblia* (также известны как *G. intestinalis*, *G. duodenalis*), единственный вид *Giardia*, вызывающий инфекционные заболевания у людей. Клиническая оценка показала очень низкую частоту перекрестной реактивности с симбиотическими микроорганизмами (например, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*).

Вирусы

Аденовирус F40/41

ГЭ панель FilmArray содержит одну мультиплексную пробу (AdenoF) для специфического обнаружения обоих видов аденовируса F40 и F41 (например, не реагирует перекрестно с респираторным видом аденовируса не-40/41 при обнаружении в стуле). Результаты, отраженные в отчете, не указывают, какой серотип был обнаружен (40 или 41). Проба не обнаруживает другие виды аденовирусов, такие как B, C и E, которые ассоциируются с респираторными инфекциями.

Астровирусы

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Astro), предназначенную для обнаружения восьми подтипов (HAstV1-8) человеческих астровирусов. Тест не предусматривает обнаружения недавно идентифицированных астровирусов филогенетических ветвей MLB и VA.

Норовирусы GI/GII

ГЭ панель FilmArray содержит две пробы (Noro 1 и Noro 2), которые нацелены на геногруппы норовирусов, наиболее часто ассоциируемые с человеческими инфекциями (GI и GII). Ни одна из проб не обнаруживает геногруппу GIV, нечеловеческие геногруппы или близкородственные калицивирусы, такие как саповирус. Результаты, отраженные в отчете, не указывают, какой генотип был обнаружен (GI и/или GII). Положительный результат для одной или обеих проб даст общий результат теста «Норовирус GI/GII обнаружено».

Ротавирус A

ГЭ панель FilmArray содержит две отдельных побы на ротавирус A (RotaA 1 и RotaA 2), чтобы охватить все штаммы ротавируса A. Секвенирование *In silico* указывает на то, что данные тесты не вступают в перекрестную реакцию с ротавирусами B и C, которые менее распространены в человеческой заболеваемости, или ротавирусами D, E и F, которые не обнаруживаются у людей. Эмпирическая проверка продемонстрировала, что данные тесты обнаруживают рекомбинантные вирусы, содержащиеся в вакцинах против ротавируса. Результат теста ГЭ панели FilmArray «Ротавирус A обнаружен» сообщает о том, является ли одна проба или обе положительными.

Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)

ГЭ панель FilmArray содержит одну пробу (Sapo), предназначенную для обнаружения, но не для дифференцировки геногрупп саповируса, идентифицируемых в человеческих инфекционных заболеваниях (I, II, IV и V). Геногруппа III, свиной патоген, не обнаруживается.

Отчет по ГЭ тесту FilmArray

Отчет по ГЭ тесту FilmArray автоматически отображается по завершении теста и имеет три раздела: «Суммарный отчет о ходе тестирования», «Обобщение результатов» и «Подробности о ходе тестирования» (см. Краткое

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

руководство по гастроинтестинальной панели FilmArray, чтобы ознакомиться с примером отчета по тесту). Отчет по тесту может быть сохранен в виде файла в формате PDF или выведен на печать.

В разделе **«Суммарный отчет о ходе тестирования»** отчета о тесте отражаются идентификационный номер образца, время и дата тестирования, результаты контроля и сводный отчет по результатам теста. Любой организм с результатом «Обнаружено» будет отображен в списке в соответствующем поле суммарного отчета. Если все из этих тестов были отрицательными, тогда на экране будет отображено «Ничего» в поле «Обнаружено». Контроль отмечается как «Пройдено», «Неудачно» или «Недействительно». Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Поле контроля».

Раздел **«Обобщение результатов»** отчета по тесту перечисляет результаты для каждой цели, проверяемой данной панелью. Возможные результаты для каждого организма: «Обнаружено», «Не обнаружено», «Не применимо (N/A)» или недействительно. Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Обобщение результатов».

Раздел **«Подробности о ходе тестирования»** предоставляет дополнительную информацию о ходе тестирования, включая информацию о пакете (тип, номер партии и серийный номер), статусе тестирования (завершено, не завершено, прервано, ошибка прибора, ошибка связи с прибором или программная ошибка), протоколе, который использовался для проведения теста, личности оператора, выполнившего тестирование, а также инструменте/модуле, использовавшемся для проведения тестирования.

После завершения тестирования можно отредактировать идентификационный номер образца. Если эта информация была изменена, в отчет по тесту вносится дополнительная секция под названием **«История изменений»**. Данный раздел «История изменений» указывает все поля, которые были изменены, изначальную запись, исправленную запись, оператора, выполнившего изменения, и дату совершенного изменения. Идентификационный номер образца – это единственное поле в отчете, которое можно изменить.

Поле контроля

В поле контроля в отчете по тесту будет отображено «Выполнено», «Не выполнено» или «Недействительно». В поле контроля отображается запись «Выполнено» только в том случае, если тестирование завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы) и оба контрольных теста пакета (контроль процесса РНК и контроль ПЦР2) были успешны. В поле контроля будет указано «Не выполнено», если тестирование было завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы), но один или оба контрольных теста пакета неудачны. Если напротив контрольного результата стоит «Не выполнено», результат для всех тестов на панели отображается как «Недействительно», а образец необходимо повторно протестировать, используя новый пакет.

Таблица 4 представляет краткий обзор и объяснение возможных результатов контроля и последующих действий.

Таблица 4. Интерпретация поля контроля в отчете по тесту ГЭ панели FilmArray

Результаты контроля	Объяснение	Необходимые действия	Итог
Выполнено	Тестирование завершено успешно И Оба контроля пакета прошли успешно.	Нет	Описание результатов, включенных в отчет по тесту.

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Не выполнено	Тестирование завершено успешно НО По крайней мере один из контролей пакетов (контроль процесса РНК и/или контроль ПЦР2) не удался.	Повторите тест, используя новый пакет.	Следует принять результаты повторенного теста. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.
Недействительно	Контроли недействительны, т.к. тестирование не завершено. (Обычно это указывает на программную или аппаратную ошибку).	Отметьте коды ошибок, выводимые на экран во время тестирования и в поле «Статус тестирования» в разделе отчета «Подробности о ходе тестирования». Обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray или свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций. Если ошибку устранить не получилось, повторите тест или повторите тест, используя другой инструмент/модуль.	Примите действительные результаты повторного тестирования. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.

Обобщение результатов – интерпретация

Раздел «Обобщение результатов – интерпретация» охватывает полный перечень результатов теста. Возможные результаты для каждого организма включают сообщения «Обнаружено», «Не обнаружено», «N/A» и «Недействительно». В таблице 5 приведены объяснения для каждой интерпретации и дальнейших действий, необходимых для получения конечного результата.

Таблица 5. Сообщение результатов и необходимые действия

Результат	Объяснение	Действие
Обнаружено	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И Пробы, ассоциированные с интерпретацией, положительны, исходя из следующих требований для не менее 2 из 3 воспроизводимых тестов: -положительная кривая плавления и - Tm для данных плавления в пределах границ, специфических для теста, и - Tm для данных плавления находились в одном диапазоне с разницей в 1°C.	Не требуется. Результаты в отчете.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Не обнаружено	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И Пробы, ассоциированные с интерпретацией, отрицательны (не соответствуют требованиям для положительной пробы, описанным в части «Обнаружено»).	Не требуется. Результаты в отчете.
N/A (применимо только к *E. coli* O157 и EPEC)	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И для *E.* coli O157: *E. coli*, производящие шига-подобный токсин, не обнаружены. для EPEC: *E. coli*, производящие шига-подобный токсин, обнаружены.	Не требуется. Результаты в отчете.
Недействительно	Тестирование не было завершено успешно (прервано, не завершено, ошибка связи с инструментом, ошибка инструмента или программная ошибка) ИЛИ Контроли пакета не прошли успешно («Неудачно»)	Для получения инструкций см. таблицу 4, *Интерпретация поля контроля в отчете FilmArray*.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Отпускается только по рецепту врача.
- Гастроэнтеральная (ГЭ) панель FilmArray должна использоваться только совместно с системами FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArray Torch.
- Данный тест является качественным анализом и не производит количественную оценку организмов в образце.
- Проведение данного теста одобрено только для человеческого стула, собранного в транспортную среду Кэри-Блейр в соответствии с инструкциями производителя среды. Тест не предназначен для использования с другими транспортными средами для стула, обычным стулом, ректальными тампонами, аспирационным материалом стула, полученным в результате эндоскопии, или рвотными массами.
- Данный продукт не должен использоваться для анализа образцов стула в фиксаторе (например, формалин или поливиниловый спирт; ПВА).
- Проведение теста не предусмотрено для пациентов, у которых отсутствуют признаки и симптомы гастроинтестинального заболевания.
- Вирусы, бактерии и паразитические нуклеиновые кислоты могут присутствовать *in vivo*, независимо от жизнеспособности организмов. Кроме того, некоторые организмы могут переноситься бессимптомно. Обнаружение организмов-мишеней не означает, что соответствующие организмы вызывают инфекционное заболевание или являются возбудителями клинических симптомов.
- Результаты данного теста необходимо соотносить с клинической историей, эпидемиологическими данными и другой информацией, доступной для клинической оценки пациента. Из-за высокого процента бессимптомного носительства *Clostridium difficile*, особенно у маленьких детей и госпитализированных пациентов, обнаружение токсикогенных *C. difficile* должно быть интерпретировано в рамках контекста

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

руководств, составленных тестирующей организацией или другими экспертами (например, руководства/программные заявления, опубликованные Американской педиатрической академией или Американским обществом медицинской эпидемиологии и Американским обществом инфекционных болезней).[18,19]

- Проведение данного теста не предусмотрено в целях контроля лечения инфекционных заболеваний, вызванных каким-либо организмом из панели.

- Несоответствия между ГЭ панелью FilmArray и другими методами микробиологической идентификации могут возникать в результате неспособности надежно различать виды, основываясь на стандартных фенотипических методах микробиологической идентификации. Примеры включают дифференциацию *Yersinia enterocolitica* и других членов группы *Y. enterocolitica*, таких как *Y. kristensenii* или *Y. fredricksonii,* дифференциацию *Entamoeba histolytica* и *E. dispar*, а также дифференциацию *Helicobacter pullorum* и *Campylobacter*. Для ознакомления с другими специфическими примерами см. Раздел «Интерпретация организмов».

- Существует риск ложноотрицательных значений из-за наличия вариантов последовательностей в генах-мишенях в пробе, процессуальных ошибок, увеличение ингибиторов в образце или недостаточное количество организмов для амплификации.

- Идентификация различных патотипов вызывающих диарею *E. coli* изначально основывалась на фенотипических характеристиках, таких как адгезия паттернов или токсикогенности в определенных клеточных линиях культуры тканей. ГЭ панель FilmArray нацелена на характеристики генетических детерминант большинства патогенных штаммов данных организмов, но она может не обнаружить все штаммы, обладающие фенотипическими характеристиками патотипа. В особенности ГЭ панель FilmArray обнаружит только штаммы энтероагрегативных *E. coli* (EAEC), несущие гены *aggR* и/или *aatA* на плазмиде pAA (агрегационная адгезия); панель не обнаруживает все штаммы, демонстрирующие паттерны агрегационной адгезии.

- Целевые гены, ассоциированные с патотипами *E. coli*/*Shigella*, вызывающими диарею, допускают горизонтальный перенос между штаммами, таким образом, результаты «Обнаружено» для многочисленных *E. coli/Shigella*, вызывающих диарею, могут быть получены благодаря коинфекцирования различными патотипами или, что встречается реже, из-за наличия одного организма, содержащего генные характеристики различных патотипов. Недавним примером может послужить вспышка штамма *E. coli* O104:H4 в 2011 году, который содержал детерминанты как STEC, так и EAEC.

- ГЭ панель FilmArray обнаруживает термолабильный токсин (LT) и варианты термостабильного токсина (ST1a и ST1b) энтеротоксигенных *E. coli* (ETEC), которые ассоциируются с человеческими заболеваниями. Вариант токсина LT-II (структурно схожий с LT) и токсин STB/ST2 (структурно отличающийся от ST1) не являются мишенями пробы на ETEC и не рассматриваются как имеющие значение в человеческой заболеваемости.

- ГЭ панель FilmArray обнаруживает энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) посредством нацеливания на ген *eae*, который кодирует адгезин-интимин. Поскольку некоторые *E. coli* (STEC), производящие шига-подобный токсин, также переносят *eae* (в частности штаммы, идентифицируемые как энтерогеморрагические *E. coli*; EHEC), ГЭ панель FilmArray не различает STEC, содержащие *eae*, и коинфекции EPEC и STEC. Поэтому результат по EPEC получен «Не применимо» (N/A) и не отражается в отчете по образцу, в котором также обнаруживаются STEC. В редких случаях STEC могут быть представлены в отчете как EPEC, если STEC, переносящие *eae* (EHEC), присутствуют в образце ниже предела чувствительности пробы на STEC или штамм переносит вариант *stx*, который нормально не обнаруживается пробой на STEC например, *stx2* вариант f). Были отмечены редкие случаи других организмов, переносящих *eae*, например, подвиды *Aeromonas*, подвиды *Citrobacter*, *Escherichia albertii*, и *Shigella boydii*.

- *Shigella dysenteriae* обладает геном шига-токсина (*stx*), который идентичен гену *stx1* STEC. Обнаружение *Shigella*/энтероинвазивных *E. coli* (EIEC) и определяемых соединений STEC *stx1/stx2* в одном и том же образце может указывать на присутствие *S. dysenteriae*. Сообщалось о редких случаях обнаружения гена шига-подобного токсина в других родах/видах, например, *Aeromonas caviae*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* и *Klebsiella pneumoniae*.

- Результат по *E. coli* O157 отображается только совместно с STEC *stx1/stx2*. Несмотря на то, что

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

штаммы не-STEC O157 обнаруживаются в человеческом стуле, их роль в заболеваемости не установлена. Серотип O157 EPEC установлен и обнаруживается ГЭ панелью FilmArray (пробой на EPEC) благодаря своему носительству гена *eae*.

- ГЭ панель FilmArray не может различить единичные токсигенные STEC O157 или редкие коинфекции STEC (не-O157) и *stx1/stx2*-отрицательные *E. coli* O157.

- Данный тест только обнаруживает *Campylobacter jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis* и не различает эти три вида Campylobacter. Для различения этих видов и обнаружения других видов Campylobacter, которые могут присутствовать в образце стула.

- Обнаружение нуклеиновых кислот организмов зависит от правильного сбора образца, обращения, транспортировки, хранения и подготовки образца. Отказ от соблюдения надлежащей процедуры в любом из шагов может привести к неверным результатам. Существует риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов, причиной которых могут быть неправильно собранные, транспортируемые или подготовленные образцы. Контроль процесса РНК и контроль ПЦР2 не указывают на то, были ли нуклеиновые кислоты утрачены в результате несоответствующего сбора, транспортировки или хранения образца.

- Из-за сложного и крайне вариативного характера образцов стула замораживание может повлиять на целостность вещества, определяемого при анализе, и на последующие результаты теста для некоторых образцов.

- Отрицательный результат ГЭ панели FilmArray не исключает возможности гастроинтестинальной инфекции. Отрицательные результаты теста могут быть получены на основании вариантов последовательностей области, являющейся целью данной пробы, наличия ингибиторов, из-за технической ошибки, путаницы в образцах или инфекционного заболевания, вызванного организмом, не обнаруживаемым панелью. На результаты теста также может повлиять сопутствующая антибактериальная терапия или уровень организмов в образце, который будет находиться ниже предела чувствительности теста. Отрицательные результаты не должны использоваться в качестве единственного основания для диагноза, лечения или иных регулирующих.

- Загрязнение организмами и ампликонами может стать причиной ошибочных результатов данного теста. В частности следует обратить внимание на меры предосторожности в лаборатории, перечисленные в разделе «Противопоказания и меры предосторожности».

- Если в образце обнаружено четыре или более организмов, рекомендуется провести повторное тестирование для подтверждения полимикробного результата.

- Использование ГЭ панели FilmArray не предусмотрено для лиц, вакцинированных от ротавируса А. Недавний пероральный прием вакцины против ротавируса А может стать причиной положительного результата на ротавирус А, если вирус попал в стул.

- Влияние интерферирующих веществ оценивалось только в отношении веществ, перечисленных на этикетке. Иные интерферирующие вещества, не входящие в перечень в разделе «Интерференция», могут привести к ошибочным результатам.
- Некоторые организмы обладают потенциалом перекрестно реагировать с пробами ГЭ панели FilmArray. К ним относятся: *Entamoeba dispar* при наличии в больших количествах (*E. histolytica* assay); подвиды *Bifidobacterium* и подвиды *Ruminococcus* (проба *G. lamblia*); некоторые штаммы *Citrobacter koseri*, *Citrobacter sedlakii*, *Hafnia alvei* и *Cedeceae davisiae*, содержащие варианты жгутикового белка сборки (проба ETEC 2), *E. Coli*, содержащие тип варианта секреторного белка III (проба *Salmonella*), *Grimontia hollisae*, которая ранее классифицировалась как вид *Vibrio* (проба *Vibrio*), *Yersinia frederiksenii* и *Yersinia kristensenii*, которые являются членами группы *Y. enterocolitica* (проба *Y. enterocolitica*). Пожалуйста, за дополнительной информацией обратитесь к разделу «Интерпретация организмов и аналитическая специфичность» данного документа.

- Перекрестная реактивность с организмами, не указанными выше или в разделе «Интерпретация организмов и аналитическая специфичность», может привести к ошибочным результатам.

- Тестирование инклюзивности *Campylobacter* и анализ *in silico* продемонстрировали, что ГЭ панель FilmArray может иметь переменное выявление или сниженную чувствительность для некоторых

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

организмов, обнаруженных пробами *Campylobacter* (примечание: пробы *Campylobacter* только обнаруживают *C. jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis*). Штамм *Campylobacter upsaliensis* ATCC 43954 и *Campylobacter jejuni* подвид *doylei* не могут быть обнаружены, а анализ *in silico* указывает на несоответствие праймеров, что может привести к снижению чувствительности пробы или недостаточной реактивности с последовательностями 11/138 *C. coli*, на данный момент внесенными в базы данных Национального центра биотехнологической информации.

- Эмпирическая проверка и последовательный анализ *in silico* показывают, что пробы на *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus* /*V. cholerae*) могут реагировать с некоторыми менее распространенными видами *Vibrio* (например, *V. alginolyticus*, *V. fluvialis* и *V. mimicus*), но не предполагается, что они могут обнаружить более редкие *Vibrio cincinnatiensis, Vibrio furnissii* и *Vibrio metschnikovii* (примечание: подвиды *Vibrio*, не ассоциируемые с человеческими заболеваниями, не оценивались).

- Культуры *V. cholerae* с крайне дивергентными генами *toxR* не реагируют с пробами *V. cholerae* ГЭ панели FilmArray. Кроме того, очень редкие штаммы патогенных *V. cholerae*, не несущие данный ген *toxR*, также не определяются пробами Vchol.

- Сообщалось о редких культурах *V. harveyi*, *V. mimicus* и *V. vulnificus*, которые приобрели гомолог гена *toxR*, и которые могут перекрестно реагировать с пробой Vchol.

- Основываясь на доступных последовательностях, небольшое число видов *Cryptosporidium*, или определенных вариантов видов, включая *C. bovis*, *C. ryanae* и *C. xiaoi*, могут не обнаруживаться тестом на *Cryptosporidium*.Эти виды редко выявляются в человеческих образцах.

- Существует риск ложноотрицательных результатов из-за присутствия штаммов с изменчивостью последовательностей или генетическими преобразованиями в целевых областях проб. Для получения дополнительной информации обратитесь к разделу «Тестирование инклюзивности» настоящего документа.

- Неожиданные результаты, полученные путем тестирования изолятов из коллекций культур (например, во время тестирования качественного контроля), могут возникать из-за неверного маркирования или категоризации изолята, загрязнения штамма или генетических перестроек (включая потерю вирулентных плазмидов) во время повторного пассирования.

- Не все серотипы *Salmonella* были протестированы в рамках валидационных исследований, однако были оценены представители 20 наиболее превалирующих серотипов, циркулирующих в США в последнее время (Национальный ЦКЗ, Ежегодный отчет по контролю *Salmonella,* 2009г.). Последовательный анализ *In silico* способствует обнаружению всех подвидов и серотипов *Salmonella*.

- Может случаться перекрестная реакция проб *Salmonella* с определенными штаммами *E. coli*, содержащими варианты криптической ETT2 тип III секреторной системы (для получения *дополнительной* информации см. «Инклюзивность»).

- Положительные и отрицательные предсказуемые результаты в большой степени зависят от распространения. Получение ложноотрицательных результатов наиболее вероятно во время пиков активности, когда распространенность болезни высока. Ложноположительные результаты наиболее вероятны в период, когда распространенность болезни умеренная или низкая.
- Проведение данного теста не оценивалось для людей с ослабленным иммунитетом.

- Государственные и местные органы здравоохранения опубликовали инструкции по уведомлению о заболеваниях, подлежащих регистрации, в своих юрисдикциях, включая *Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae*, *E. coli* O157, энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC) *lt*/*st* и *E. coli* (STEC) *stx1*/*stx2*, производящие шига-подобный токсин, чтобы определить необходимые меры для проверки результатов, чтобы распознать и отследить вспышки. Лаборатории несут ответственность за соблюдение соответствующих государственных или местных нормативов о предоставлении клинического материала или изолятов положительных образцов в свои государственные санитарно-эпидемиологические лаборатории.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

В перспективной клинической оценке ГЭ панели FilmArray было собрано 1556 пригодных образцов (стул в энтеральной транспортной среде, например Кэри-Блейр), которые тестировались в четырех исследовательских центрах по всем Соединенным Штатам (Тихоокеанский, Северо-центральный регион, регион Великих озер и Северо-восток) на протяжении более пяти месяцев (с мая по сентябрь 2013 г.). Количество и процентное отношение положительных результатов, как определяется ГЭ панелью FilmArray, разделенные по возрастным группам, представлены в таблице ниже. В целом ГЭ панель FilmArray обнаруживала не менее одного организма в 53,5% (832/1556) предполагаемых образцов.

Таблица 6. Ожидаемые значения (как определено ГЭ панелью FilmArray). Краткое изложение по возрастным группам для перспективной клинической оценки (май – сентябрь 2013 г.)

Результат ГЭ панели FilmArray	*Всего (n=1556)*	менее 1 года (n=121)	1-5 лет (n=418)	6-12 лет (n=193)	13-21 лет (n=240)	22-64 лет (n=411)	65+ лет (n=173)
Бактерии							
Campylobacter	***58 (3,7%)***	1 (0,8%)	11 (2,6%)	12 (6,2%)	6 (2,5%)	19 (4,6%)	9 (5,2%)
Clostridium difficile toxin A/B	***204 (13,1%)***	49 (40,5%)	66 (15,8%)	18 (9,3%)	33 (13,8%)	29 (7,1%)	9 (5,2%)
Plesiomonas shigelloides	***18 (1,2%)***	0 (0,0%)	7 (1,7%)	4 (2,1%)	4 (1,7%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Salmonella	***37 (2,4%)***	5 (4,1%)	7 (1,7%)	5 (2,6%)	5 (2,1%)	11 (2,7%)	4 (2,3%)
Vibrio	***2 (0,1%)***	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Vibrio cholerae	***1 (0,1%)***	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Yersinia enterocolitica	***1 (0,1%)***	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
***E. coli*/*Shigella*, вызывающие диарею**							
Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC)	***109 (7,0%)***	9 (7,4%)	34 (8,1%)	20 (10,4%)	17 (7,1%)	25 (6,1%)	4 (2,3%)
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)	***348 (22,4%)***	30 (24,8%)	155 (37,1%)	45 (23,3%)	46 (19,2%)	55 (13,4%)	17 (9,8%)
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC) *lt/st*	***31 (2,0%)***	1 (0,8%)	5 (1,2%)	7 (3,6%)	5 (2,1%)	9 (2,2%)	4 (2,3%)
E. coli (STEC) *stx1/stx2,* производящие шига-подобный токсин	***38 (2,4%)***	1 (0,8%)	24 (5,7%)	2 (1,0%)	4 (1,7%)	5 (1,2%)	2 (1,2%)
E. coli O157	***4 (0,3%)***	0 (0,0%)	3 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Shigella / энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)[a]	***49 (3,1%)***	0 (0,0%)	31 (7,4%)	7 (3,6%)	5 (2,1%)	6 (1,5%)	0 (0,0%)
Паразиты							
Cryptosporidium	***24 (1,5%)***	0 (0,0%)	9 (2,2%)	3 (1,6%)	6 (2,5%)	5 (1,2%)	1 (0,6%)
Cyclospora cayetanensis[b]	***19 (1,2%)***	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (3,2%)	6 (3,5%)
Entamoeba histolytica	***0 (0,0%)***	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Giardia lamblia	***27 (1,7%)***	1 (0,8%)	6 (1,4%)	5 (2,6%)	2 (0,8%)	13 (3,2%)	0 (0,0%)
Вирусы							
Аденовирус F 40/41	***55 (3,5%)***	12 (9,9%)	36 (8,6%)	5 (2,6%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Астровирус	***8 (0,5%)***	1 (0,8%)	4 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Норовирус GI/GII	***70 (4,5%)***	15 (12,4%)	31 (7,4%)	5 (2,6%)	7 (2,9%)	9 (2,2%)	3 (1,7%)
Ротавирус A	***18 (1,2%)***	11 (9,1%)	2 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	2 (0,5%)	1 (0,6%)
Саповирус	***59 (3,8%)***	12 (9,9%)	31 (7,4%)	7 (3,6%)	1 (0,4%)	5 (1,2%)	3 (1,7%)

[a] 10 из 49 *Shigella*/EIEC были обнаружены в исследовательском центре в Провиденсе, штат Род-Айленд, в июле 2013 г. Во время региональной вспышки *Shigella*.

[b] Все 19 *C. cayetanensis* были обнаружены в исследовательском центре в Омахе, штат Небраска, в июне – июле 2013 г. Во время межштатной вспышки *Cyclospora*.

Панель FilmArray не анализирует все образцы на наличие EPEC или *E. coli* O157. Положительные образцы STEC (обнаружены *stx 1*/*stx2*) не оцениваются для EPEC. В свою очередь E. coli O157 анализируются только в положительных образцах STEC (для получения дополнительной информации см. раздел «Интерпретация»). Ожидаемые значения для *E. coli* O157 и энтеропатогенных *E. coli* (EPEC) в сочетании с подходящим результатом STEC *stx1/stx2* («Обнаружено» или «Не обнаружено» соответственно) представлено в таблице ниже.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 7. Ожидаемые значения (как определено ГЭ панелью FilmArray). Краткое изложение для *E. coli* O157 и энтеропатогенных *E. coli* (EPEC), в сочетании с подходящими результатами STEC для перспективной клинической оценки (май – сентябрь 2013 г.)

Результат ГЭ панели FilmArray (в пределах применимых результатов STEC *stx1/stx2*)	*Всего*	менее 1 года	1-5 лет	6-12 лет	13-21 лет	22-64 лет	65+ лет
E. coli O157 обнаружено (STEC *stx1/stx2* обнаружено)	*4/38 (10,5%)*	0/1 (0,0%)	3/24 (12,5%)	1/2 (50,0%)	0/4 (0,0%)	0/5 (0,0%)	0/2 (0,0%)
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) обнаружено (STEC *stx1/stx2* не обнаружено)	*348/1518 (22,9%)*	30/120 (25,0%)	155/394 (39,3%)	45/191 (23,6%)	46/236 (19,5%)	55/406 (13,5%)	17/171 (9,9%)

В перспективной клинической оценке ГЭ панели FilmArray отражено общее количество образцов 262 с множественным обнаружением организмов (например, смешанные инфекции). Это соответствует 31,5% (262/832) положительных образцов и 16,8% всех протестированных образцов (262/1556). Ожидаемые значения для каждой ГЭ панели FilmArray по результатам обнаружения организмов в смешанных инфекциях представлены в таблице ниже.

Таблица 8. Ожидаемые значения для определяемых организмов в смешанных инфекциях (как определено ГЭ панелью FilmArray) в перспективной клинической оценке (май – сентябрь 2013 г.)

Определяемый организм	Количество образцов, содержащих определяемые организмы в смешанных инфекциях	Преобладание определяемые организмы в смешанных инфекциях (*N* = 262)
Бактерии		
Campylobacter	30	11.5%
Clostridium difficile toxin A/B	109	41.6%
Plesiomonas shigelloides	16	6.1%
Salmonella	15	5.7%
Vibrio	1	0.4%
Vibrio cholerae	1	0.4%
Yersinia enterocolitica	1	0.4%
***E. coli/Shigella*, вызывающие диарею**		
Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC)	67	25.6%
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)	159	60.7%
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC) *lt/st*	26	9.9%
E. coli (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-подобный токсин	13	5.0%
E. coli O157	1	0.4%
Shigella / энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)	17	6.5%
Паразиты		
Cryptosporidium	11	4.2%
Cyclospora cayetanensis	2	0.8%
Entamoeba histolytica	0	0%
Giardia lamblia	14	5.3%
Вирусы		
Аденовирус F 40/41	34	13.0%
Астровирус	4	1.5%
Норовирус GI/GII	43	16.4%

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Ротавирус A	10	3.8%
Саповирус	33	12.6%

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Клинический эффект

Клинический эффект ГЭ панели FilmArray был установлен в ходе клинического многоцентрового исследования, проводимого на базе четырех географически удаленных друг от друга исследовательских центров в США в период с мая по сентябрь 2013 г. Всего для клинического исследования было представлено 1578 предполагаемых резидуальных образцов стула в транспортной среде Кэри-Блейр; 22 из них были исключены. Наиболее распространенными причинами для исключения были следующие: действительный внешний контроль не был завершен на дату проведения тестирования, образец не был добавлен ко всем необходимым средам с бактериальной культурой, чего требует эталонный метод, или образец был собран более четырех дней назад. Окончательный набор данных состоял из 1556 образцов. В таблице 9 представлен итог по демографическим данным для 1556 образцов, включенных в перспективное исследование.

Таблица 9. Демографический итог по перспективной клинической оценке ГЭ панели FilmArray

Образцы для перспективного исследования	
Всего образцов	1556
Пол	**Количество образцов (%)**
мужской	718 (46%)
женский	838 (54%)
Возрастная группа	**Количество образцов (%)**
младше 1 года	121 (8%)
1-5 лет	418 (27%)
6-12 лет	193 (12%)
13-21 лет	240 (15%)
22-64 лет	411 (26%)
65+ лет	173 (11%)
Статус	**Количество образцов (%)**
Амбулаторный больной	1350 (87%)
Госпитализированный пациент	164 (11%)
Скорая помощь	42 (3%)

Эффект ГЭ панели FilmArray оценивался путем сравнения результатов теста ГЭ панели FilmArray по каждому представителю панели с применением соответствующего сравнительного/эталонного метода, представленного в таблице ниже.

Таблица 10. Сравнительные методы для клинической оценки ГЭ панели FilmArray

Результаты теста FilmArray	**Эталонный/сравнительный метод**
Campylobacter	Копрокультура[b] (кровяной агар, кровяной агар с ампициллином, МакКонки агар, сорбитол-МакКонки агар, грамотрицательный бульон + агар «Гектоен энтерик», кампилобактер агар, цефсулодин-иргасан™-новобиоцин агар и агар цитрата тиосульфата солей желчных кислот) посредством стандартных ручных и автоматических микробиологических/биохимических методов идентификации
E. coli O157[a]	
Plesiomonas shigelloides	
Salmonella	
Vibrio и *V. cholerae*	
Yersinia enterocolitica	

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

STEC (*stx1/2*)	ПЦР посредством двустороннего секвенирования[h]
ETEC	
EPEC[c]	
EIEC/*Shigella*[d]	
EAEC	
Аденовирус F 40/41	
Астровирус	
Норовирус GI/GII[e]	
Ротавирус A	
Саповирус[f]	
Clostridium difficile токсин A/B	
Cryptosporidium	
Giardia lamblia[g]	
Cyclospora cayetanensis	
Entamoeba histolytica	

[a] Поскольку FilmArray только оценивает положительные образцы STEC на наличие *E. coli* O157, данные сравнительного метода использовались, только чтобы установить точность определения панелью FilmArray *E. coli* O157 в образцах, в которых панель FilmArray обнаруживала STEC.
[b] Любые бактерии, выделенные из копрокультуры, которые не могли быть идентифицированы из-за недостаточного количества организмов с использованием лабораторных методов, были секвенированы при помощи пробы, предоставляющей информацию о виде (например, 16S).
[c] Результат для EPEC отражается в отчете только при отсутствии STEC (такой же алгоритм как и у FilmArray).
[d] *Shigella* могут быть установлены при помощи обычных методов культивирования, однако обнаружение культур представляется в отчете исключительно для информационных целей.
[e] Тесты КальциНет ЦКЗ (несеквенируемые) использовались для сравнительного метода для норовируса.
[f] Сравнительные пробы на саповирус состояли из одного подтвержденного, секвенируемого теста и одного несеквенируемого опубликованного теста.
[g] Сравнительные пробы на *G. lamblia* состояли из ооого подтвержденного, секвенируемого теста и одного несеквенируемого опубликованного теста.
[h] Пробы ПЦР предназначены для амплифицирования последовательностей оснований, которые отличаются от последовательностей-мишеней ГЭ панели FilmArray. Положительные результаты для секвенируемых проб требуют последовательности соответствующего качества, которая будет совпадать с последовательностью ожидаемых организмов/гена из базы данных Национального центра биотехнологической информации GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov) с приемлемым значением E.

Всего в данном исследовании оценивалось 1556 образцов. Клиническая чувствительность или положительное процентное соответствие (PPA) были рассчитаны как 100% x (TP / (TP + FN)). Истинно положительный результат (TP) указывает на то, что как ГЭ панель FilmArray, так и эталонный/сравнительный метод дали положительный результат по специфическим определяемым организмам, а ложноположительный результат (FN) указывает на то, что результат панели FilmArray был отрицательным, а сравнительный результат был положительным Специфичность или отрицательное процентное соответствие (NPA) были рассчитаны как 100% x (TN / (TN + FP)). Истинно отрицательный результат (TN) указывает на то, что как ГЭ панель FilmArray, так и эталонный/сравнительный метод дали отрицательные результаты, а ложноположительный результат (FP) указывает на то, что результат ГЭ панели FilmArray был положительный, но результат сравнительного метода был отрицательный. Был рассчитан точный бином двустороннего доверительного интервала в размере 95%. Результаты подытожены в таблице 11.

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 11. Краткое представление клинического эффекта ГЭ панели FilmArray

Бактерии	Чувствительность/PPA[a]			Специфичность/NPA[a]		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Campylobacter (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*)	34/35[b]	97.1	85.1-99.9	1497/1521[b]	98.4	97.7-99.0
Clostridium difficile токсин A/B[a]	163/165[c]	98.8	95.7-99.9	1350/1391[c]	97.1	96.0-97.9
Plesiomonas shigelloides	3/3	100	29.2-100	1538/1553[d]	99.0	98.4-99.5
Salmonella	31/31	100	88.8-100	1519/1525[e]	99.6	99.1-99.9
Vibrio (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*)	0/0	-	-	1554/1556[f]	99.9	99.5-100
Vibrio cholerae	0/0	-	-	1555/1556[g]	99.9	99.6-100
Yersinia enterocolitica	1/1	100	N/A	1555/1555	100	99.8-100
***E. coli/Shigella*, вызывающие диарею**	**Положительное процентное соответствие (PPA)[a]**			**Отрицательное процентное соответствие (NPA)[a]**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95% CI**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95% CI**
Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC)	82/83	98.8	93.5-100	1446/1473[h]	98.2	97.3-98.8
Энтеропатогенные *E.* coli (EPEC)	314/317	99.1	97.3-99.8	1167/1201[i]	97.2	96.1-98.0
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC) *lt/st*	22/22	100	84.6-100	1525/1534[j]	99.4	98.9-99.7
E. coli (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-подобный токсин	33/33	100	89.4-100	1518/1523[k]	99.7	99.2-99.9
E. coli O157[a]	3/3	100	29.2-100	34/35[l]	97.1	85.1-99.9
Shigella/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)	47/49	95.9	86.0-99.5	1505/1507	99.9	99.5-100
Паразиты	**Положительное процентное соответствие (PPA)[a]**			**Отрицательное процентное соответствие (NPA)[a]**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95% CI**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95% CI**
Cryptosporidium	18/18	100	81.5-100	1532/1538[m]	99.6	99.2-99.9
Cyclospora cayetanensis	19/19	100	82.4-100	1537/1537	100	99.8-100
Entamoeba histolytica	0/0	-	-	1556/1556	100	99.8-100
Giardia lamblia	20/20	100	83.2-100	1529/1536[n]	99.5	99.1-99.8
Вирусы	**Положительное процентное соответствие (PPA)[a]**			**Отрицательное процентное соответствие (NPA)[a]**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95% CI**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95% CI**
Аденовирус F 40/41	42/44[o]	95.5	84.5-99.4	1499/1512[o]	99.1	98.5-99.5
Астровирус	7/7	100	59.0-100	1548/1549[p]	99.9	99.6-100
Норовирус GI/GII	52/55[q]	94.5	84.9-98.9	1483/1501[q]	98.8	98.1-99.3
Ротавирус A	6/6	100	54.1-100	1538/1550[r]	99.2	98.7-99.6
Саповирус (геноруппы I, II, IV и V)	46/46	100	92.3-100	1497/1510[s]	99.1	98.5-99.5

[a] Проявление *C. difficile* описывается как положительное процентное соответствие/отрицательное процентное соответствие, а проявление *E. coli* O157 описывается как чувствительность/специфичность в отличие от заглавия соответствующих разделов. Показатели оценки чувствительности и специфичности относятся только к тем определяемым организмам, в отношении которых в качестве эталонного метода использовалась стандартная общепринятая бактериальная культура; *Campylobacter*, *E. coli* O157, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Vibrio cholerae* и *Yersinia enterocolitica*. Показатели оценки положительного процентного соответствия (PPA) и отрицательного процентного соответствия (NPA) относятся ко всем остальным определяемым организмам, в отношении которых в качестве сравнительного метода используются пробы ПЦР/секвенирования.

[b] *Campylobacter jejuni* подвид *doylei* был обнаружен в единственном ложноотрицательном образце при использовании двустороннего секвенирования.

Campylobacter были обнаружены в 19/24 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.

[c] *C. difficile* были обнаружены в 1/2 ложноотрицательных образцов и 41/41 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.

[d] *P. shigelloides* были обнаружены в 15/15 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.

[e] *Salmonella* были обнаружены в 6/6 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
BioFire Diagnostics, LLC

[f] *Vibrio* были обнаружены в 2/2 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[g] *V. cholerae* были обнаружены в единственном ложноположительном образце при использовании двустороннего секвенирования.
[h] EAEC были обнаружены в 27/27 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[i] EPEC были обнаружены в 23/34 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[j] ETEC были обнаружены в 6/9 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования. Было обнаружено три персистирующих ложноположительных результата, что было обусловлено перекрестной реакцией с *Citrobacter koseri* (2 экземпляра) и *Hafnia alvei* (1 экземпляр). Эти бактерии содержат вариант гена *fliP* со сходством последовательностей с праймерами пробы.
[k] STEC были обнаружены в 5/5 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[l] *E. coli* O157 были обнаружены в единственном ложноположительном образце при использовании двустороннего секвенирования.
[m] *Cryptosporidium* были обнаружены в 6/6 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[n] *G. lamblia* были обнаружены в 4/7 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования. Два ложноположительных результата вероятнее всего обусловлены перекрестной реакцией с *Bifidobacterium longum* и *Ruminococcus callidus*.
[o] Аденовирус был обнаружен в 1/2 ложноотрицательных образцов и 11/13 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[p] Астровирус были обнаружены в единственном ложноположительном образце при использовании двустороннего секвенирования.
[q] ГЭ панель FilmArray обнаружила норовирус in 1/3 ложноотрицательных образцов при повторном тестировании. Норовирус был обнаружен в 1/2 оставшихся ложноотрицательных образцов и 8/18 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[r] Ротавирус A был обнаружен в 11/12 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.
[s] Саповирус был обнаружен в 12/13 ложноположительных образцов при использовании двустороннего секвенирования.

ГЭ панель FilmArray представляет результаты по уровню наличия рода (или различных групп видов) для трех бактериальных аналитов, например, *Campylobacter* (*C. jejuni*/*C. coli*/*C. upsaliensis*), *Salmonella* и *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*). Стандартные лабораторные методы установили различные виды/серовары в рамках каждой из этих групп во время клинической оценки. В тех случаях, когда стандартные методы не справлялись с идентификацией видов, для идентификации видов определяемых организмов применялось двустороннее секвенирование. Стратификация установления вида/серовара представлена ниже. Для *Vibrio* ни один организм не был изолирован методами культивирования, однако двустороннее секвенирование изначального образца определило один *V. parahaemolyticus* и один *V. cholerae*.

Таблица 12. Клиническая эффективность по *Campylobacter* с разбивкой по видам

Виды *Campylobacter*[a]	**Чувствительность**
C. jejuni[b]	31/31 (100%)
C. coli	2/2 (100%)
C. jejuni подвид *doylei*	0/1 (0%)
C. upsaliensis	1/1 (100%)
Итого по *Campylobacter*	**34/35 (97.1%) 95%CI = 81.3-99.3%**

[a] Для пятнадцати (15) *Campylobacter* не был установлен биологический вид лабораторией-источником, поэтому они стал предметом секвенирования *cadF*. Этот метод идентифицировал 11 *C. jejuni*, два *C. coli*, один *C. jejuni* подвид *doylei* и один *C. upsaliensis.*
[b] Два *C. jejuni* изначально были идентифицированы лабораторией-источником как “виды *Campylobacter* ”. Секвенирование изолятов, предоставленных лабораторией, определило их как *C. jejuni*. Однако молекулярное тестирование образца, из которого были получены изоляты, также обнаружил присутствие *C. upsaliensis*, представляющего коинфекцию для данных двух видов.

Таблица 13. Клиническая эффективность для *Salmonella* с распределением по видам/серовару

Вид/серовар *Salmonella*	**Чувствительность**
S. enterica серовар Enteritidis	7/7 (100%)
S. enterica серовар Typhimurium (i:-)	7/7 (100%)
S. enterica серовар Typhimurium	3/3 (100%)
S. enterica серовар Javiana	2/2 (100%)
S. enterica серовар Newport	2/2 (100%)
S. enterica серовар Agbeni	1/1 (100%)
S. enterica серовар Berta	1/1 (100%)
S. enterica серовар Ealing	1/1 (100%)
S. enterica серовар Gaminara	1/1 (100%)
S. enterica серовар Infantis	1/1 (100%)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Вид/серовар *Salmonella*	Чувствительность
S. enterica серовар Mbandaka	1/1 (100%)
S. enterica серовар Miami	1/1 (100%)
S. enterica серовар Muenchen	1/1 (100%)
S. enterica серовар Paratyphi B вар L-Tartrate	1/1 (100%)
S. enterica серовар Thompson	1/1 (100%)
Итого по *Salmonella*	**31/31 (100%) 95%CI = 88.8-100%**

ГЭ панель FilmArray сообщает об обнаружении многочисленных организмов (например, смешанных инфекций) для 262 образцов. Это представляет собой 31,5% положительных образцов (262/832) и 16,8% всех образцов (262/1556). Бо́льшая часть множественных определений (199/262; 76,0%) содержала по два организма, в то время как 19,1% (50/262) содержали три организма, 3,4% (9/262) содержали четыре организма, 1,1% (3/262) содержал пять организмов и 0,4% (1/262) содержало шесть организмов. Три организма, которые преобладали в коинфекциях, также были тремя наиболее распространенными организмами в исследовании в целом (например, EPEC, *C. difficile* и EAEC). Из 262 образцов с множественным обнаружением 144 образца (55,0%; 144/262) совпадали с эталонным методом. Сто восемнадцать образцов (45,0%; 118/262) содержали один или более организмов, которые не были обнаружены эталонным/сравнительным методом (например, 139 ложноположительных результатов), однако двустороннее секвенирование подтвердило наличие определяемого организма для 88,5% (123/139) противоречивых результатов.

Наиболее частотной смешанной инфекцией была *C. difficile* с EPEC (2% всех образцов; 32/1556), за ней следовали EAEC с EPEC (1% всех образцов; 15/1556); как отмечалось ранее, они были наиболее распространенными организмами, обнаруживаемыми в рамках исследования. Смешанные инфекции наблюдались во всех комбинациях классов определяемых организмов (например, бактерии с вирусами, вызывающие диарею *E. coli/Shigella* с паразитами), а коинфекции наблюдались в пределах классов (например, три вызывающих диарею *E. coli/Shigella* в комбинации; ETEC, EAEC и STEC).

Таблица 14. Наиболее распространенные комбинации множественного обнаружения (≥5 элементов) как определено ГЭ панелью FilmArray

Комбинация множественного обнаружения	Количество образцов
C. difficile токсин A/B + EPEC	32
EAEC + EPEC	15
Campylobacter + EPEC	11
EPEC + саповирус	10
Аденовирус + EPEC	9
EPEC + норовирус GI/GII	9
C. difficile токсин A/B + EAEC	7
C. difficile токсин A/B + норовирус GI/GII	6
C. difficile токсин A/B + STEC *stx1/stx2*	5
EPEC + ETEC *lt/st*	5
EPEC + *G. lamblia*	5
EPEC + *Shigella/EIEC*	5

Итоговый показатель эффективности тестов для исходных образцов в перспективном исследовании был

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

определен на уровне 99,2% (1544/1557). Четыре теста были не завершены из-за программных ошибок (3) или прерывания пользователем (1), девять тестов были недействительными из-за ошибок контроля пакетов. Все образцы за исключением одного были протестированы в течение четырех дней после сбора и были успешны после единичного повторного тестирования, в результате чего окончательный показатель эффективности составил 99,9% (1556/1557).

Тестирование предварительно отобранных архивированных образцов

Некоторые определяемые организмы не были обнаружены или обладали незначительной распространенностью в рамках клинического исследования. В целях дополнения результатов перспективного клинического исследования была проведена оценка 222 предварительно отобранных образцов. Эти образцы были архивированными клиническим образцами, отобранными в связи с тем, что ранее они показали положительные результаты в отношении следующих определяемых организмов: *E. coli* O157, *P. shigelloides*, *Y. enterocolitica*, *Vibrio*, астровирус, ротавирус A и *E. histolytica*, или были отрицательны во время предыдущего лабораторного тестирования. До тестирования при помощи ГЭ панели FilmArray было подтверждено присутствие (или отсутствие для отрицательного образца) ожидаемых определяемых организмов в каждом образце с использованием специфической для определяемого организма ПЦР и последующего двустороннего секвенирования.

Образцы были поделены на «тестовые панели» и рандомизированы, чтобы операторы, проводящие тестирование с помощью ГЭ панели FilmArray, не могли ожидать определенных результатов теста. Краткий обзор доступной демографической информации по протестированным образцам представлен в таблице 15, а результаты тестирования с помощь ГЭ панели FilmArray представлены в таблице 16.

Таблица 15. Демографический краткий обзор по предварительно выбранным архивированным образцам

Предварительно выбранные архивированные образцы	
Всего образцов	222
Пол	**Количество образцов (%)**
мужской	57 (25.7%)
женский	48 (21.6%)
не известно	117 (52.7%)
Возрастная группа	**Количество образцов (%)**
младше 1 года	12 (5.4%)
1-5 лет	36 (16.2%)
6-12 лет	15 (6.8%)
13-21 лет	11 (5%)
22-64 лет	18 (8.1%)
65+ лет	4 (1.8%)
не известно	126 (56.8%)

Таблица 16. Краткий обзор данных о результатах тестирования архивированных образцов при помощи ГЭ панели FilmArray

Определяемый организм	**Положительное процентное соответствие (PPA)**			**Отрицательное процентное соответствие (NPA)**		
	TP/(TP + FN)	**%**	**95% CI**	**TN/(TN + FP)**	**%**	**95% CI**
Бактерии						
Plesiomonas shigelloides	12/12	100	73.5-100	107/107	100	96.6-100
Vibrio	1/1	100	N/A	127/127	100	97.1-100
Yersinia enterocolitica	8/8	100	63.1-100	117/117	100	96.9-100

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

***E. coli/Shigella*, вызывающие диарею**						
(STEC) *E. coli* O157[a]	19/19	100	82.4-100	0/0	-	-
Паразиты						
Cryptosporidium	29/30	96.7	82.8-99.9	66/66	100	94.6-100
Entamoeba histolytica	2/2	100	15.8-100	123/123	100	97.0-100
Giardia lamblia	26/26	100	86.8-100	66/66	100	94.6-100
Вирусы						
Астровирус	31/32	96.9	83.8-99.9	91/91	100	96.0-100
Ротавирус A	29/29	100	88.1-100	65/65	100	94.5-100

[a] В набор данных не были включены не O157 STEC, поэтому отрицательное процентное соответствие (NPA) невозможно было рассчитать для *E. Coli* O157.

Тестирование искусственных образцов

Некоторые определяемые организмы, такие как *Entamoeba histolytica*, настолько редки, что обе попытки как перспективного, так и архивированного тестирования не смогли продемонстрировать характеристики системы. Чтобы дополнить перспективные и архивированные данные, была произведена оценка искусственных образцов. Суррогатные образцы были приготовлены с использованием резидуальных образцов из перспективного клинического исследования, в рамках которого ранее проводилось тестирование отрицательных результатов всех организмов, определяемых ГЭ панелью FilmArray и сравнительными методами.
Образцы были обогащены до клинически значимого уровня, используя пять различных количественных штаммов для каждого организма (или не обогащены; 50 на каждый). Статус определяемого организма каждого искусственного образца был скрыт от оператора, производящего анализ образца. Результаты тестирования панелью FilmArray представлены в таблице 17.

Таблица 17. Эффективность ГЭ панели FilmArray при использовании искусственных образцов

Определяемый организм	Положительное процентное соответствие (PPA)			Отриуательное процентное соответствие (NPA)		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Entamoeba histolytica	44/50	88.0	75.7-95.5	75/75	100	95.2-100
Plesiomonas shigelloides	70/70	100	94.9-100	105/105	100	96.5-100
Vibrio[a]	112/115	97.4	92.6-99.5	60/60	100	94.0-100
V. cholerae[b]	55/65	84.6	73.5-92.4	110/110	100	96.7-100
Yersinia enterocolitica	65/65	100	94.5-100	110/110	100	96.7-100

[a] Включает 64/65 *V. cholerae* (в обогащении участвовали пять различных штаммов; один образец, обогащенный примерно до предела обнаружения, не был обнаружен) и 48/50 не *V. cholerae* (четыре штамма *V. parahaemolyticus* и один штамм *V. vulnificus* использовались для обогащения; два образца *V. parahaemolyticus,* обогащенные примерно до предела обнаружения, обнаружены не были).
[b] Десять (10) из этих образцов обогащались изолятом, у которого обнаружился крайне дивергентный ген *toxR*, который не присутствовал в базе данных Национального центра биотехнологической информации, и не реагировал с пробой ГЭ панели FilmArray на *V. cholerae*. Проба ГЭ панели FilmArray *Vibrio* была положительна для девяти из этих образцов.

Предел обнаружения

Аналитическая чувствительность предела обнаружения (LoD) для организмов ГЭ панели FilmArray оценивалась на основании разведения однократно обогащенных и многократно обогащенных образцов (до четырех организмов в смеси), чтобы определить, повлияло ли на чувствительность пробы присутствие множественных

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

организмов панели в одном образце. Чувствительность проб была равнозначной между однократно обогащенными и многократно обогащенными образцами, и большинство подтверждающих тестов проводилось с многократно обогащенными образцами. В связи с этим предел обнаружения был определен как наименьшая концентрация, при которой определяемый организм неизменно обнаруживается (обнаружение в ≥ 95% протестированных образцов).

Подтверждение пределов обнаружения осуществлялось посредством обогащаемого организма (однократно или многократно обогащенного) на оцениваемом пределе обнаружения, определенном сериями разведения, на основании 20 независимых образцов стула. Предел обнаружения подтверждался, когда нужный организм/результаты проб были получены для не менее 19 из 20 образцов (19/20 = 95%), протестированных на FilmArray в концентрациях, приведенных в таблице 18. Обнаружение не менее чем в 19/20 реплик (≥95%) также наблюдалось для определяемых организмов, протестированных в таких концентрациях 1x LoD на системах FilmArray 2.0 и FilmArray Torch, используя те же или аналогичные изоляты.

Таблица 18. Предел обнаружения (LoD) для определяемых организмов ГЭ панели FilmArray

Результаты теста ГЭ панели	Протестированные образцы/изоляты	Концентрация предела обнаружения	Обнаружение на границе обнаружения на FilmArray
БАКТЕРИИ			
Campylobacter	*Campylobacter coli* ATCC 33559	4 x 10^4 клеток/мл	20/20 100%
	Campylobacter jejuni ATCC BAA-1234		20/20 100%
	Campylobacter upsaliensis ATCC BAA-1059		20/20 100%
Clostridium difficile (токсин A/B)	*Clostridium difficile*	4 x 10^5 клеток/мл	20/20
	Токсинотип 0 A+B+ ATCC 9689		100%
	Clostridium difficile (NAP1) Токсинотип III A+B+ Zeptometrix #801619	4 x 10^4 клеток/мл	19/20 95%
Plesiomonas shigelloides	*Plesiomonas shigelloides* ATCC 14029	1 x 10^3 КОЕ/мл	20/20 100%
Salmonella	*Salmonella bongori* O66:H1z41:H2- SGSC RKS#3041 SarC11	1 x 10^4 КОЕ/мл	20/20 100%
	Salmonella enterica подвид *enterica* серовар Typhimurium O1,4,[5],12:H1i:H21,2 SGSC RKS#4194 SarC1	5 x 10^3 КОЕ/мл	20/20 100%
Vibrio и *Vibrio cholerae*	*Vibrio cholerae* Ogawa серотип O:1 ATCC 14035	8 x 10^3 клеток/мл	20/20 100%
	Vibrio parahaemolyticus ATCC 17802	8 x 10^4 клеток/мл	20/20 100%
Yersinia enterocolitica	*Yersinia enterocolitica* Biovar1 серогруппа O:8 ATCC 9610	5 x 10^4 КОЕ/мл	20/20 100%
ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДИАРЕЮ *E. coli*/*Shigella*			

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC)	*Escherichia coli* JM221 O92:H33 STEC Center	1 x 10^4 КОЕ/мл	20/20 100%
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)	*Escherichia coli* E2348/69 O127:H6 STEC Center	1 x 10^3 КОЕ/мл	20/20 100%
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC) *lt/st*	*Escherichia coli* H10407 O78:H11 ATCC 35401	1 x 10^3 КОЕ/мл	20/20 100%
E. coli, производящие шига-подобный токсин, (STEC) *stx1/stx2* *E. coli* O157	*Escherichia coli* O26:H11 ATCC BAA-2196	1 x 10^3 КОЕ/мл	20/20 100%
	Escherichia coli O157:H7 ATCC 43895	1 x 10^4 КОЕ/мл	20/20 100%
Shigella/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)	*Escherichia coli* O29:NM ATCC 43892	5 x 10^3 КОЕ/мл	20/20 100%
	Shigella sonnei ATCC 29930	100 КОЕ/мл	20/20 100%
ПАРАЗИТЫ			
Cryptosporidium [a]	*Cryptosporidium parvum Iowa* изолят (Харли Мун) Уотерборн, Inc. P102C	5 x 10^3 ооцист/мл [a]	20/20 100%
	Cryptosporidium hominis Клинический образец		20/20 100%
Cyclospora cayetanensis	*Cyclospora cayetanensis* Клинический образец	180 эквивалентов генома (GE)/мл	20/20 100%
Entamoeba histolytica	*Entamoeba histolytica* HM-1:IMSS ATCC 30459	2 x 10^3 клеток/мл	19/20 95%
Giardia lamblia	*Giardia intestinalis* (также известная как *G. lamblia*) ATCC 30957	50 клеток/мл	20/20 [b] 100%
ВИРУСЫ			
Аденовирус F 40/41	Аденовирус F40 ATCC VR-931	1 $ЦПД_{50}$/мл	20/20 100%
	Аденовирус F41 ATCC VR-930	100 $ЦПД_{50}$/мл	20/20 100%
Астровирус	Астровирус - тип 8 NCPV#1003071v	50 КОЕ/мл	20/20 100%
Норовирус GI/GII	Норовирус GI Клинический образец	1 x 10^4 копий РНК/мл	19/20 95%
	Норовирус GII Клинический образец		20/20 100%
Ротавирус A	Ротавирус A - G4[P6] NCPV#0904053v	1 x 10^5 БОЕ/мл	20/20 100%
Саповирус	Саповирус (геногруппа I) Клинический образец	1,1 x 10^7 копий РНК/мл	20/20 100%

[a] Испытания ограниченного объема с использованием клинических образцов, содержащих *Cryptosporidium meleagridis*, указывает на то, что предел обнаружения для данного вида аналогичен пределу обнаружения *C. parvum* и *C. hominis*.
[b] Следуя исходному подтверждению предела обнаружения при ≥95% обнаружения на FilmArray, дополнительное тестирование данного изолята *G. intestinalis* в концентрации 50 клеток/мл дало результат по обнаружению <95% образцов, протестированных на FilmArray, FilmArray 2.0. Было установлено, что <95% обнаружений стали результатом нестабильности хранимых штаммов изолятов. Когда была получена новая исходная культура и проверена в концентрации 50 клеток/мл, были обнаружены *Giardia lamblia* в ≥95% реплик на FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArray Torch.

Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическая реактивность (инклюзивность) ГЭ панели FilmArray оценивалась на основании совокупности 270 изолятов, представляющих собой разнообразие определяемых организмов ГЭ панели FilmArray. Изоляты были отобраны, чтобы представить значимые подвиды или серотипы, и отбор производился со смещением в сторону

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

более распространенных видов и известных человеческих патогенов. По возможности использовался анализ последовательных данных *in silico,* чтобы составить прогноз по реактивности пробы для менее распространенных видов, штаммов, сероваров или серотипов, которые не тестировались, но могут быть обнаружены ГЭ панелью FilmArray.

Организмы были протестированы в концентрациях, близких к пределу обнаружения (LoD). Если образец, содержащий специфический штамм, был положительным (обнаружено) на этапе предварительного испытания, в дальнейшем тестировании не было необходимости. Если штамм не был обнаружен, штамм тестировался повторно на том же этапе (до пяти раз дополнительно) и при необходимости дополнительное тестирование проводилось с 10- и 100-кратным увеличением концентрации, чтобы определить, может ли ГЭ панель обнаружить этот штамм. Исходя из прогнозируемой реактивности пробы, несколько отобранных изолятов были изначально протестированы в большой концентрации, а затем проводилась оценка при пониженной концентрации, если наблюдалось обнаружение. Результаты представлены ниже для всех результатов тестов ГЭ панели FilmArray.

Таблица 19. Результаты инклюзивности для FilmArray по *Campylobacter* (*C. coli/C. jejuni/C. upsaliensis*)

Организм	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Campylobacter coli[a]	ATCC BAA-1061	1.2×10^5	3×LoD
	BEI HM-296	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC43485	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC 43478	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC 33559[b]	4.0×10^4	1×LoD
Campylobacter jejuni подвид *doylei*[c]	ATCC 49349	4.0×10^6	Не обнаружено[c]
	ATCC 49351	4.0×10^6	100×LoD[c]
	ATCC 49350	4.0×10^6	Не обнаружено[c]
Campylobacter jejuni подвид *jejuni*	ATCC 43430	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC BAA-1062	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC BAA-1234[b]	4.0×10^4	1×LoD
	BEI NR-128	1.2×10^5	3×LoD
Campylobacter upsaliensis	ATCC BAA-1059	4.0×10^4	1×LoD

Организм	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
	CCUG 24191	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC 43953	1.2×10^5	3×LoD
	ATCC 43954[d]	4.0×10^6	Not Detected[d]
	ATCC 49815	1.2×10^5	3×LoD
	BEI HM-297	1.2×10^5	3×LoD

[a] Анализ *In silico* выявляет первичные несоответствия, которые могут привести к снижению чувствительности пробы или к недостаточному реагированию с 11/138 *C. coli*.
[b] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы.
[c] Анализ *In silico* выявляет первичные несоответствия, которые могут привести к снижению чувствительности для данного

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

подвида.
[d] Секвенирование среди праймеров идентифицировало введение/удаление гена-мишени на участке связывания праймера.

Таблица 20. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Clostridium difficile* токсин A/B

Организм	Токсинотип	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Clostridium difficile	0 A+B+	ATCC 9689[a]	4.0×10^5	1xLoD
		ATCC BAA-1382	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 17857	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 17858	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 43255	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 43594	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 43596	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 43599	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 43600	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 51695	1.2×10^6	3×LoD
		ATCC 700792	1.2×10^6	3×LoD
	III A+B+	ATCC BAA-1805 (NAP1)	1.2×10^6	3×LoD
		Zeptometrix #0801619 (NAP1)[a]	4.0×10^4	1×LoD
	V A+B+	ATCC BAA-1875	1.2×10^6	3×LoD
	VIII A-B+	ATCC 43598	1.2×10^6	3×LoD
	X A-B+	CCUG 8864	1.2×10^6	3×LoD
	XII A+B+	ATCC BAA-1812	1.2×10^6	3×LoD
	XXII A+B (неизвестно)	ATCC BAA-1814	1.2×10^6	3×LoD

[a] Данный изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы.

Таблица 21. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Plesiomonas shigelloides*

Организм	Географическая изоляция	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Plesiomonas shigelloides	CDC 3085-55	ATCC 14029[a]	1.0×10^3	1xLoD
	CDC 16408	ATCC 14030	3.0×10^3	3×LoD
	Дакар, Сенегал	ATCC 51572	3.0×10^3	3×LoD
	Неизвестно	ATCC 51903	3.0×10^3	3×LoD
	Колорадо	CDPH HUM-2011019465	3.0×10^3	3×LoD
	Чешская республика	НИЗ - Чешская республика 6300	3.0×10^3	3×LoD

[a] Данный изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы.
Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.

Таблица 22. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Salmonella*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Организм (вид, подвид и серовар)		ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Salmonella bongori		SGSC RKS 3041[a]	1.0×10^4	1xLoD
		NCTC 10946	3.0×10^4	3×LoD
		SGSC RKS 3044	3.0×10^4	3×LoD
Salmonella enterica подвид *salamae II*		SGSC RKS 2985	1.5×10^4	3×LoD
Salmonella enterica подвид *arizonae IIIa*		SGSC RKS 2980	1.5×10^4	3×LoD
Salmonella enterica подвид *diarizonae IIIb*		SGSC RKS 2978	1.5×10^4	3×LoD
Salmonella enterica подвид *houtenae IV*		SGSC RKS 3027	1.5×10^4	3×LoD
Salmonella enterica подвид *indica VI*		SGSC RKS 2995	1.5×10^4	3×LoD
Salmonella enterica подвид *enterica*	*Typhimurium*	SGSC RKS 4194[a]	5.0×10^3	1xLoD
	Enteritidis	ATCC BAA-708	1.5×10^4	3×LoD
	Ньюпорт	ATCC 27869	1.5×10^4	3×LoD
	Явиана	ATCC 10721	1.5×10^4	3×LoD
	Гейдельберг	ATCC 8326	1.5×10^4	3×LoD
	Монтевидео	ATCC BAA-710	1.5×10^4	3×LoD
	I 4,[5],12:i:-	Cornell CU0580	1.5×10^4	3×LoD
	Ораниенбург	ATCC 9239	1.5×10^4	3×LoD
	Сент-Пол	ATCC 9712	1.5×10^4	3×LoD
	Мюнхен	ATCC 8388	1.5×10^4	3×LoD
	Braenderup	ATCC 700136	1.5×10^4	3×LoD
	Infantis	ATCC BAA-1675	1.5×10^4	3×LoD
	Томпсон	ATCC 8391	1.5×10^4	3×LoD
	Миссиссипи	Cornell CU0633	1.5×10^4	3×LoD
	Paratyphi B вар. L(+) tartrate+ (ранее ява)	CCUG 9561	1.5×10^4	3×LoD
	Typhi (очищенная ДНК)[b]	ATCC 700931D-5	1.5×10^4	3×LoD
	Агона	ATCC 51957	1.5×10^4	3×LoD
	Шварценгрунд	CCUG 21280	1.5×10^4	3×LoD
	Барели	ATCC 9115	1.5×10^4	3×LoD
	Хадар	ATCC 51956	1.5×10^4	3×LoD

[a] Данный изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.

[b] Очищенная ДНК была подсчитана в ГЭ/мл при помощи спектрофотометра.

Примечание: в дополнение к оцениваемым в данном исследовании результатам секвенирование *in silico* указывает на то, что проба FilmArray *Salmonella* должна вступать в реакцию со всеми видами и подвидами *Salmonella*, включая все серовары S*. enterica* подвида *enterica.*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 23. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Vibrio* (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholerae*) и *Vibrio cholerae*

Организм (вид, подвид и серовар)		ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Vibrio cholerae	O:1 Огава	ATCC 14035[a]	8.0×10^3	1xLoD
	O:1 Инаба, биотип El Tor	BEI NR-147	2.4×10^4	3xLoD
	O:1 Огава, биотип El Tor	BEI NR-148	2.4×10^4	3xLoD
	не O:1, не O:139 (O:2)	BEI NR-149	2.4×10^4	3xLoD
	не O:1, не O:139 (O:7)	BEI NR-152	2.4×10^4	3xLoD
	O:1 Инаба, биотип El Tor	ATCC 25870	2.4×10^4	3xLoD
Vibrio parahaemolyticus		ATCC 17802[a]	8.0×10^4	1xLoD
		ATCC BAA-242	2.4×10^5	3xLoD
		ATCC 27969	2.4×10^5	3xLoD
		ATCC 33845	2.4×10^5	3xLoD
		BEI NR-21990	2.4×10^5	3xLoD
		BEI NR-21992	2.4×10^5	3xLoD
Vibrio vulnificus		ATCC 29306	2.4×10^5	3xLoD
		ATCC 33817	2.4×10^5	3xLoD
		ATCC BAA-88	2.4×10^5	3xLoD
		ATCC 27562	2.4×10^4	0.3xLoD
		ATCC BAA-86	2.4×10^4	0.3xLoD

[a] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы.

Примечание: В рамках клинической оценки *Vibrio*, несущий вариант последовательности *toxR*, не был обнаружен тестом Vchol, а очень редкие штаммы патогенных *V. cholera*, которые не несут данный ген *toxR*, также не обнаруживаются тестом Vchol.

Таблица 24. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Yersinia enterocolitica*

Организм	Серотип	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Yersinia enterocolitica	O:8	ATCC 9610[a]	5.0×10^4	1xLoD
		ATCC 23715	1.5×10^5	3xLoD
		BEI NR-207	1.5×10^5	3xLoD
	O:5, 27	NCTC 10463	1.5×10^5	3xLoD
	O:3	ATCC 700822	1.5×10^5	3xLoD
		BEI NR-212	1.5×10^5	3xLoD
	O:9	ATCC 55075	1.5×10^5	3xLoD

[a] Данный изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.

Примечание: в дополнение к оцениваемым в данном исследовании результатам секвенирование *in silico* указывает на то, что проба FilmArray *Yersinia enterocolitica* должна вступать в реакцию со всеми штаммами/серотипами *Y. enterocolitica* (включая O:1, 2a, 3; O:2a,3; O:4,32; O:12,25; O:13a,13b; O:19; O:20 и O:21).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 25. Результаты инклюзивности панели FilmArray энтероаггрегативные *E. coli* (EAEC)

Организм	Серотип	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Enteroaggregative *E. coli* (EAEC)	O92:H33	STEC центр JM221[a]	1.0 x 10^4	1xLoD
	O162:NM	Унив. штата Пенсильвания 92.0148	3.0 x 10^4	3xLoD
	O17:H6	Унив. штата Пенсильвания 92.0142	3.0 x 10^4	3xLoD
	O4:H7	Унив. штата Пенсильвания 92.0144	3.0 x 10^4	3xLoD
	O51:H11	Унив. штата Пенсильвания 92.0143	3.0 x 10^4	3xLoD
	O68:NM	Унив. штата Пенсильвания 92.0154	3.0 x 10^4	3xLoD
	O7:NM	Унив. штата Пенсильвания 92.0151	3.0 x 10^3	0.3xLoD
	O44:H18	STEC центр O42	3.0 x 10^3	0.3xLoD
	O104:H4 (очищенная ДНК)[b]	2011 Европейская вспышка штамма[c]	3.0 x 10^3	0.3xLoD
	Ond:H10[d]	STEC центр 101-1	1.5 x 10^8	Не обнаружено[d]

[a] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.
[b] Очищенная ДНК была подсчитана в ГЭ/мл при помощи спектрофотометра.
[c] Изолят обладает генетическими характеристиками, совместимыми с STEC и EAEC.
[d] Фенотипичные EAEC, но известно, что они не несут маркер(ы), обнаруженные ГЭ панелью FilmArray пробой EAEC.

Таблица 26. Результаты инклюзивности панели FilmArray энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)

Организм	Серотип	Типичный/ атипичный	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)	O127:H6	типичный	STEC центр E2348/69[a]	1.0 x 10^3	1×LoD
	O128:H2	атипичный	STEC центр DEC11a	3.0 x 10^3	3×LoD
	111a:NM	не известно	STEC центр Stoke W	3.0 x 10^3	3×LoD
	O142:H6	типичный	STEC центр E851/71	3.0 x 10^3	3×LoD
	O55:H7	атипичный	STEC центр DEC5A	3.0 x 10^3	3×LoD
	O114:H2	типичный	STEC центр 3448-87	3.0 x 10^3	3×LoD
	O119:H+	не известно	STEC центр RN410/1	3.0 x 10^3	3×LoD
	O96:H	не известно	STEC центр HSP19/4	3.0 x 10^3	3×LoD
	O86:Hnm	не известно	STEC центр E990	3.0 x 10^3	3×LoD
	O55:H-	не известно	STEC центр MA551/1	3.0 x 10^3	3×LoD

[a] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.

Таблица 27. Результаты инклюзивности панели FilmArray энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC) *lt/st*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Организм	Серотип	ST/LT	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC)	O78:H11	STA (+)/LT (+)	ATCC 35401[a]	1.0 x 10^3	1×LoD
	O175:H15	STA (-)/LT (+)	Унив. Пенсильвания 6.0671	3.0 x 10^3	3×LoD
	O149:H5	STA (-)/LT (+)	Унив. Пенсильвания 6.1182	3.0 x 10^3	3×LoD
	O84:H28	STA (-)/LT (+)[b]	Унив. Пенсильвания 7.1493	3.0 x 10^3	Not
	H5	STA (+)/LT (-)	Унив. Пенсильвания 10.0049	3.0 x 10^3	3×LoD
	O168	STA (+)/LT (-)	Унив. Пенсильвания 9.1809	3.0 x 10^3	3×LoD
	O145:H25	STA (+)/LT (-)	Унив. Пенсильвания 10.0136	1.0 x 10^4	100xLoD[c]
	O78	STA (+)/LT (+)	Унив. Пенсильвания 2.1507	3.0 x 10^3	3×LoD
	O19:H5	STA (+)/LT (+)	Унив. Пенсильвания 5.0038	3.0 x 10^3	3×LoD
	H14	STA (+)/LT (-)	Унив. Пенсильвания 10.045	3.0 x 10^3	3×LoD
	O141	STA (+)/LT (+)	Унив. Пенсильвания 93.0045	3.0 x 10^3	3×LoD
	Не известно	STB (+)[d] STA(-)/LT(-)	Унив. Пенсильвания 8.2425	1.5 x 10^9	Не обнаружено[d]
	Не известно	STB (+)[d] STA(-)/LT(-)	Унив. Пенсильвания 9.1179	1.5 x 10^9	Не обнаружено[d]

[a] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.
[b] Вторичная проба ПЦР не смогла подтвердить присутствие гена-мишени – подозрение на утрату плазмида/генов.
[c] Секвенирование генов-мишеней выявило варьирование последовательностей, что приводит к снижению чувствительности для STA в данном изоляте.
[d] ГЭ панель FilmArray не обнаруживает фенотипичные ETEC, которые экспрессируют только термостабильный токсин ST2/STB или термолабильный токсин LT-II.

Таблица 28. Результаты инклюзивности панели FilmArray *E. coli* (STEC) *stx1*/*stx2*, производящие шига-подобный токсин, и *E. coli* O157

Организм	Серотип	*stx1*/*stx2*	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения STEC	Кратные пределы для обнаружения O157
E. coli (STEC), производящие шига-подобный токсин	**STEC (не O157)**					
	O26:H11	+/+	ATCC BAA-2196[a]	1.0 x 10^3	1×LoD	Не обнаружено
	O113:H21	+/+	ATCC BAA-177	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O45:H2	не известно	STEC центр DEC11C	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O103:H2	+/ не известно	STEC центр 107-226	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O104:H21	-/+	STEC центр G5506	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O111:NM	+/+	STEC центр 95-3208	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O111:H2	-/+	STEC центр RD8	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O111:H8	+/+	STEC центр DEC8B	3.0 x 10^3	3×LoD	Не обнаружено

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Организм	Серотип	*stx1*/*stx2*	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения STEC	Кратные пределы для обнаружения O157
	O121:H19	не известно	STEC центр F6173	3.0×10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O26:NM	+/-	STEC центр DA-22	3.0×10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O26:H11	+/-	STEC центр H19	3.0×10^3	3×LoD	Не обнаружено
	O145:NM	+/-	STEC центр GS G5578620	3.0×10^3	3×LoD	Не обнаружено
	0104:H4[b] (очищенная ДНК)[c]	-/+	ATCC BAA-2326D-5[b]	3.0×10^{3c}	3×LoD	Не обнаружено
	STEC O157					
	O157:NM	+/+	STEC центр DA-26	3.0×10^3	3×LoD	0.3×LoD
	O157:H7	-/+	STEC центр E32511	3.0×10^3	3×LoD	0.3×LoD
	O157:HNT	+/+	STEC центр DA-74	3.0×10^3	3×LoD	0.3×LoD
	O157:H7	+/+	ATCC 43895[a]	1.0×10^4	10xLoD	1xLoD
	O157:H7	+/+	STEC центр A8993-CS2	3.0×10^4	30×LoD	3×LoD
	Не STEC O157					
	O157:H7	-/-	ATCC 43888	3.0×10^4	Не обнаружено	N/A[d]
	O157:H45	-/-	STEC центр SC373/2	3.0×10^4	Не обнаружено	N/A[d]

[a] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.
[b] Европейская вспышка штамма в 2011 г. Изолят обладает генетическими характеристиками, совместимыми с STEC и EAEC.
[c] Очищенная ДНК была подсчитана в ГЭ/мл при помощи спектрофотометра.
[d] Результат для *E. coli* O157 «N/A» был получен из-за недостатка положительных результатов для STEC.

Примечание: исходя из анализа *in silico*, *stx2* подтипы e и f были спрогнозированы, чтобы их можно было обнаружить при сниженной чувствительности или не обнаружить ГЭ панелью FilmArray пробой STEC.

Таблица 29. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Shigella*/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)

Организм	Серотип (год/место)	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Энтреоинвазивные *E. coli* (EIEC)	O29:NM	ATCC 43892[a]	5.0×10^3	1×LoD
	O29:HNM (1977)	STEC центр 1885-77	3.0×10^3	0.6×LoD
	O124:HNM (1978)	STEC центр 929-78	3.0×10^3	0.6×LoD
	O29:H27 (1979; Вирджиния, США)	STEC центр 1827-79	3.0×10^3	Не обнаружено[b]
	O28:H- (1983, Бразилия)	STEC центр LT-15	3.0×10^3	0.6×LoD
	O136:H- (1983, Бангладеш)	STEC центр LT-41 штамм 1111-55	3.0×10^3	0.6×LoD
Shigella boydii (серогруппа C)	Тип 2	ATCC 8700	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 4	CDPH HUM-2010029296	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 1	ATCC 9207	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 20	ATCC BAA-1247	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 10	ATCC 12030	3.0×10^2	3×LoD

BioFire Diagnostics, LLC
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Организм	Серотип (год/место)	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Shigella dysenteriae (серогруппа A)	Тип 1	BEI NR-520	3.0×10^2	3×LoD[c]
	Тип 2	CDPH PHM-2004008089	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 13	ATCC 49555	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 3	ATCC 29028	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 12	ATCC 49551	3.0×10^2	3×LoD
Shigella flexneri (серогруппа B)	Тип 2a	ATCC 700930	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 1a	ATCC 9199	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 6	CDPH PHM-2006004043	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 2b	ATCC 12022	3.0×10^2	3×LoD
	Тип 2a	ATCC 29903	3.0×10^2	3×LoD
	не известно	STEC центр VA-6	3.0×10^2	3×LoD
Shigella sonnei (серогруппа D)	N/A	ATCC 29930[a]	1.0×10^2	1×LoD
	N/A	ATCC 11060	3.0×10^2	3×LoD
	N/A	CDPH HUM-2010027998	3.0×10^2	3×LoD
	N/A	ATCC 29031	3.0×10^2	3×LoD
	N/A	ATCC 25931	3.0×10^2	3×LoD
	N/A	ATCC 9290	3.0×10^2	3×LoD

[a] Изолят был использован, чтобы определить предел обнаружения для данной пробы. Количество организмов было определено в КОЕ/мл путем подсчета пластинок.
[b] Вторичная проба ПЦР не смогла подтвердить присутствие гена-мишени, подозрение на утрату плазмида/генов.
[c] Данный изолят дал ожидаемый результат «STEC обнаружено» и «*Shigella*/EIEC обнаружено» из-за наличия *stx* в *Shigella dysenteriae*.

Таблица 30. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Cryptosporidium*

Организм	Место/источник изолята или образца	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Cryptosporidium canis	Перу Клинический образец	не известно	<LoD[a]
Cryptosporidium hominis	Шотландия Клинический образец[b]	2.1×10^3 [b]	1×LoD
	Шотландия Клинический образец	6.4×10^3	3×LoD
	Шотландия Клинический образец	6.4×10^3	3×LoD
	BEI NR-2520 (очищенная ДНК изолят TU502)	6.4×10^3	3×LoD
Cryptosporidium meleagridis	BEI NR-2521 (очищенная ДНК изолят TU1867)	1.8×10^3	3×LoD
Cryptosporidium muris	Компания Уотерборн P104	1.5×10^4 ооцист/мл	3×LoD
Cryptosporidium parvum	Компания Уотерборн P102C[c]	6.0×10^2 [c]	1×LoD
	Шотландия Клинический образец	1.8×10^3	3×LoD
	Шотландия Клинический образец	1.8×10^3	3×LoD
	BEI NR-2519 (очищенная ДНК изолят Айова)	1.8×10^3	3×LoD

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Организм	Место/источник изолята или образца	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Cryptosporidium ubiquitum	Шотландия Очищенная ДНК из клинического образца	не известно	<LoD[a]
	Шотландия Очищенная ДНК из клинического образца	не известно	<LoD[a]

[a] Количественный анализ на базе количественной ПЦР показал, что в данных очищенных образцах концентрация определяемых организмов ниже, чем порог обнаружения пробы.
[b] Этот образец *C. hominis* использовался, чтобы определить предел обнаружения для *C. hominis* (предел обнаружения $5{,}0\times10^3$ ооцист/мл был определен как эквивалент $2{,}1\times10^3$ копий/мл).
[c] Этот изолят *C. parvum* использовался, чтобы определить предел обнаружения для *C. parvum* (предел обнаружения $5{,}0\times10^3$ ооцист/мл был определен как эквивалент $6{,}0\times10^2$ копий/мл).

Примечание: секвенирование *In silico* показало, что проба FilmArray *Cryptosporidium* должна вступать в реакцию приблизительно с 23 различными видами *Cryptosporidium* (включая те, что подвергались оценке в рамках данного исследования), а также что последовательности не установлены для специфических видов. Анализ *In silico* прогнозирует, что проба *Cryptosporidium* может не реагировать с редкими или нечеловеческими видами *C. bovis*, *C. ryanae* и *C. xiaoi*.

Таблица 31. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Cyclospora cayetanensis*

Организм	Место/образец		Концентрация обнаружения (ГЕ/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Cyclospora cayetanensis	Небраска	Клинический образец[a]	180	1×LoD
		Клинический образец	540	3×LoD
		Клинический образец	540	3×LoD
	Перу	Клинический образец	540	3×LoD
		Клинический образец	540	3×LoD
		Клинический образец	540	3×LoD
		Клинический образец	540	3×LoD

[a] Образец использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы.

Таблица 32. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Entamoeba histolytica*

Организм	Обозначение штамма	Место/год изоляции	ID изолята	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Entamoeba histolytica	HM-1:IMSS	Мехико 1967	ATCC 30459[a]	~1.2 x 10^5	1×LoD
	EntaHB-301:NIH	Бирма 1960	BEI NR-176	3.6 x 10^5	3×LoD
	Rahman	Англия 1972	BEI NR-179	3.6 x 10^5	3×LoD
	HU-21:AMC	Арканзас 1970	BEI NR-2589	3.6 x 10^5	3×LoD
	IP:1182:2	Гондурас 1982	BEI NR-20088	3.6 x 10^5	3×LoD
	SAW 408 RR, клон A	Мексика	BEI NR-20090	3.6 x 10^5	3×LoD

[a] Изолят использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы (предел обнаружения $2{,}0\times10^3$ клеток/мл был определен как эквивалент ~1.2×10^5 копий/мл of 2.0×10^3).

Таблица 33. Результаты инклюзивности панели FilmArray *Giardia lamblia*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Организм	Место/год изоляции	ID изолята	Концентрация обнаружения (клеток/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Giardia lamblia (также известны как *G. intestinalis* или *G. duodenalis*)	Новый орлеан, ЛА 1985	ATCC 50137	150	3×LoD
	Портланд, Орегон 1971	ATCC 30888	150	3×LoD
	Бетесда, Мэриленд 1979	ATCC 30957[a]	50	1×LoD
	Не известно	Уотерборн P101	150	3×LoD
	Египет	ATCC PRA-243	150	3×LoD
	Соединенные Штаты	ATCC PRA-247	150	3×LoD

[a] Изолят использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы.

Table 34. Результаты инклюзивности панели FilmArray по аденовирусу F 40/41

Организм	ID изолята	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Аденовирус F 40	ATCC VR-931[a]	~2.8×10^5	1×LoD
	Клинический образец E239	8.4×10^5	3×LoD
	NCPV 0101141v (Dugan)	8.4×10^5	3×LoD
	Zeptometrix #0810084CF	8.4×10^5	3×LoD
Аденовирус F 41	ATCC VR-930 (Tak)[a]	~3.0×10^4	1×LoD
	Zeptometrix #0810085CF (Tak)[b]	9.0×10^4	10×LoD[b]
	UIRF F41	9.0×10^4	3×LoD
	Клинический образец 762	9.0×10^4	3×LoD
	Клинический образец 976	9.0×10^4	3×LoD
	Клинический образец Chn81	9.0×10^4	3×LoD

[a] Изолят использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы. Для ATCC VR-9310 предел обнаружения 1 $ЦПД_{50}$/мл был определен как эквивалент $2,8\times10^5$ копий/мл, а для ATCC VR-930 предел обнаружения 100 $ЦПД_{50}$/мл был определен как эквивалент $3,0\times10^4$ копий/мл.
[b] Такой же штамм, как и ATCC VR-930 (который был обнаружен при 1× LoD), но был получен из другого источника.

Таблица 35. Результаты инклюзивности панели FilmArray по астровирусу

Организм	Тип	Место/источник/ ID изолята	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Human Астровирус	1	Китай, клинический образец	3.9×10^7	10×LoD
		Китай, клинический образец	3.9×10^7	3×LoD
	2	США, клинический образец	3.9×10^7	3×LoD
	3	Университет Барселоны, Испания	3.9×10^7	3×LoD
	4	NCPV #1002072v	3.9×10^7	3×LoD
	5	США, клинический образец	3.9×10^7	3×LoD
		США, клинический образец	3.9×10^7	3×LoD
	6	Университет Барселоны, Испания	3.9×10^7	3×LoD
	7	Университет Барселоны, Испания	3.9×10^7	3×LoD
	8	NCPV #1003071v[a]	~1.3×10^7	1×LoD

[a] Изолят использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы (предел обнаружения 50 БОЕ/мл был определен как эквивалент $1,3\times10^7$ копий/мл).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 36. Результаты инклюзивности панели FilmArray по норовирусу GI/GII

Норовирус геногруппа/генотип		ID изолята (клинические образцы)	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Норовирус GI	3	Noro1_036[a]	1.0×10^4	1×LoD
	2	Noro1_002	6.0×10^3	0.6×LoD
	3	Noro1_003	6.0×10^3	0.6×LoD
		Noro1_012	6.0×10^3	0.6×LoD
		Noro1_030	6.0×10^3	0.6×LoD
	4	Noro1_031	6.0×10^3	0.6×LoD
	6	Noro1_021	1.0×10^5	10×LoD
	7	Noro1_009	2.0×10^5	20×LoD[c]
		Noro1_029	6.0×10^3	0.6×LoD
		Noro1_034	6.0×10^3	0.6×LoD
	8	Noro G1.8[b]	6.0×10^4	6×LoD
Норовирус GII	Unknown	Noro2_013[a]	1.0×10^{4a}	1×LoD
	2	NoroII.2[b]	6.0×10^3	0.6×LoD
	3	China-5	6.0×10^3	0.6×LoD
		SGB_038	6.0×10^3	0.6×LoD
	4	GI-PILOT-SPDRL-077	2.0×10^5	20×LoD[c]
		Noro2_004	2.0×10^5	20×LoD[c]
		Noro2_032	2.0×10^5	20×LoD[c]
		PCMC_025 (Сидней)	6.0×10^3	0.6×LoD
		PCMC_031 (Сидней)	6.0×10^3	0.6×LoD
	6	NYH-A	6.0×10^3	0.6×LoD
	7	NoroII.7[b]	6.0×10^3	0.6×LoD
	8	NoroII.8[b]	6.0×10^3	0.6×LoD
	12	NoroII.12[b]	6.0×10^3	0.6×LoD
	16	NoroII.16[b]	6.0×10^3	0.6×LoD
	20	NoroII.20c[b]	2.0×10^5	20×LoD[c]
		NoroII.20[b]	6.0×10^3	0.6×LoD

[a] Изолят использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы.
[b] Изолят получен как экстракт РНК из клинического образца. Генотип предоставлен лабораторией-источником.
[c] Норовирусы генетически разнообразны. Анализ *In silico* прогнозирует, что большинство штаммов всех генотипов будет обнаружено, тем не менее, некоторые вариативные штаммы могут быть обнаружены при сниженной чувствительности или не могут быть обнаружены из-за недостаточной амплификации или исключения в результате анализа плавления.

Таблица 37. Результаты инклюзивности панели FilmArray по ротавирусу A

Организм	Обозначение штамма (серотип)	ID изолята	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Ротавирус A	ST3 (G4P6)	NCPV 0904053v[a]	3.9×10^3	1×LoD
	RV4 (G1P8)	NCPV 0904052v	1.2×10^4	3×LoD
	69M (G8P5)	NCPV 0904055v	1.2×10^4	3×LoD
	P (G3P1A[8])	NCPV 0904056v	1.2×10^4	3×LoD
	Wa (G1P1A[8])	ATCC VR-2018	1.2×10^4	3×LoD
	DS-1 (G2P1B[4])	ATCC VR-2550	1.2×10^4	3×LoD

[a] Изолят использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы (предел обнаружения 1.0×10^5 БОЕ/мл был определен как эквивалент $3{,}9 \times 10^3$ копий/мл).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Примечание: The Ротавирус A assay will also detect reassortant viruses used in vaccine production.

Таблица 38. Результаты инклюзивности панели FilmArray по саповирусу

Организм	Геногруппа	ID изолята (клинические образцы)	Концентрация обнаружения (копий/мл)	Кратные пределы для обнаружения
Саповирус	GI	AB_SaV_14[a]	5.0×10^6	1×LoD
	не известно	China_56	1.5×10^7	3×LoD
	не известно	AB_SaV_03	1.5×10^7	3×LoD
	не известно	PCMC_54	1.5×10^7	3×LoD
	не известно	SPDRL-006	1.5×10^7	3×LoD
	не известно	SPDRL-099	1.5×10^7	3×LoD
	не известно	SGB-MP-11	1.5×10^7	3×LoD
	GI	Sapo_03[b]	1.5×10^7	3×LoD
	GII	Sapo_06[b]	1.5×10^7	3×LoD
	GIV	Sapo_09[b]	1.5×10^7	3×LoD
	GV	Sapo_02[b]	1.5×10^7	3×LoD

[a] Клинический образец использовался, чтобы определить предел обнаружения для этой пробы.
[b] Изолят получен как экстракт РНК из клинического образца, информация о геногруппе предоставлена лабораторией-источником..

Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и эксклюзивность)

Возможность перекрестной реакции между пробами, содержащимися в ГЭ панели FilmArray, оценивалась путем анализа высокой концентрации определяемых организмов. Тестировались как организмы/вирусы, включенные в пробу (идентифицируемые пробами ГЭ панели), так и не входящие в нее (не идентифицируемые пробами ГЭ панели).

Всего тестировалось 28 организмов, чтобы подтвердить, что они вступают в реакцию только с соответствующими пробами панели. Все 28 организмов, включенные в панель, обнаружили только ожидаемые положительные результаты; о ложноположительных результатах не сообщалось.

Для тестирования на специфичность всего было отобрано 174 организма, не входящих в состав панели, исходя из комбинации различных факторов, включая:
(1) родство со специфическими видами, обнаруживаемыми ГЭ панелью (ближайшие соседи), (2) клиническая значимость, (3) правдоподобие присутствия в образцах стула и (4) генетическое сходство с праймерами пробы ГЭ панели, как было установлено в результате анализа *in silico* в ходе разработки панели. Если интересующий организм нельзя было получить для тестирования, проводился отдельный специфический для данного организма анализ *in silico* всей геномной последовательности, направленной на все праймеры ГЭ панели, чтобы составить прогноз по реактивности. Некоторые организмы, отсутствующие в панели, были отобраны и протестированы для оценки специфичности отдельных проб, в то время как многие другие были протестированы, потому что они являются симбиотическими или патогенными организмами, которые при условии присутствия в большом количестве можно выявить в стуле. Все организмы были протестированы в высокой концентрации (обычно $\geq 1{,}0 \times 10^8$ КОЕ/мл для бактерий и грибов, $\geq 1{,}0 \times 10^4$ клеток/мл для простейших/паразитов и $\geq 1{,}0 \times 10^5$ единиц/мл для вирусов).

В таблице 39 приведены пробы ГЭ панели и соответствующие организмы, для которых была определена перекрестная реактивность (наблюдалась во время тестирования или была спрогнозирована анализом *in silico*). За исключением обнаружения *Vibrio fluvialis* и *Vibrio mimicus* пробой *Vibrio* перекрестная реактивность наблюдалась только в тех случаях, когда было известно или подозревалось, что перекрестно реагирующие организмы присутствуют в образце в большом количестве.

Таблица 40 содержит полный перечень бактерий, грибов, простейших/паразитов и вирусов, входящих в состав панели, которые были протестированы и дали ожидаемый результат теста ГЭ панели FilmArray (отрицательный результат для всех проб, без перекрестной реактивности) или для которых анализ *in silico* не прогнозировал перекрестной реактивности.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 39. Наблюдаемая или прогнозируемая перекрестная реактивность с организмами, не входящими в состав панели

Результат теста ГЭ панели FilmArray	Перекрестно реагирующие организмы
Entamoeba histolytica	*Entamoeba dispar*
Giardia lamblia	*Bifidobacterium spp.*[a] *Ruminococcus spp.*[a]
Энтеротоксигенные *E.coli* (ETEC) *lt/st* [проба ETEC 2]	*Citrobacter koseri* *Citrobacter sedlakii* *Hafnia alvei*[a] *Cedeceae davisiae*[a]
Salmonella [b]	*E. coli* с вариантным типом III секреторного протеина[b]
Vibrio (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/ V. cholerae*)	*Vibrio alginolyticus Vibrio fluvialis*[c] *Vibrio mimicus*[c] *Grimontia (*ранее *Vibrio) hollisae*
Yersinia enterocolitica	*Yersinia frederiksenii*[a,d] *Yersinia kristensenii*[d]

[a] Перекрестная реактивность не наблюдалась, если тестирование проводилось при высокой концентрации ($1,5\times10^9$ клеток/мл). Тем не менее, перекрестная реактивность подозревалась или подтверждалась в клинических образцах и/или возможность перекрестной реактивности подкреплялась прогнозом в результате анализа *in silico*.

[b] Перекрестная реактивность, влекущая за собой ложноположительный результат на *Salmonella*, не наблюдалась в ходе аналитического или клинического тестирования. Однако обнаруживались неспецифические продукты амплификации со значениями Tm, близкими к соответствующему диапазону Tm пробы, и имеется вероятность ложноположительных результатов теста на *Salmonella*.

[c] Обнаружено при концентрации, близкой к пределу обнаружения пробы *Vibrio*.

[d] *Y. kristensenii* и *Y. fredericksenii* с трудом отличаются от *Y. entercolitica* при помощи стандартных лабораторных методов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 40. Отсутствие перекрестной реактивности спробами ГЭ панели FilmArray (наблюдаемой или прогнозируемой в результате анализа *in silico*)

БАКТЕРИИ				
Протестир				
Abiotrophia defectivia	*Campylobacter mucosalis*	*Desulfovibrio piger*	*Klebsiella oxytoca*	*Ruminococcus flavefaciens*[a]
Acinetobacter baumannii	*Campylobacter rectus*	диффузно сращенные *E.coli*	*Klebsiella pneumoniae*	*Ruminococcus obeum*[a]
Acinetobacter lwoffii	*Campylobacter showae*	*Escherichia blattae*	*Lactobacillus acidophilus*	*Selenomonas ruminantium*
Aeromonas hydrophila	*Campylobacter sputorum*	*Escherichia fergusonii*	*Lactobacillus reuteri*	*Serratia liquefaciens*
Alcaligenes faecalis	*Campylobacter ureolyticus*	*Escherichia hermannii*	*Lactococcus lactis*	*Serratia marcescens*
Anaerococcus tetradius	*Cedecea davisae*[b]	*Escherichia vulneris*	*Leminorella grimontii*	*Shewanella algae*
Arcobacter butzleri	*Chlamydia trachomatis*	*Edwardsiella tarda*	*Listeria monocytogenes*	*Staphylococcus aureus*
Arcobacter cryaerophilus	*Citrobacter amalonaticus*	*Egglerthella lenta*	*Megamonas hypermegale*	*Staphylococcus epidermidis*
Bacillus cereus	*Citrobacter freundii*	*Enterobacter aerogenes*	*Megasphaeara elsdenii*	*Stenotrophomonas maltophilia*
Bacteroides fragilis	*Clostridium acetobutylicum*	*Enterobacter cloacae*	*Methanobrevibacter smithii*	*Streptococcus agalactiae*
Bacteroides thetaiotaomicron	*Clostridium botulinum*	*Enterococcus faecalis*	*Morganella morganii*	*Streptococcus intermedius*
Bacteroides vulgatus	*Clostridium difficile* non-toxigenic[c]	*Enterococcus faecium*	*Peptoniphilus asaccharolyticus*	*Streptococcus pyogenes*
Bifidobacterium adolescentis[a]	*Clostridium histolyticum*	*Eubacterium cylindroides*	*Peptostreptococcus anaerobius*	*Streptococcus salivarius*
Bifidobacterium bifidum[a]	*Clostridium methylpentosum*	*Eubacterium rectale*	*Photobacterium damselae*	*Streptococcus suis*
Bifidobacterium longum[a]	*Clostridium novyi*	*Faecalibacterium prausnitzii*	*Porphyromonas asaccharolytica*	*Trabulsiella guamensis*
Campylobacter concisus	*Clostridium perfringens*	*Fusobacterium varium*	*Prevotella melaninogenica*	*Veillonella parvula*
Campylobacter curvus	*Clostridium ramosum*	*Gardnerella vaginalis*	*Proteus mirabilis*	*Yersinia bercovieri*
Campylobacter fetus	*Clostridium septicum*	*Gemella morbillorum*	*Proteus penneri*	*Yersinia frederiksenii*[d]
Campylobacter gracilis	*Clostridium sordellii*	*Haemophilus influenzae*	*Proteus vulgaris*	*Yersinia intermedia*
Campylobacter helveticus	*Clostridium tetani*	*Hafnia alvei*[b]	*Provedencia alcalifaciens*	*Yersinia mollaretii*
Campylobacter hominis	*Collinsella aerofaciens*	*Helicobacter fennelliae*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Yersinia pseudotuberculosis*
Campylobacter hyointestinalis	*Corynebacterium genitalium*	*Helicobacter pylori*	*Ruminococcus bromii*[a]	*Yersinia rohdei*
Campylobacter lari				

ПРОСТЕЙШИЕ/ПАРАЗИТЫ				**ГРИБ**
Протестировано		**Только анализ *In silico***		**Протестировано**
Babesia microti	*Entamoeba moshkovskii*	*Ancylostoma duodenale*	*Entamoeba hartmanni*	*Aspergillus fumigatus*
Blastocystis hominis	*Giardia muris*	*Ascaris lumbricoides*	*Entamoeba polecki*	*Candida albicans*
Conidiobolus lachnodes	*Pentatrichomonas hominis*	*Balantidium coli*	*Enterobius vermicularis*	*Candida catenulate*
Conidiobolus lobatus	*Schistosoma mansoni*	*Chilomastix mesnili*	*Enteromonas hominis*	*Penicillium marneffei*
Encephalitozoon hellem	*Toxoplasma gondii*	*Dientamoeba fragilis*	*Isospora belli*	*Saccharomyces boulardi*
Encephalitozoon intestinalis	*Trichomonas tenax*	*Endolimax nana*	*Necator americanus*	*Saccharomyces cerevisiae*
Entamoeba gingivalis		*Entamoeba coli*		

ВИРУСЫ				
Протестировано				**Только анализ *In silico***
Аденовирус A:31	Аденовирус E:4a	Коронавирус 229E	Энтеровирус 68	Аденовирус G52
Аденовирус B:34	Астровирус вариант VA1	Коксаки-вирус B3	Гепатит A	Норовирус GIV
Аденовирус C:2	Астровирус вариант MLB	Цитомегаловирус (CMV)	Простой герпес тип 2	Ротавирус B
Аденовирус D:37	Бокавирус тип 1	Эховирус 6	Риновирус 1A	Ротавирус C

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

[a] Несмотря на то, что в рамках данного исследования не наблюдалась перекрестная реактивность пробы *Giardia lamblia* с одним или несколькими видами *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*, она обнаруживалась в ходе клинической оценки. Виды *Bifidobacterium* и *Ruminococcus* перечислены как потенциально перекрестно реагирующие организмы в таблице 39.
[b] Несмотря на то, что в рамках данного исследования не наблюдалась перекрестная реактивность пробы ETEC 2 с *Hafnia alvei* и *Cedeceae davisiae*, она обнаруживалась в ходе клинической оценки или прогнозировалась в результате анализа *in silico*. *Halfnia alvei* и *Cedeceae davisiae* также перечислены как потенциально перекрестно реагирующие организмы в таблице 39.
[c] Два изолята этого вида тестировались на аналитическую специфичность.
[d] Несмотря на то, что в рамках данного исследования не наблюдалась перекрестная реактивность проб *Yersinia fredricksenii* и *Yersinia entercolitica*, анализ *in silico* указывает на то, что таковая возможна при высоких концентрациях. *Y. fredricksenii* is также перечислен как потенциально перекрестно реагирующий организм в таблице 39.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Перекрестное загрязнение и эффект памяти от предыдущих проб

Вероятность переноса остатков предыдущей пробы из образца в образец оценивалась путем тестирования образцов, содержащих высокую концентрацию, или организмов (10^7 - 10^9 организмов/мл) попеременного с образцами, не содержащими какие-либо организмы. Никаких ложноположительных результатов во время тестирования пяти наборов в большой степени положительных образцов попеременно с отрицательными образцами не наблюдалось; это наглядно демонстрирует, что дизайн системы и рекомендованное обращение с образцами и порядок проведения тестирования являются эффективными в плане недопущения ложноположительных результатов вследствие переноса организмов из предыдущих проб или перекрестного загрязнения между образцами.

Воспроизводимость

Было проведено многоцентровое исследование воспроизводимости, чтобы определить воспроизводимость между лабораториями и общую воспроизводимость ГЭ панели FilmArray. Тестирование на воспроизводимость проходило на трех испытательных площадках с использованием панели искусственных образцов стула, каждый из которых был обогащен различными комбинациями из четырех различных определяемых организмов ГЭ панели. Каждый определяемый организм оценивался в трех различных концентрациях («Отрицательно», «Низко положительно» и «Умеренно положительно»).

Исследование включало ряд потенциальных вариаций, представленных 13 разными операторами, 4 различными партиями пакетов и 16 различными инструментами FilmArray. Образцы до проведения тестирования хранились в охлажденном (4˚C) или замороженном виде (≤-70˚C). Замороженные образцы тестировались в течение пяти дней на трех испытательных площадках по 90 измерительным точкам на каждый образец, а охлажденные образцы тестировались в течение 4 дней на трех испытательных площадках по 108 измерительным точкам на каждый образец. Заключение о результатах (процентное (%) соответствие ожидаемым результатам) по каждому определяемому организму (по площадкам и в целом) представлено в таблице 41. Воспроизводимость Tm для каждой положительной пробы представлена в таблице 42.

ГЭ панель FilmArray сообщает крайне точные и воспроизводимые результаты тестов для всех определяемых организмов (15,891/15,912 = 99.87% соответствия в целом 95% доверительного интервала 99,81% - 99,92%) пристандартном отклонении Tm на 0,5ºC или менее.

Таблица 41. Воспроизводимость результатов тестов ГЭ панели FilmArray

Протестированные организмы	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	% соответствия ожидаемому результату[a]			
			Площадка	Площадка B	Площадка C	**Все площадки** (95% доверительного интервала)
Campylobacter jejuni ATCC BAA-1234	**Умеренно положительно** 3xLoD 1,2x10^5 клеток/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 4x10^4 клеток/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Протестированные организмы	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	% соответствия ожидаемому результату[a]			
			Площадка	Площадка B	Площадка C	**Все площадки** (95% доверительного интервала)
Clostridium difficile[b] ATCC 9689	**Умеренно положительно** 3xLoD 1,2x10^6 клеток/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 4x10^5 клеток/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	нет	не обнаружено	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96.6 - 100%)
***Escherichia coli* (EPEC)** E2348/69 (STEC центр)	**Умеренно положительно** 3xLoD 3x10^3 КОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 1x10^3 КОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192[c] 100%	192/192[c] 100%	192/192[c] 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)
Salmonella enterica[b] SarC1 (SGSC)	**Умеренно положительно** 3xLoD 1.5x10^4 КОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 5x10^3 КОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	None	не обнаружено	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96.6 - 100%)
***Escherichia coli* (STEC) O157** ATCC 43895	**Умеренно положительно** 3xLoD 3x10^4 КОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 1x10^4 КОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	N/A	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)
Shigella sonnei ATCC 29930	**Умеренно положительно** 3xLoD 3x10^2 КОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 1x10^2 КОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
BioFire Diagnostics, LLC

Протестированные организмы	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	% соответствия ожидаемому результату[a]			
			Площадка	Площадка B	Площадка C	**Все площадки** (95% доверительного интервала)
Vibrio parahaemolyticus [b] ATCC 17802	**Умеренно положительно** 3xLoD $2{,}4x10^5$ клеток/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD $8x10^4$ клеток/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	нет	не обнаружено	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96.6 - 100%)
Cryptosporidium parvum компания «Уотерборн» P102C	**Умеренно положительно** 3xLoD $1{,}5x10^4$ ооцист/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD $5x10^3$ ооцист/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)
Giardia intestinalis [b] (син. *Giardia lamblia*) ATCC 30957	**Умеренно положительно** 3x LoD 150 клеток/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 50 клеток/мл	обнаружено	30/36 83.3%	30/36 83.3%	31/36 86.1%	91/108 84.3% (77.0 - 91.0%)
	нет	не обнаружено	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96.6 - 100%)
Аденовирус F41 ATTC VR-930	**Умеренно положительно** 3x LoD 300 $ЦПД_{50}$/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 100 $ЦПД_{50}$/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)
Астровирус (тип 8) NCPV 1003071v	**Умеренно положительно** 3xLoD 150 БОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD 50 БОЕ/мл	обнаружено	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Протестированные организмы	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	% соответствия ожидаемому результату[a]			
			Площадка	Площадка B	Площадка C	Все площадки (95% доверительного интервала)
Норовирус GI Клинический образец	**Умеренно положительно** 3xLoD $3x10^4$ копий/мл	обнаружено	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9% (96.0 - 100%)
	Низко положительно 1xLoD $1x10^4$ копий/мл	обнаружено	28/30 93.3%	29/30 96.7%	30/30 100%	87/90 96.7% (96.0 - 100%)
	нет	не обнаружено	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99.4 - 100%)

[a] Ожидаемые результаты «Не обнаружено» были получены во всех образцах, которые не обогащались соответствующим определяемым организмом (100% соответствие ожидаемым результатам).
[b] Воспроизводимое, но субоптимальное (<95%) обнаружение наблюдалось при одной или обеих концентрациях в замороженных искусственных образцах. Представленные данные получены от образцов, которые хранились при температуре ~4°C до четырех суток до момента тестирования.
[c] Включает результаты «N/A» («Не применимо») для 60 образцов (180 для всех площадок), обогащенных STEC O157. Если STEC обнаружены, «N/A» отражается в качестве результата теста для EPEC, вне зависимости от статуса пробы EPEC.

Таблица 42. Воспроизводимость Tm для положительных проб ГЭ панели FilmArray

Организм	Проба		Стадия тестирования	Испытательная площадка	Воспроизводимость Tm				
					Среднее	Коэф. Стью-дента	Мин.	Макс.	(Макс. – мин.)
Бактерии и (включая вызывающие диарею *E. coli*)									
Campylobacter jejuni ATCC BAA-1234	Campy 1		умеренно положительно 3xLoD $1,2x10^5$ клеток/мл	Площадка A	78.38	± 0.27	77.86	79.01	1.15
				Площадка B	78.28	± 0.21	77.87	78.59	0.72
				Площадка C	78.04	± 0.29	77.60	78.59	0.99
				Все площадки	**78.23**	**± 0.30**	**77.60**	**79.01**	**1.41**
			низко положительно 1xLoD $4x10^4$ клеток/мл	Площадка A	78.60	± 0.33	77.73	79.47	1.74
				Площадка B	78.65	± 0.19	78.28	79.01	0.73
				Площадка C	78.21	± 0.26	77.73	78.72	0.99
				Все площадки	**78.48**	**± 0.33**	**77.73**	**79.47**	**1.74**
Clostridium difficile ATCC 9689	Cdiff[a]	Tm 1	умеренно положительно 3xLoD $1,2x10^6$ клеток/мл	Площадка A	76.01	± 0.34	75.30	76.99	1.69
				Площадка B	75.79	± 0.40	74.71	76.59	1.88
				Площадка C	75.60	± 0.34	75.02	77.09	2.07
				Все площадки	**75.80**	**± 0.39**	**74.71**	**77.09**	**2.38**
			низко положительно 1xLoD $4x10^5$ клеток/мл	Площадка A	76.18	± 0.43	75.45	77.15	1.70
				Площадка B	75.94	± 0.43	75.09	76.74	1.65
				Площадка C	75.73	± 0.28	75.29	76.45	1.16
				Все площадки	**75.95**	**± 0.43**	**75.09**	**77.15**	**2.06**
		Tm 2	умеренно положительно 3xLoD $1,2x10^6$ клеток/мл	Площадка C	78.84	± 0.26	78.44	79.56	1.12
				Площадка B	78.61	± 0.30	77.86	79.17	1.31
				Площадка C	78.40	± 0.22	78.01	79.02	1.01
				Все площадки	**78.62**	**± 0.32**	**77.86**	**79.56**	**1.70**
			низко положительно 1xLoD $4x10^5$ клеток/мл	Площадка A	78.94	± 0.31	78.45	79.61	1.16
				Площадка B	78.67	± 0.30	78.02	79.17	1.15
				Площадка C	78.48	± 0.24	78.02	79.02	1.00
				Все площадки	**78.70**	**± 0.34**	**78.02**	**79.61**	**1.59**
***Escherichia coli* (EPEC)** E2348/69 (STEC центр)	Ec eae		умеренно положительно 3xLoD $3x10^3$ КОЕ/мл	Площадка A	80.53	± 0.24	80.16	81.04	0.88
				Площадка B	80.39	± 0.20	79.86	80.74	0.88
				Площадка C	80.38	± 0.17	80.01	80.61	0.60
				Все площадки	**80.43**	**± 0.22**	**79.86**	**81.04**	**1.18**
				Площадка A	80.59	± 0.24	80.15	81.18	1.03

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
BioFire Diagnostics, LLC

Организм	Проба	Стадия тестирования	Испыта-тельная площадка	Воспроизводимость Tm				
				Среднее	Коэф. Стью-дента	Мин.	Макс.	(Макс. – мин.)
		низко положительно 1xLoD $1x10^3$ КОЕ/мл	Площадка B	80.46	± 0.20	79.87	80.73	0.86
			Площадка C	80.42	± 0.14	80.15	80.72	0.57
			Все площадки	**80.49**	**± 0.21**	**79.87**	**81.18**	**1.31**
Salmonella enterica SarC1 (SGSC)	Salm	умеренно положительно 3xLoD $1,5x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	82.17	± 0.20	81.86	82.59	0.73
			Площадка B	81.88	± 0.26	81.30	82.32	1.02
			Площадка C	81.78	± 0.25	81.44	82.17	0.73
			Все площадки	**81.95**	**± 0.29**	**81.30**	**82.59**	**1.29**
		низко положительно 1xLoD $5x10^3$ КОЕ/мл	Площадка A	82.21	± 0.27	81.74	82.77	1.03
			Площадка B	81.96	± 0.26	81.31	82.39	1.08
			Площадка C	81.83	± 0.25	81.45	82.31	0.86
			Все площадки	**82.00**	**± 0.30**	**81.31**	**82.77**	**1.46**
***Escherichia coli* (STEC) O157** ATCC 43895	O157	умеренно положительно 3xLoD $3x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	83.23	± 0.22	82.58	83.77	1.19
			Площадка B	83.20	± 0.19	82.85	83.60	0.75
			Площадка C	82.96	± 0.29	82.59	83.44	0.85
			Все площадки	**83.13**	**± 0.26**	**82.58**	**83.77**	**1.19**
		низко положительно 1xLoD $1x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	83.26	± 0.24	82.80	83.88	1.08
			Площадка B	83.20	± 0.20	82.73	83.59	0.86
			Площадка C	83.01	± 0.29	82.46	83.60	1.14
			Все площадки	**83.16**	**± 0.26**	**82.46**	**83.88**	**1.42**
	STEC 1	умеренно положительно 3xLoD $3x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	82.85	± 0.25	82.16	83.48	1.32
			Площадка B	82.80	± 0.19	82.28	83.17	0.89
			Площадка C	82.52	± 0.28	82.16	83.02	0.86
			Все площадки	**82.72**	**± 0.28**	**82.16**	**83.48**	**1.32**
		низко положительно 1xLoD $1x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	82.89	± 0.24	82.44	83.31	0.87
			Площадка B	82.78	± 0.18	82.44	83.17	0.73
			Площадка C	82.55	± 0.28	82.03	83.17	1.14
			Все площадки	**82.74**	**± 0.27**	**82.03**	**83.31**	**1.28**
	STEC 2	умеренно положительно 3xLoD $3x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	84.99	± 0.22	84.44	85.49	1.05
			Площадка B	84.90	± 0.19	84.43	85.31	0.88
			Площадка C	84.68	± 0.30	84.30	85.16	0.86
			Все площадки	**84.86**	**± 0.27**	**84.30**	**85.49**	**1.19**
		низко положительно 1xLoD $1x10^4$ КОЕ/мл	Площадка A	84.98	± 0.22	84.58	85.45	0.87
			Площадка B	84.92	± 0.19	84.45	85.30	0.85
			Площадка C	84.72	± 0.28	84.31	85.32	1.01
			Все площадки	**84.88**	**± 0.26**	**84.31**	**85.45**	**1.14**
Shigella sonnei ATCC 29930	Shig	умеренно положительно 3xLoD $3x10^2$ КОЕ/мл	Площадка A	86.58	± 0.25	86.01	87.05	1.04
			Площадка B	86.38	± 0.19	85.87	86.61	0.74
			Площадка C	86.44	± 0.17	86.16	86.75	0.59
			Все площадки	**86.47**	**± 0.22**	**85.87**	**87.05**	**1.18**
		низко положительно 1xLoD $1x10^2$ КОЕ/мл	Площадка A	86.57	± 0.22	86.29	87.18	0.89
			Площадка B	86.52	± 0.24	86.02	87.01	0.99
			Площадка C	86.26	± 0.24	85.87	86.73	0.86
			Все площадки	**86.45**	**± 0.27**	**85.87**	**87.18**	**1.31**
Vibrio parahaemolyticus ATCC 17802	Vibrio	умеренно положительно 3xLoD $2,4x10^5$ клеток/мл	Площадка A	81.96	± 0.23	81.59	82.42	0.83
			Площадка B	81.69	± 0.24	81.02	82.03	1.01
			Площадка C	81.57	± 0.27	81.17	82.16	0.99
			Все площадки	**81.74**	**± 0.30**	**81.02**	**82.42**	**1.40**
		низко положительно 1xLoD $8x10^4$ клеток/мл	Площадка A	82.03	± 0.17	81.73	82.42	0.69
			Площадка B	81.74	± 0.23	81.29	82.17	0.88
			Площадка C	81.60	± 0.22	81.30	82.02	0.72
			Все площадки	**81.79**	**± 0.28**	**81.29**	**82.42**	**1.13**
Protozoa								
Cryptosporidium parvum компания «Уотерборн» P102C	Crypt 1	умеренно положительно 3xLoD $1,5x10^4$ ооцист/мл	Площадка A	78.99	± 0.23	78.58	79.46	0.88
			Площадка B	78.95	± 0.24	78.29	79.58	1.29
			Площадка C	78.83	± 0.15	78.57	79.16	0.59
			Все площадки	**78.92**	**± 0.22**	**78.29**	**79.58**	**1.29**
		низко положительно 1xLoD $5x10^3$ ооцист/мл	Площадка A	79.00	± 0.26	78.59	79.61	1.02
			Площадка B	78.94	± 0.21	78.29	79.31	1.02
			Площадка C	78.88	± 0.18	78.43	79.17	0.74
			Все площадки	**78.95**	**± 0.23**	**78.29**	**79.61**	**1.32**
	Crypt 2		Площадка A	71.75	± 0.28	71.29	72.31	1.02

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

BioFire Diagnostics, LLC

Организм	Проба	Стадия тестирования	Испыта-тельная площадка	Воспроизводимость Tm				
				Среднее	Коэф. Стью-дента	Мин.	Макс.	(Макс. – мин.)
		умеренно положительно 3xLoD 1,5x104 ооцист/мл	Площадка B	71.74	± 0.20	71.15	72.15	1.00
			Площадка C	71.50	± 0.20	71.28	72.15	0.87
			Все площадки	**71.67**	**± 0.26**	**71.15**	**72.31**	**1.16**
		низко положительно 1xLoD $5x10^3$ ооцист/мл	Площадка A	71.81	± 0.35	71.29	72.43	1.14
			Площадка B	71.81	± 0.16	71.43	72.16	0.73
			Площадка C	71.59	± 0.21	71.28	72.14	0.86
			Все площадки	**71.74**	**± 0.27**	**71.28**	**72.43**	**1.15**
Giardia intestinalis (син. *G. lamblia*) ATCC 30957	Glam	умеренно положительно 3xLoD 150 клеток/мл	Площадка A	91.52	± 0.24	91.04	92.08	1.04
			Площадка B	91.19	± 0.25	90.47	91.59	1.12
			Площадка C	91.12	± 0.29	90.62	91.74	1.12
			Все площадки	**91.28**	**± 0.31**	**90.47**	**92.08**	**1.61**
		низко положительно 1xLoD 50 клеток/мл	Площадка A	91.57	± 0.21	91.17	91.91	0.74
			Площадка B	91.24	± 0.22	90.75	91.62	0.87
			Площадка C	91.10	± 0.30	90.60	91.61	1.01
			Все площадки	**91.30**	**± 0.31**	**90.60**	**91.91**	**1.31**
Viruses								
Аденовирус F41 ATTC VR-930	AdenoF	умеренно положительно 3xLoD 300 $ЦПД_{50}$/мл	Площадка A	86.71	± 0.23	86.01	87.35	1.34
			Площадка B	86.61	± 0.18	86.28	87.03	0.75
			Площадка C	86.36	± 0.31	85.87	86.87	1.00
			Все площадки	**86.56**	**± 0.28**	**85.87**	**87.35**	**1.48**
		низко положительно 1xLoD 100 $ЦПД_{50}$/мл	Площадка A	86.85	± 0.27	86.37	87.48	1.11
			Площадка B	86.70	± 0.20	86.30	87.16	0.86
			Площадка C	86.47	± 0.29	86.02	87.03	1.01
			Все площадки	**86.67**	**± 0.30**	**86.02**	**87.48**	**1.46**
Астровирус (тип 8) NCPV 1003071v	Astro	умеренно положительно 3xLoD 150 БОЕ/мл	Площадка A	85.62	± 0.25	85.17	86.06	0.89
			Площадка B	85.48	± 0.18	85.01	85.88	0.87
			Площадка C	85.51	± 0.21	85.02	85.90	0.88
			Все площадки	**85.54**	**± 0.22**	**85.01**	**86.06**	**1.05**
		низко положительно 1xLoD 50 БОЕ/мл	Площадка A	85.67	± 0.26	85.17	86.19	1.02
			Площадка B	85.54	± 0.22	85.01	86.01	1.00
			Площадка C	85.55	± 0.16	85.29	85.89	0.60
			Все площадки	**85.59**	**± 0.22**	**85.01**	**86.19**	**1.18**
Норовирус GI Клинический образец	Noro 1	умеренно положительно 3xLoD $3x10^4$ копий/мл	Площадка A	83.69	± 0.23	83.14	84.07	0.93
			Площадка B	83.46	± 0.20	82.92	83.76	0.84
			Площадка C	83.43	± 0.20	83.02	83.87	0.85
			Все площадки	**83.52**	**± 0.24**	**82.92**	**84.07**	**1.15**
		низко положительно 1xLoD $1x10^4$ копий/мл	Площадка A	83.62	± 0.24	83.22	84.15	0.93
			Площадка B	83.59	± 0.21	83.18	83.98	0.80
			Площадка C	83.30	± 0.24	82.93	83.79	0.86
			Все площадки	**83.50**	**± 0.27**	**82.93**	**84.15**	**1.22**

[a] Наблюдался характерный профиль двойного плавления, когда оба гена токсина *C. difficile* (*tcdA* и *tcdB*) присутствовали в образце, а также сообщалось о двух различных значениях Tm (Tm1 и Tm2).

Интерференция

Субстанции, которые могут присутствовать в образцах стула (зафиксированных в транспортной среде Кэри-Блейр) или были введены во время обработки образца, оценивались с точки зрения своей возможности влиять на эффективность проб. Потенциально интерферирующая субстанция добавлялась в искусственный образец стула, содержащий организмы, представленные в ГЭ панели was. Каждый искусственный образец содержал смесь четырех различных организмов, каждая из которых обладала приблизительно трехкратно увеличенным порогом обнаружения (LoD). Необогащенные образцы (тестируемое вещество отсутствует) послужили позитивным контролем (интерференция отсутствует) для сравнения. Обогащенные образцы (содержащие тестируемое вещество) проверялись на выполнение контроля и точность результатов теста для каждого образца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
BioFire Diagnostics, LLC

Воспроизводимые ошибки контроля или неожиданные результаты теста (ложноположительные или ложноотрицательные) рассматривались как признаки интерференции.
Из всех эндогенных и экзогенных веществ, которые были протестированы (таблица 43), только производный бычий муцин дал неожиданные результаты (EPEC обнаруживался в образцах, которые не были обогащены EPEC). Исследование выявило бактериальную нуклеиновую кислоту в производном бычьем муцине, который использовался как тестируемое вещество, и было определено, что неожиданные результаты были получены в связи с загрязнением EPEC в муцине промышленного производства.

Таблица 43. Протестированные эндогенные и экзогенные вещества – интерференция отсутствует

Эндогенные вещества	Экзогенные вещества	
Цельная кровь человека	Бацитрацин	Глицерин
Триглицериды	Доксициклин	Гидрокортизон
Холестерол	Нистатин	Лоперамида гидрохлорид
Жирные кислоты (пальмитиновая кислота)	Метронидазол	Гидроксид магния
Жирные кислоты (стеариновая кислота)	Напроксен натрий	Минеральное масло
Бычий муцин[a]	Бисакодил	Фенилэфрина гидрохлорид
Желчь человеческая	Висмута субсалицилат	Фосфат натрия
Моча человеческая	Карбонат кальция	Ноноксинол-9
Стул человеческий (переполненная чаша Кэри-Блейр)	Докузат натрия	Отбеливатель
		Этанол

[a] Неожиданные результаты по EPEC были получены в связи с загрязнением муцина нуклеиновыми кислотами EPEC.

При наличии высоких концентраций потенциально конкурирующих организмов (организмы, включенные в панель или отсутствующие в ней; таблица 44) ингибирование или неожиданные результаты теста получены не были.

Таблица 44. Проверенные потенциально конкурирующие организмы – интерференция отсутствует

Организмы панели	Организмы, отсутствующие в панели	
Аденовирус F41	*Aeromonas hydrophila*	Непатогенные *E. coli*
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC)	*Bacteroides vulgatus*	*Helicobacter pylori*
	Bifidobacterium bifidum	*Saccharomyces boulardii*
	Человеческий риновирус 87	

Были протестированы штаммы реассортанта ротавируса A, использованные для производства вакцины против ротавируса A (таблица 45), были получены результаты «Ротавирус A обнаружено». Вакцина против ротавируса A может выделяться со стулом после перорального приема, а также ротавирус A будет обнаружен ГЭ панелью FilmArray, если вакцина присутствует в тестовом образце.

Таблица 45. Протестированные вакцинные штаммы ротавируса A– Ротавирус A обнаружен

Компоненты вакцины против ротавируса A RotaTeq
Реассортант ротавируса WC3:2-5, R574(9) [ATCC VR-2195]
Реассортант ротавируса WI79-4,9 [ATCC VR-2415]

Искусственные образцы стула, подготовленные в различных транспортных средах, включая Кэри-Блейр (см. таблицу 46), оценивались на возможность различных сред влиять на точность результатов тестов ГЭ панели FilmArray. Относительно образцов, собранных по протоколу Кэри-Блейр или других брендов энтеральных транспортных сред (Para-Pak Enteric Plus и среда Para- Pak C&S), интерференция не обнаружена; проведение тестирование в данных средах не установлено. Однако точное обнаружение определяемых организмов ухудшилось (ложноотрицательные результаты) для образцов, подготовленных в средах, содержащих фиксаторы, в частности содержащие формалин.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
BioFire Diagnostics, LLC

Таблица 46. Протестированные транспортные среды

Энтеральные транспортные среды – интерференция отсутствует		
ПРОТОКОЛ™ Кэри-Блейр	Para-Pak Enteric Plus [a]	Para-Pak C&S [a]
Транспортные среды, содержащие фиксатор – интерференция присутствует[a]		
Модифицированный фиксатор (Cu) PVA	Para-Pak 10% фиксатор формалин[b]	Фиксатор Para-Pak SAF[a]
Фиксатор Para-Pak ECOFIX	Фиксатор Para-Pak LV-PVA	Фиксатор Para-Pak Zn-PVA

[a] Проведение тестирования в данных средах не установлено.
[b] Ухудшение обнаружения определяемых организмов (ложноотрицательные результаты) в формалинсодержащей среде.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ FILMARRAY 2.0 И FILMARRAY TORCH

Клинические и неклинические исследования установили, что характеристики производительности ГЭ панели FilmArray, включая предел обнаружения (см. раздел «Предел обнаружения» выше), положительное процентное соответствие и отрицательное процентное соответствие и воспроизводимость равнозначны на системах FilmArray и FilmArray 2.0. Неклинические испытания также продемонстрировали аналогичные характеристики производительности систем FilmArray Torch.

ПРИМЕЧАНИЕ: модули FilmArray Torch – это инструменты FilmArray 2.0, которые были реконфигурированы в систему укладки в штабели для большей пропускной способности на небольших рабочих местах.

Клиническое сравнение

Клинический сравнительный анализ проводился с использованием образцов, полученных ранее во время перспективной клинической оценки ГЭ панели FilmArray и дополненных другими архивированными образцами, собранными во внешних медицинских учреждениях и справочных лабораториях, чтобы увеличить количество образцов, проверяемых на малое распространение определяемых организмов. Искусственные клинические образцы также использовались для определяемых ГЭ организмов, которые крайне редки и для которых не было в наличии никаких клинических образцов (*Entamoeba histolytica,* подвид *Vibrio*, и *V. cholerae*). Всего было отобрано 104 образца, поэтому каждый определяемый организм был представлен в 3-5 экземплярах. Каждый образец был разморожен или искусственно создан и протестирован с использованием систем FilmArray и FilmArray 2.0. Итоговое положительное процентное соответствие (PPA) между системами составило 96,4% при нижней границе двустороннего 95% доверительного интервала (95% CI) на уровне 91,0%. Итоговое отрицательное процентное соответствие (NPA) составило 99,4% при нижней границе двустороннего 95% ДИ на уровне 98.9%.

Таблица 47. Аналитические результаты клинического сравнительного анализа системы FilmArray

Определяемый организм	FilmArray 2.0 / FilmArray					
	PPA	%	95% CI	NPA	%	95% CI
Бактерии						
Campylobacter	5/5	100%	47.8-100%	96/97	99%	94.4-100%
Clostridium difficlie токсин A/B	5/5	100%	47.8-100%	95/97	97.9%	92.7-99.7%
Plesiomonas shigelloides	3/3	100%	29.2-100%	99/99	100%	96.3-100%
Salmonella	5/5	100%	47.8-100%	97/97	100%	96.3-100%
Vibrio	6/7	85.7%	42.1-99.6%	94/95	98.9%	94.3-100%

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
BioFire Diagnostics, LLC

Определяемый организм	FilmArray 2.0 / FilmArray					
	PPA	%	95% CI	NPA	%	95% CI
Vibrio cholerae	3/3	100%	29.2-100%	98/99	99%	94.5-100%
Yersinia enterocolitica	4/4	100%	39.8-100%	98/98	100%	96.3-100%
Вызывающие диарею *E. coli* / *Shigella*						
Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC)	8/8	100%	63.1-100%	94/94	100%	96.2-100%
Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)	11/12	91.7%	61.5-99.8%	84/84	100%	95.7-100%
Энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC)	5/5	100%	47.8-100%	96/97	99%	94.4-100%
E. coli (STEC), производящие шига-подобный токсин	6/6	100%	54.1-100%	96/96	100%	96.2-100%
Escherichia coli O157	3/3	100%	29.2-100%	3/3	100%	29.2-100%
Shigella/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)	6/6	100%	54.1-100%	96/96	100%	96.2-100%
Паразиты						
Cryptosporidium	6/6	100%	54.1-100%	96/96	100%	96.2-100%
Cyclospora cayetanensis	4/4	100%	39.8-100%	98/98	100%	96.3-100%
Entamoeba histolytica	5/5	100%	47.8-100%	97/97	100%	96.3-100%
Giardia lamblia	6/6	100%	54.1-100%	96/96	100%	96.2-100%
Вирусы						
Аденовирус F 40/41	7/9	77.8%	40-97.2%	90/93	96.8%	90.9-99.3%
Астровирус	5/5	100%	47.8-100%	97/97	100%	96.3-100%
Норовирус GI/GII	4/4	100%	39.8-100%	96/98	98%	92.8-99.8%
Ротавирус A	4/4	100%	39.8-100%	98/98	100%	96.3-100%
Саповирус	5/5	100%	47.8-100%	97/97	100%	96.3-100%
Итоговое соответствие	***116/120***	***96.7%***	***91.7-99.1%***	***2011/2022***	***99.5%***	***99.0-99.7%***

Были рассчитаны характеристики систем для тестирования 104 образцов на каждой платформе. Для FilmArray, всего было запущено 105 тестов, 104 из которых были завершены (99,0%; 104/105). Один тест был прерван пользователем (0,9%). Ошибки контроля отсутствовали. Для FilmArray 2.0 всего было запущено 104 теста, все из которых были завершены (100%; 104/104). Была одна ошибка контроля.

Воспроизводимость

Было проведено многоцентровое исследование воспроизводимости, чтобы определить воспроизводимость между лабораториями и общую воспроизводимость ГЭ панели на базе системы FilmArray 2.0. Тестирование на воспроизводимость проходило на трех испытательных площадках с использованием искусственных образцов стула, каждый из которых был обогащен различными комбинациями из пяти различных определяемых организмов ГЭ панели, представляющих собой типы организмов, обнаруживаемых панелью (бактерии (включая вызывающие диарею *E. coli*), паразиты, ДНК вирусов и РНК вирусов). Каждый определяемый организм оценивался в трех различных концентрациях («Отрицательно», «Низко положительно» и «Умеренно положительно»). Отрицательные результаты для каждой пробы были получены из образцов, не обогащенных соответствующими организмами (определяемый организм отсутствует в образце).

Данные охватывают 108 копий на один определяемый организм и включают ряд потенциальных вариаций, представленных 9 разными операторами, 3 различными партиями пакетов и 9 различными инструментами FilmArray 2.0, скомпонованными на базе 3 различных мультиинструментальных систем. Аналогично воспроизводимости ГЭ панели FilmArray на FilmArray (таблицы 41-42 выше), процентное (%) соответствие ожидаемым результатам «Обнаружено», «Не обнаружено» или «N/A» («Не применимо») составило 99,1% или

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

выше, а стандартное отклонение Tm составило 0,6˚C или менее для всех проб.

ПРИМЕЧАНИЕ: воспроизводимость результатов ГЭ панели FilmArray на базе системы FilmArray Torch также оценивалась в аналогичном исследовании с равнозначными результатами, включая соответствие ожидаемым результатам «Обнаружено» в ≥99,0% копий при 1×LoD и ожидаемым результатам «Не обнаружено» или «N/A» («Не применимо») в ≥99,0% протестированных образцов при стандартном отклонении Tm для каждой пробы ± 0,5°C или менее. Одно исключение было для *G. lamblia,* которые были обнаружены в <95% копий, тестируемых на басе обеих систем FilmArray Torch и FilmArray. Впоследствии было установлено, что исходная культура была повреждена, и результаты повторного тестирования 20 копий при 1× LoD образца, подготовленного из новой исходной культуры, показали ожидаемое обнаружение в >95% случаев на базе систем FilmArray, FilmArray 2.0, и FilmArray Torch.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 48. Краткий отчет по воспроизводимости результатов тестов на базе FilmArray 2.0

Протестированные организмы	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	% соответствия ожидаемым результатам			
			Площадка/система			Итого (95% доверительный интервал)
			A	B	C	
Clostridium difficile (токсинотип 0 A+B+) ATCC 9689	**умеренно положительно** 3× LoD 1,2x10^6 КОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	низко положительно 1× LoD 4,0x10^5 КОЕ/мл	обнаружено	35/36 97.2%	36/36 100%	36/36 100%	107/108 99.1% (95.0-100%)
	отрицательно	не обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
***Escherichia coli* O157, производящие шига-токсин** (STEC O157) ATCC 43895	**умеренно положительно** 3× LoD 3,0x10^4 КОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	низко положительно 1× LoD 1,0x10^4 КОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	отрицательно	Не обнаружено (STEC) и N/A (O157)	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
Cryptosporidium parvum «Уотерборн» P102C	**умеренно положительно** 3× LoD 1,5x10^4 ооцист/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	низко положительно 1× LoD 5,0x10^3 ооцист/мл	обнаружено	35/36 97.2%	36/36 100%	36/36 100%	107/108 99.1% (95.0-100%)
	отрицательно	не обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
Аденовирус F41 ATCC VR-930	**умеренно положительно** 3× LoD 300 ЦПД$_{50}$/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	низко положительно 1× LoD 100 ЦПД$_{50}$/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	отрицательно	не обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
Астровирус NCPV 10037071v	**умеренно положительно** 3× LoD 150 БОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	низко положительно 1× LoD 50 БОЕ/мл	обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)
	отрицательно	не обнаружено	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96.6-100%)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Список литературы

1. Herikstad, H. *et al.* A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: FoodNet, 1996–7. *Epidemiology and Infection* **129,** 9–17 (2002).
2. Mead, P. S. *et al.* Food-related illness and death in the United States. *Emerging infectious diseases* **5,** 607 (1999).
3. Kimata, K. *et al.* Rapid categorization of pathogenic Escherichia coli by multiplex PCR. *Microbiol. Immunol.* **49,** 485–492 (2005).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: preventing Clostridium difficile infections. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **61,** 157–162 (2012).
5. Dubberke, E. R., Reske, K. A., Olsen, M. A., McDonald, L. C. & Fraser, V. J. Short- and long-term attributable costs of Clostridium difficile-associated disease in nonsurgical inpatients. *Clin. Infect. Dis.* **46,** 497–504 (2008).
6. Liu, L. *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* **379,** 2151–2161 (2012).
7. Marcus, R. New information about pediatric foodborne infections: The view from FoodNet. *Current opinion in pediatrics* **20,** 79 (2008).
8. Vidal, M. *et al.* Single multiplex PCR assay to identify simultaneously the six categories of diarrheagenic Escherichia coli associated with enteric infections. *J. Clin. Microbiol.* **43,** 5362–5365 (2005).
9. Moore, J. E. *et al.* Campylobacter. *Veterinary Research* **36,** 351–382 (2005).
10. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. (ASM Press, 2011).
11. Nachamkin, I., Szymanski, C. M. & Blaser, M. J. *Campylobacter*. (ASM Press, 2008).
12. Scallan, E. Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging Infectious Diseases* **17,** (2011).
13. Eurosurveillance editorial team. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *Euro Surveill.* **11,** (2013).
14. Kyne, L., Hamel, M. B., Polavaram, R. & Kelly, C. P. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clinical Infectious Diseases* **34,** 346 (2002).
15. Bauer, M. P. *et al.* Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* **377,** 63–73 (2011).
16. Khanna, S. *et al.* The Epidemiology of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: A Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology* **107,** 89–95 (2011).
17. Sunenshine, R. H. & McDonald, L. C. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic journal of medicine* **73,** 187 (2006).
18. Schutze, G. E., Willoughby, R. E., Committee on Infectious Diseases & American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* **131,** 196–200 (2013).
19. Cohen, S. H. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* **31,** 431–455 (2010).
20. Wong, T. Y. *et al.* Plesiomonas shigelloides infection in Hong Kong: retrospective study of 167 laboratory-confirmed cases. *Hong Kong Med J* **6,** 375–380 (2000).
21. Center for Food Safety and Applied Nutrition (U.S.). *The bad bug book : foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook*. (International Medical Pub., 2004).
22. Crum-Cianflone, N. F. Salmonellosis and the gastrointestinal tract: more than just peanut butter. *Curr Gastroenterol Rep* **10,** 424–431 (2008).
23. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **60,** 1–117 (2013).
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVIS Annual Summary, 2009. *US Department of Health and Human Services* (2011).
25. European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary measures relating to public health on Vibrio vulnificus and Vibrio parahaemolyticus. (2001).
26. Schmitz AM, T., RV. in *Bacterial Infections of Humans* 939 (Springer, 2009).
27. Croxen, M. A. *et al.* Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic Escherichia coli. *Clinical Microbiology Reviews* **26,** 822–880 (2013).
28. Kaur, P., Chakraborti, A. & Asea, A. Enteroaggregative Escherichia coli: An Emerging Enteric Food Borne Pathogen. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* **2010,** 1–10 (2010).
29. DuPont, H. L. Bacterial diarrhea. *New England Journal of Medicine* **361,** 1560–1569 (2009).
30. Nataro, J. P. *et al.* Diarrheagenic Escherichia coli infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. *Clinical infectious diseases* **43,** 402 (2006).
31. Roche, J. K., Cabel, A., Sevilleja, J., Nataro, J. & Guerrant, R. L. Enteroaggregative Escherichia coli (EAEC) Impairs Growth while Malnutrition Worsens EAEC Infection: A Novel Murine Model of the Infection Malnutrition Cycle. *The Journal of Infectious Diseases* **202,** 506–514 (2010).
32. Zamboni, A., Fabbricotti, S. H., Fagundes-Neto, U. & Scaletsky, I. C. A. Enteroaggregative Escherichia coli virulence factors are found to be associated with infantile diarrhea in Brazil. *Journal of clinical microbiology* **42,** 1058–1063

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(2004).
33. Huang, D. B. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative Escherichia coli. *Journal of Medical Microbiology* **55,** 1303–1311 (2006).
34. Lanata, C. F., Mendoza, W. & Black, R. E. Improving diarrhoea estimates. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* (2002). at <http://www.who.int/entity/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/improving_diarrhoea_estimates.pdf>
35. Dalton, C., Mintz, E., Wells, J., Bopp, C. & Tauxe, R. Outbreaks of enterotoxigenic Escherichia coli infection in American adults: a clinical and epidemiologic profile. *Epidemiology and infection* 9–16 (1999).
36. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Bacteriological Analytical Manual (BAM). at <http://www.fda.gov/Food/ScienceResearch/LaboratoryMethods/BacteriologicalAnalyticalManualBAM/default.htm>
37. Rangel, J. M., Sparling, P. H., Crowe, C., Griffin, P. M. & Swerdlow, D. L. Epidemiology of< i> Escherichia coli</i> O157: H7 Outbreaks, United States, 1982–2002. (2005).
38. Sethabutr, O. *et al.* Detection of PCR products of the ipaH gene from Shigella and enteroinvasive Escherichia coli by enzyme linked immunosorbent assay. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **37,** 11–16 (2000).
39. Thiem, V. D. *et al.* Detection of Shigella by a PCR Assay Targeting the ipaH Gene Suggests Increased Prevalence of Shigellosis in Nha Trang, Vietnam. *Journal of Clinical Microbiology* **42,** 2031–2035 (2004).
40. Pawlowski, S. W., Warren, C. A. & Guerrant, R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology* **136,** 1874–1886 (2009).
41. Legua, P. & Seas, C. Cystoisospora and cyclospora. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **26,** 479–483 (2013).
42. Buss, S. N., Alter, R., Iwen, P. C. & Fey, P. D. Implications of Culture-Independent Panel-Based Detection of Cyclospora cayetanensis. *Journal of Clinical Microbiology* **51,** 3909–3909 (2013).
43. Fotedar, R. *et al.* Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. *Clin. Microbiol. Rev.* **20,** 511–532, table of contents (2007).
44. Amoebiasis. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **72,** 97–99 (1997).
45. DuPont, H. L. Giardia: both a harmless commensal and a devastating pathogen. *J. Clin. Invest.* **123,** 2352–2354 (2013).
46. Utagawa, E. T. *et al.* Astrovirus as a cause of gastroenteritis in Japan. *J. Clin. Microbiol.* **32,** 1841–1845 (1994).
47. Koci, M. D. Immunity and resistance to astrovirus infection. *Viral Immunol.* **18,** 11–16 (2005).
48. Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep* **60,** 1–18 (2011).
49. Kaplan, J. E. *et al.* Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann. Intern. Med.* **96,** 756–761 (1982).
50. Ahmed, S. M., Lopman, B. A. & Levy, K. A systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus. *PLoS ONE* **8,** e75922 (2013).
51. Johnson, P. C., Mathewson, J. J., DuPont, H. L. & Greenberg, H. B. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *J. Infect. Dis.* **161,** 18–21 (1990).
52. Cortese, M. M. & Parashar, U. D. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **58,** 1–25 (2009).
53. Parashar, U. D., Bresee, J. S., Gentsch, J. R. & Glass, R. I. Rotavirus. *Emerging infectious diseases* **4,** 561 (1998).
54. Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol. Infect.* **134,** 908–916 (2006).
55. Schlenker, C. & Surawicz, C. M. Emerging infections of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **23,** 89–99 (2009).
56. Fischer, T. K. *et al.* Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993-2003. *J. Infect. Dis.* **195,** 1117–1125 (2007).
57. Rha, B. *et al.* Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States - 2006-2012. *Expert Rev Vaccines* (2014). doi:10.1586/14760584.2014.877846
58. Lee, L. E. *et al.* Sapovirus outbreaks in long-term care facilities, Oregon and Minnesota, USA, 2002-2009. *Emerging Infect. Dis.* **18,** 873–876 (2012).
59. Svraka, S. *et al.* Epidemiology and genotype analysis of emerging sapovirus-associated infections across Europe. *J. Clin. Microbiol.* **48,** 2191–2198 (2010).
60. Rockx, B. *et al.* Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **35,** 246–253 (2002).
61. Johansson, P. J. H. *et al.* A nosocomial sapovirus-associated outbreak of gastroenteritis in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* **37,** 200–204 (2005).
62. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL).
63. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; CLSI Approved Guideline M29.
64. *Summary of Notifiable Diseases.* available at <http://www.cdc.gov>
65. *CIFOR Analysis of Data Legal Authorities.* available at <http://www.cifor.us/>

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

66. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; CLSI Approved Guideline. (2006).
67. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; CLSI Approved Guideline. (2008)

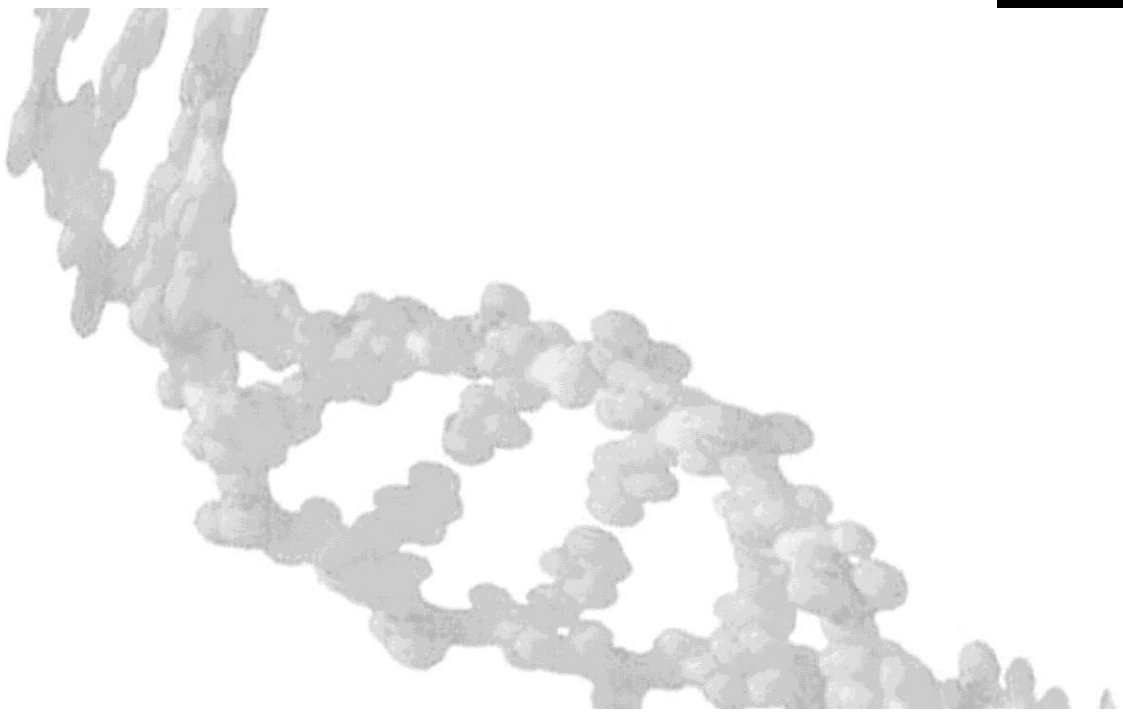
BIOFIRE®

A BIOMÉRIEUX COMPANY

Для получения дополнительной информации по нашей продукции и приложениям, пожалуйста, обратитесь в отдел поддержки клиентов «БайоФайер Дайегностикс», к местному представителю по продажам «bioMérieux» или официальному дистрибьютеру.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF RFIT-ASY-0126
RFIT-ASY-0127



Панель для культур крови (ПКК) FilmArray®

Инструкция пользователя

IVD

CE

BIOFIRE®
A BIOMÉRIEUX COMPANY

ООО «БайоФайер
Дайегностикс», 515
Колороу Драйв
Солт-Лейк-Сити, Юта 84108, США

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

НАИМЕНОВАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

Панель для идентификации гемокультур (ПИГК) FilmArray

Панель для культур крови (ПКК) FilmArray– это мультиплексный тест на основе нуклеиновых кислот, предназначенный для использования in vitro с системами FilmArray. В результате теста проводится одновременная детекция и идентификация нуклеиновых кислот бактерий и дрожжевых грибков, а также выявляются генетические маркеры устойчивости к антибактериальным препаратам. Анализ проводится непосредственно на образцах крови, определенных как положительные, в результате исследования кровяных культур при окраске по Граму.

Используя ПКК FilmArray, можно распознать следующие грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, дрожжевые грибки: ***Enterococci, Listeria monocytogenes, Staphylococci (включая Staphylococcus aureus), Streptococci (Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, и Streptococcus pyogenes), Acinetobacter baumannii, Enterobacteriaceae (включаая Enterobacter cloacae complex, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus и Serratia marcescens), Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis (инкапсулированная), Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis и Candida tropicalis.***

ПКК также включает анализы, определяющие генетические детерминанты устойчивости к метициллину (mecA), ванкомицину (vanA и vanB), карбопенемам (*bla*$_{KPC}$), помогая выявить потенциально резистентный организм в положительных кровяных культурах. Выявленный ген, отвечающий за устойчивость к антимикробной терапии, не обязательно будет принадлежать патогену, который вызвал заболевание. Отрицательные результаты, полученные в результате исследования генетического механизма устойчивости, в свою очередь, не указывают на чувствительность этих микробов, так как существуют различные механизмы устойчивости к действию метицициллина, ванкомицина и карбопенемов.

ПКК FilmArray разработана для специфической диагностики бактериемии и фунгемии, а результаты теста должны использоваться вместе с другими клиническими и лабораторными данными. Положительные результаты FilmArray не исключают одновременного инфицирования другими организмами, не включенными в ПКК FilmArray. Тест с ПКК FilmArray не предназначен для мониторинга и лечения бактериемии или фунгемии.

Субкультивация положительных образцов культур крови необходима для восстановления организмов с целью определения чувствительности и эпидемиологического типирования, идентификации организмов в культурах крови, которые не обнаруживаются ПКК FilmArray, а также идентификации некоторых видов стафилококков, энтерококков, стрептококков и энтеробактерий, которые не определяются при помощи ПКК FilmArray.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ И ПОЯСНЕНИЯ К ТЕСТУ

Сепсис (клиническое состояние, определяемое как системный воспалительный ответ на инфекцию) является 11-й по частоте ведущей причиной летальных исходов в Соединенных Штатах [1]. В настоящее время в США бактериальный и грибковый сепсис поражает примерно 240 из 100 000 человек в год (750 000 случаев), при этом тяжелый сепсис (связанный с острой органной недостаточностью) развивается в 95 случаях из 100 000 [2]. Своевременные методы диагностики и применение эффективных методов лечения септических состояний может значительно снизить смертность и продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Тест для идентификации гемокультур FilmArray (ПКК) проводит анализ одного положительного образца культуры крови и обеспечивает получение результатов для 24

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

различных организмов и групп организмов, которые вызывают развитие септических состояний и трёх генетических маркеров, которые, как правило, являются причиной противомикробной резистентности (см. таблицу 1). Тест может быть выполнен на бутылках, содержащих гемокультуры с положительным ростом и наличие роста подтвержено инструментальным методом в сочетании (2) положительным анализом окраской по Граму. Результаты анализа ПКК FilmArray получаются в течение примерно одного часа. Быстрая идентификация организма (организмов) в культуре крови, а также информация о

наличие антимикробного резистентного гена для выбранных микроорганизмов, может помочь врачу в выборе тактики лечения. Общие характеристики этих организмов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Респираторные патогены выявляемые при помощи ПКК FilmArray

Грам-положительные бактерии	**Грам-отрицательные бактерии**	**Дрожжевые грибки**
Enterococcus	*Acinetobacter baumannii*	*Candida albicans*
Listeria monocytogenes	***Enterobacteriaceae***	*Candida glabrata*
Staphylococcus	*Enterobacter cloacae* complex	*Candida krusei*
Staphylococcus aureus	*Escherichia coli*	*Candida parapsilosis*
Streptococcus	*Klebsiella oxytoca*	*Candida tropicalis*
Streptococcus agalactiae	*Klebsiella pneumoniae*	**Гены антимикробной резистентности**
Streptococcus pneumoniae	*Proteus*	*mecA* – метицилиновая резистентность
Streptococcus pyogenes	*Serratia marcescens*	*vanA/B* – ванкомициновя резистентнось
	Haemophilus influenzae	KPC – карбапенемовая резистентность
	Neisseria meningitidis (инкапсулированные формы)	
	Pseudomonas aeruginosa	

Теоретические основы целевого использования (раздел противомикробная резистентнось)

mecA- Метицилиновая резистентность. Стафилококки, устойчивые к метициллину (MP), являются проблемой в плане подбора лечении пациентов с внутрибольничным заражением так и среди обычных пациентов. Существует мало вариантов лечения инфекции, так как бактерии устойчивы как к природным, так и полусинтетическим β- лактамным антибиотикам (например, оксациллин / метициллин) [10]. Основной механизм метициллиновой резистентности стафилококков связан с наличием гена mecA, кодирующий белок, связывающий пенициллин (PBP2a), который имеет низкое сродство к β-лактамам. mecA является частью генного комплекса, переносимого на хромосомно-интегрированный мобильный генетический элемент, называемый стафилококковой хромосомой mec (SCCmec). Было описано десять основных типов генов SCCmec (I - X) [52]. В 2011 году была идентифицирована кассета типа XI SCCmec, несущая расходящиеся гомологи гена mecA (mecALGA251 / mecC), которая также обеспечивает устойчивость к метициллину [53]. Хотя коагулаза-отрицательные стафилококки (CoNS) имеют
более высокие показатели устойчивости к метициллину (MR-CoNS), чем S. aureus (MRSA), CoNS менее вирулентны, чем S. aureus, и главным образом, встречаются преимущественно у лиц с ослабленным

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

иммунитетом или у лиц с вживленными постоянными устройствами (кардиостимуляторы, протезы и т.п.) [54]. Другие механизмы резистентности такие как мутации, пенициллинсвязывающего белка, и гиперпродукция стафилококковой β-лактамазы, могут способствовать уменьшению метициллина в S. aureus в отсутствие mecA [55].

vanA / B - устойчивость к ванкомицину. В настоящее время существенно нарастает преобладание ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE), при этом на долю VRE приходится 60% E. faecium и 2% E. faecalis, выделенных из кровотока [3-4]. Наличие VRE инфекции увеличивает риск смерти до 75%, по сравнению с 45% для инфицирования восприимчивым штаммом [3]. Известно восемь кластеров генов связанных с развитием резистентности к ванкомицину (vanA, vanB, vanC, vanD, vanE, vanG, vanL и vanM), причем vanA и vanB являются наиболее распространенными в клинических изолятах [56-57]. Группы кластеров генов vanA и vanB являются мобильными генетическими элементами (транспозонами) и могут находиться либо на хромосоме, либо переноситься на плазмиду.

Энтерококки, несущие vanA или vanB, устойчивы к высоким концентрациям ванкомицина. Изоляты, несущие vanA, также устойчивы высоким дозировкам тейкопланина [57]. Следующие, наиболее часто обнаруживаемые Enterococci, E. gallinarium и E. casseliflavus обладают внутренней низкой устойчивостью (промежуточное сопротивление, фенотип vanC) к ванкомицину в отсутствие vanA / B [58].

KPC (blaKPC) - устойчивость к карбапенему. Карбапенем-устойчивые Enterobacteriaceae (CRE) становятся все более серьёзными патогенами в условиях стационара. Существуют ограниченный список вариантов лечения для CRE, ввиду высокой смертности. Наиболее подверженны риску заражения пациенты, получающие длительные курсы антибиотиков и пациенты, находящиеся в отделениях реанимации на аппартах искусственного дыхания, с катетерами и т.д

Наиболее распространенный механизм резистентности к карбапенемазе у CRE впервые описан в 2001 году в Соединенных Штатах, обусловлен генами Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs) (blaKPC), семья карбапенемазы, [59]. С момента их появления, КПК стали эндемичными в нескольких странах. Двенадцать вариантов были определены до настоящего времени, KPC-2 - KPC-13, которые отличаются содержанием от одной до трех аминокислот [60-61]. КЗК часто переносятся на мобильные генетические элементы с возможностью распространения между организмами. KPCS были идентифицированы во многих Enterobacteriaceae, наиболее распространенным из которых является K. pneumoniae. В дополнение к CRE, Enterobacteriaceae, такие как Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter baumannii, могут также содержать КЗК [62].

Однако КПК не являются наиболее распространенными механизмами устойчивости карбапенема в этих двух организмах. P. aeruginosa и A. baumannii часто содержат другие β-лактамазы, которые придают устойчивость к карбапенему (например, VIM, IMP, SIM, OXAs) или имеют пориновую регуляцию, приводящую к резистентности к карбапенему [63-64]. Обнаружение КЗК с использованием фенотипического тестирования чувствительности (например, контрольные точки MIC или модифицированный тест Ходжа) очень затруднительно в связи с тем, что существуют и другие механизмы резистентности к карбапенему, но также и потому, что деятельность КЗК регулируется несколькими механизмами, которые могут не быть точно оценены in vitro, что приводит к неправильной отчетности о восприимчивости к антибиотикам [65-66]. Вместе с тем, молекулярные способы диагностики (например, ПЦР) все чаще используются для специфической идентификации генов KPC в клинических изолятах [67].

Принцип проведения процедуры

Панель для культур крови FilmArray – это закрытая система для одноразового использования, которая содержит все химические компоненты, необходимые для выделения, амплификации и обнаружения нуклеиновых кислот многочисленных гемокультурных патогенов. Компоненты из жесткого пластика (принадлежности) пакета ПКК FilmArray содержат реагенты в лиофилизированной форме. Части из

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

эластичного пластика пакета разделены на закрытые сегменты (блистеры), где осуществляются необходимые химические процессы. Пользователю ПКК FilmArray необходимо загрузить образец в ПКК пакет FilmArray, поместить пакет в инструмент/модуль FilmArray и начать тестирование. Все остальные операции автоматизированы.

Для проведения исследования необходимо:

1. Достать пакет FilmArray из герметичной упаковки. Поскольку растворы помещались в ПКК пакет FilmArray под вакуумом, важно хранить пакеты в их защитной упаковке до момента использования.

2. Поместить ПКК пакет FilmArray в станцию загрузки пакетов FilmArray. Во избежание ошибок станция загрузки пакетов FilmArray оснащена зрительной информацией в виде стрелок с цветовым кодом, чтобы обеспечить правильную загрузку пакета.

3. Загрузить гидратационный раствор в пакет ПКК FilmArray. После наполнения пакета гидратационным раствором происходит регидратация лиофилизированных реагентов, входящих в состав принадлежностей пакета.

4. Достать гемокультуру из бутылки и добавить к смеси буферного раствора для образцов. Буферный раствор для образцов содержит реагенты, способствующие связыванию нуклеиновых кислот с магнитными шариками для выделения.

5. Загрузить смесь образца и буфера в пакет ПКК. Когда смешанная проба загружена, необходимо добавить к образцу контроль качества теста, входящий в состав принадлежностей пакета. Контроль качества обеспечивает контроль всех ключевых этапов, происходящих в пакете.

6. Поместить пакет в инструмент/модуль и запустить тестирование. Программное обеспечение FilmArray предусматривает компьютерную анимацию, иллюстрирующую шаги, необходимые для запуска тестирования.

7. Просмотреть результаты в отчете о тестировании по завершении анализа.

Далее представлен обзор операций и процессов, происходящих во время тестирования FilmArray:

1. **Очистка нуклеиновых кислот** – очистка нуклеиновых кислот осуществляется в первых трех блистерах пакета. Проба лизируется перемешиванием (механическое измельчение шариками), а высвобожденная нуклеиновая кислота связывается, промывается и элюируется, используя технологию магнитных частиц. Эти шаги занимают около десяти минут, и можно услышать высокий звук прибора во время первых нескольких минутработы.

2. **Обратная транскрипция и 1-ая ступень мультиплексной ПЦР** – раствор очищенных нуклеиновых кислот комбинируется с предварительно подогретым мастер-миксом, чтобы инициировать этап термоциклирования для мультиплексной ПЦР. Результатом первой ступени ПЦР является обогащение оьразца целевыми нуклеиновыми кислотами.

3. **2-я ступень ПЦР** – продукты 1-й ступени ПЦР разбавляются и смешиваются со свежими реагентами ПЦР, содержащими интерколирующий флуоресцентный краситель ДНК (LCGreen® Plus, ООО «БайоФайер Дайегностикс»). Этот раствор распределяется по матрице 2-й ступени ПЦР. Отдельные ячейки содержат праймеры для различных матриц (каждый представлен в трех

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

экземплярах), которые нацелены на последовательности специфических нуклеиновых кислот, обнаруженных для каждого патогена, а также контрольный материал. Эти праймеры расположены «гнездами» (внутренние) в соответствии со специфическими продуктами 1-й ступени мультиплексной реакции, что усиливает восприимчивость и специфичность реакций.

4. **Анализ плавления ДНК** – после 2-й ступени ПЦР температура медленно увеличивается, а флуоресценция в каждом канале контролируется и анализируется, чтобы сгенерировать кривую плавления. Температура, при которой плавится специфический продукт ПЦР (температура плавления или Tm),постоянна и предсказуема, а программное обеспечение FilmArray автоматически оценивает данные от реплицированных каналов для каждой матрицы и составляет отчет. По описанию интерпретации данных и составлению отчетов см. раздел «Интерпретация результатов».

Программное обеспечение FilmArra уконтролирует работу инструмента/модуля, собирает и анализирует данные и автоматически генерирует отчет о тесте в конце анализа. Весь процесс занимает около часа. Дополнительную подробную информацию можно найти в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ МАТЕРИАЛ

Каждый набор содержит реагенты в количестве, достаточном для проведения тестирования 30 или 6 образцов (набор, включающий 30 или 6 пакетов):

- отдельно запакованные пакеты с ПКК FilmArray
- одноразовые ампулы с буфером для пробы (1,0 мл)
- одноразовые предварительно наполненные ампулы для введения гидрата (1,5 мл) (синие)
- одноразовые ампулы для введения пробы(красные)
- индивидуально запакованные пипетки для переноса

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

Система FilmArray включает:

- FilmArray, FilmArray 2.0 или FilmArrayTorch и программное обеспечение
- Станция для загрузки пакетов FilmArray

Шприцы, необходимые для сбора образца объёмом 0,2 мл

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры безопасности

1. Для использования только в целях диагностики *in vitro*.
2. Данный прибор запрещен к продаже на заказ или по заказу физических лиц или клинических лабораторий; использование прибора запрещено физическим лицам, в том числе на заказ или по их заказу.
3. Интерпретация результатов ПКК FilmArray должна проводиться обученным специалистом по

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

уходу за больными с учетом признаков и симптомов пациента и результатов других диагностических тестов.

4. ПКК FilmArray должны применяться только с системами FilmArray.
5. Всегда проверяйте срок годности на пакете и не используйте пакет после истечения срока годности.
6. Пакеты FilmArray должны храниться под вакуумом в индивидуально упакованных контейнерах. В целях сохранения целостности вакуума пакета для надлежащей работы убедитесь, что до распаковки пакета для загрузки инструмент/модуль FilmArray доступен и готов к использованию.

Меры безопасности

1. Необходимо носить соответствующие средства индивидуальной защиты, включая (но не ограничиваясь) одноразовые неопудренные перчатки и лабораторные халаты. Необходимо обеспечить защиту кожи, глаз и слизистых оболочек. Следует часто менять перчатки при обращении с реагентами или образцами.
2. Со всеми образцами и отходами следует обращаться как с потенциальными переносчиками инфекционных агентов. Необходимо соблюдать правила техники безопасности, изложенные, например, в документе *«Биологическая безопасность в микробиологических и биохимических лабораториях»*,[62] разработанномцентрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ) и Национальным институтом здравоохранения (НИЗ), документе Института клинических и лабораторных стандартовM29 *«Защита лабораторных работников от инфекционных заболеваний, распространяемых на рабочем месте»*[63] или в других нормативах.
3. Следуйте Вашим внутренним инструкциям по безопасности в обращении с биологическими образцами.
4. Материалы, используемые в данном анализе, включая реагенты, пробы и используемые буферные флаконы, должны храниться в соответствии с федеральными, государственными и местными нормативами.
5. Буферу для пробы присвоена следующая классификация: острая токсичность (категория 4), серьезное повреждение глаз (категория 1) и раздражение кожи (категория 2). Пожалуйста, обратитесь к паспорту безопасности материалав наборе реагентов FilmArray (сертификат безопасности продукции/паспорт безопасности химической продукции) для получения более подробной информации.
6. Буфер для пробы может образовывать опасные смеси и пары при смешивании с отбеливателями другими дезинфицирующими средствами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Никогда не добавляйте отбеливатель в буфер для пробы или отходы проб.

Лабораторные меры предосторожности

1. **Предупреждение загрязнения организмами**

   Из-за высокой чувствительности ПКК FilmArray важно защищать от загрязнений рабочую зону, тщательно следуя процедуре проведения тестирования, описанной в данной инструкции, включая следующие рекомендации:

   - Образцы с положительными культуральми результатами могут содержать высокую

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

концентрацию организмов и требуют тщательного соблюдения всех этапов, описанных в данной инструкции. Чтобы избежать возможного загрязнения, образцы должны подвергаться обработке в боксе с биозащитой. Если отсутствует возможность использования бокса с биозащитой, при подготовке образцов следует использовать камеру с застойным воздухом (например, рабочая станция AirCleanPCR), брызгозащитное ограждение (например, брызгозащитное ограждениеBel-ArtScienceware) или защитную маску.

- Бокс с биозащитой или рабочая станция, которые используются для проведения тестирования культур крови не должны использоваться для приготовления пробы или загрузки пакета.
- Перед началом обработки образца необходимо тщательно очистить обе рабочие зоны и станцию для загрузки пакето вFilmArray, используя подходящее чистящее средство, такое как свежеприготовленный 10%-ый отбеливатель или аналогичное дезинфицирующее средство. Чтобы избежать образования осадка и возможного ингибирования ПЦР, следует промыть продезинфицированные поверхности водой.
- Образцы и пакеты должны проходить обработку по одному за раз.
- Необходимо использовать чистые перчатки для выемки материала упаковочных пакетов, и снова герметично закрыть упаковочные пакеты, пока они не используются.
- Следует менять перчатки и очищать рабочую зону в период между анализами образцов.

2. Предотвращение загрязнения ампликоном

Общей озабоченностью относительно ПЦР-анализа является ложноположительный результат, обусловленный загрязнением рабочей зоны ампликоном ПЦР. Поскольку пакет ПКК FilmArray – это закрытая система, риск загрязнения ампликоном низкий при условии, что пакеты остаются целыми после того, как тест завершен. Необходимо придерживаться следующих руководств во избежание загрязнения ампликоном:

- Выбрасывайте использованные пакеты в подходящий контейнер для биологически опасных веществ сразу после завершения тестирования.
- Избегайте ненормального обращения с пакетами после окончании теста.
- Избегайте взаимодействия пакетов с острыми краями или иными предметами, которые могут стать причиной образования прокола.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если на наружной поверхности пакета обнаружена жидкость, жидкость и пакет необходимо незамедлительно изолировать и выбросить в контейнер для биологически опасных веществ. Инструмент/модуль и рабочее пространство должны быть обеззаражены как описано в соответствующем руководстве по эксплуатации FilmArray.

3. Предотвращение попадания полимерных сорбентов в пакет панели культур крови FilmArray

Некоторые среды для культивирования гемокультур содержат полимерные сорбенты. Наличие таких сорбентов при проведении теста с ПКК FilmArray показало, что их наличие вызывает сбои в процессе работы с панелью и влияют на производительность теста. Образцы культуры крови должны быть собраны таким образом, чтобы предотвратить попадание сорбента в образец. Фильтр в инъекционном флаконе FilmArray дополнительно предотвращает попадание сорбента в пакет FilmArray.

4. Питательные среды для культивирования крови могут содержать нежизнеспособные организмы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

и / или нуклеиновые кислоты в количествах, которые могут быть обнаруженной ПКК FilmArray.

Наличие нежизнеспособных организмов и / или нуклеиновых кислот может привести к ложноположительным результатам теста. Как правило, эти ложные сигналы будут представлены более чем с одним положительным результатом, поскольку будут обнаружены ПКК вместе с организмом, который растет во флаконе с культурой.

- Не используйте среды для культивирования крови, содержащие древесный уголь (например, BacT / ALERT FA FAN® Aerobic).
- Существует повышенный риск ложноположительных результатов теста для Pseudomonas aeruginosa и Enterococcus, когда ПКК FilmArray используется для тестирования анаэробной культуры крови, полученной из флаконов bioMérieux BacT / ALERT SN. Если ПКК FilmArray используется с этими флаконами, то положительные результаты для Pseudomonas aeruginosa и Enterococcus должны быть подтверждены другим методом до представления результатов испытаний.
- В редких случаях результат окрашивания по Граму и результаты из панели ПКК FilmArray могут не совпадать (например, обнаружение грамположительных кокков при помощи ПКК FilmArray, когда грамположительные кокки не наблюдаются при окраске по Граму). В этих случаях результаты следует использовать в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными исследований.

Меры предосторожности относительно санитарно-гигиенической отчетности в Соединенных Штатах

Местные, государственные и федеральные нормы по уведомлению о регистрируемых заболеваниях постоянно обновляются и охватывают определенное число структур, осуществляющих надзор и расследование вспышек[64],[65]. Кроме того, Центры по контролю заболеваний (ЦКЗ) рекомендуют в случае, когда патогены из перечня регистрируемых заболеваний обнаруживаются посредством культурально-независимого диагностического теста (КНДТ), лаборатория должна содействовать получению изолированного или клинического материала для передачи в соответствующую санитарно-гигиеническую лабораторию, чтобы помочь в обнаружении вспышки и эпидемиологическом расследовании. Лаборатории несут ответственность за соблюдение ими государственных и/или местных нормативов и должны привлекать к консультации свои местные и/или государственные санитарно-гигиенические лаборатории в области соблюдения нормативных документов относительно изолированных и/или клинических образцов.

ХРАНЕНИЕ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

1. Все компоненты набора должны храниться и использоваться совместно при комнатной температуре (15–25 ºC). **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**
2. Избегайте хранения любых материалов рядом с нагревателями или охлаждающими приборами или под прямыми солнечными лучами.
3. Всегда проверяйте срок годности и не используйте реагенты по истечении срока годности, указанного на пакете или наборе.
4. Все компоненты должны храниться и использоваться вместе. Не используйте компоненты двух разных наборов вместе.
5. Не доставайте пакеты из их упаковки до тех пор, пока образцы не будут подготовлены к тестированию. Как только упаковка с пакетами вскрыта, пакет необходимо загрузить как можно скорее (в течение приблизительно 30 минут).
6. Как только пакет будет загружен, запуск теста должен быть произведен как можно скорее(в течение 60

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

минут).

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

Тестирование при помощи ПКК FilmArray проводится напрямую с положительными образцами культур крови и после окрашивания образцов по Граму.

Объём образца - 0,2 мл.

Сбор образца – образец должен быть взят из флакона с кровяной культурой при помощи шприца, объёмом 0,2 мл.

Возраст образца – культуры крови должны быть проанализированы как можно скорее после того, кок был получен положительный результата на гемокультиваторе. При необходимости, образцы можно хранить до 8 часов при комнатной температуре или в гемокультиваторе до процедуры тестирования.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ

Для получения более детальной информации и графических изображений смотрите краткое руководство по панели для культур крови FilmArray, обучающее видео FilmArray или соответствующую инструкцию по эксплуатации FilmArray.

При работе с пакетами и образцами необходимо использовать перчатки и прочие средства индивидуальной защиты. Одновременно следует работать только с одним пакетом ПКК FilmArray. Когда образец добавляется в пакет, его необходимо быстро поместить в инструмент/модуль для начала тестирования. После того как анализ будет завершен, пакет следует выбросить в контейнер для биологически опасных веществ.

Подготовка пакета

1. Тщательно очистите рабочую зону и станцию для загрузки пакетов FilmArray при помощи свежеприготовленного 10%-го раствора хлора (или подходящего дезинфицирующего средства) с последующим промыванием водой.
2. Достаньте пакет ПКК FilmArray из герметичной упаковки, разорвав или разрезав внешнюю упаковку по перфорированной линиии открыв защитную алюминиевую упаковку.

ПРИМЕЧАНИЕ: Если герметичная упаковка пакета не повреждена, пакет все еще можно использовать. Попробуйте гидратировать пакет, следуя шагам в разделе «Гидратация пакета». Если гидратация прошла успешно, продолжайте проведение теста. Если гидратация не удалась, выбросьте пакет и используйте новый пакетдля тестирования образца.

3. Аккуратно поместите пакет в станцию для загрузки пакетов таким образом, чтобы штрихкод совпадал с ридером и был читабельным, затем сдвиньте гибкую пленочную часть мешка в загрузочную станцию, таким образом, чтобы красные и синие ярлыки на пакете совпали с красными и синими стрелками на станции для загрузки пакетов.
4. Загрузите ампулу для введения гидрата с синим колпачком в синий канал станции для загрузки пакетов.
5. Загрузите ампулу для введения пробы с красным колпачком в красный каналстанции для загрузки пакетов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Гидратация пакета

1. Проверните и извлеките ампулу для введения гидрата (синяя крышка), оставив колпачок в станции для загрузки пакетов.

Вставьте кончик канюли в гидратационное отверстие пакета, расположенное прямо под голубой стрелкой на станции для загрузки пакетов. С усилием уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.

2. Убедитесь, что пакет гидратирован.
3. Отогните этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в каналы с реагентом (расположенные в основании неподвижной пластиковой части пакета). Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если пакет не получится гидратировать (видны сухие реагенты, а также белые гранулы), проверьте, чтобы уплотнение отверстия было удалено, убедившись, что канюля ампулы полностью установлена в гидратационное отверстие. Если пакет не получится гидратировать, возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовка пакета».

Подготовка образца

1. Возьмите ампулу с буфером для образца таким образом, чтобы ее кончик был направлен вверх.

ПРИМЕЧАНИЕ: Аккуратно обращайтесь с ампулой и не допускайте касания кончика во время работы, поскольку это может привести к загрязнению.

2. Осторожно сдавливайте текстурированный пластиковый выступ сбоку ампулы, пока шов не лопнет.
3. Переместите большой и указательный палец так, чтобы охватить место между текстурированным пластиковым наконечником и дном ампулы, затем переверните над красной ампулой для введения образца и выдавите буфер для образца медленным, сильным нажатием, затем сразу сжав его еще раз. Избегайте образования большого количества пузырьков.
4. Перемешайте содержимое флакона с гемокультурой.
5. Протрите крышку флакона спиртом и высушите
6. Наклоните бутылку и удерживайте ее в наклонном положении, чтобы смола бутылки осела (приблизительно 10 секунд).
7. Используя шприц, наберите 0,2 мл образца культуры крови через пробку бутылки, стараясь избегать попадания смолы в образец или образования пузырьков.
8. Добавьте образец непосредственно к буферу образца в пробирку для инъекций. Выбросьте шприц в урну для отходов соответствующей биологической опасности для острых предметов и плотно закройте крышку флакона для инъекций образца.

В качестве альтернативы: Наберите необходимое количество образца культуры крови (> 0,2 мл) из бутылки в шприц и перенесите в стерильный вторичный контейнер. Наберите образец культуры крови из вторичного контейнера до второй отметки на пипетке для переноса образцов (0,2 мл) и добавьте образец в буфер для образцов в пробирку для инъекций.

ПРИМЕЧАНИЕ: НЕ используйте переносящую пипетку для перемешивания образца, если он уже загружен в ампулу для введения образца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

9. Достаньте пробирку для внесения образцов из станции для загрузки пакетов и аккуратно трижды переверните для перемешивания.

10. Верните ампулу для введения образца в станцию для загрузки пакетов.

Загрузка образца

1. Медленно выкрутите ампулу для введения образца из колпачка и оставьте на 3-5 секунд.

   ПРИМЕЧАНИЕ: Важно остановиться после выкручивания ампулы для введения образца во избежание утечки образца и загрязнения рабочей зоны.

2. Извлеките ампулу для введения образца, оставив колпачок в станции для загрузки пакетов, и вставьте конец канюли в отверстие пакета, расположенный непосредственно под красной стрелкой станции для загрузки пакетов. С усилием уверенным и быстрым движением вдавите до легкого щелчка и ощущения ослабления сопротивления. Нужный объем жидкости втянется в пакет под воздействием вакуума.

3. Убедитесь, что образец загружен. Отогните этикетку со штрих-кодом, чтобы увидеть, что жидкость поступила в канал с реагентом, расположенный рядом с отверстием для загрузки образца. Могут быть обнаружены небольшие пузырьки воздуха. Если не получится извлечь образец из ампулы для введения образца, пакет необходимо выбросить. Возьмите новый пакет и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовка пакета».

4. Выбросьте ампулу для введения гидрата и ампулу для введения образца в соответствующий контейнер для игл, контактирующих с биологически опасными веществами.

5. Запишите идентификационный номер образца в соответствующую графу на этикетке пакета (или прикрепите ID штрих-код образца) и удалите пакет из станции загрузки пакетов.

Запуск пакета

Программное обеспечение FilmArray включает пошаговые, отображаемые на экране инструкции, которые сопровождают оператора в ходе выполнения тестирования. Краткое описание систем FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArrayTorch представлено ниже. Для получения более детальной информации обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray.

FilmArray и FilmArray 2.0

1. Убедитесь, что компьютер и инструмент(ы) FilmArray имеются в наличии и запущено программное обеспечение FilmArray.
2. Откройте крышку доступного инструмента (если он не был уже открыт).

ПРИМЕЧАНИЕ: Доступный инструмент обозначен постоянным зеленым цветом напротив позиции.

3. Вставьте пакет FilmArray в инструмент.

   Расположите пакет таким образом, чтобы матрица была справа, а пленка была направлена вниз по отношению к инструменту FilmArray. Красные и синие ярлыки на пакете FilmArray должны совпадать с красными и синими стрелками на инструменте FilmArray. Пакет устанавливается в нужное

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ: Если пакет не входит в инструмент легко, слегка отожмите крышку инструмента, чтобы убедиться, что он полностью открыт.

положение со щелчком. При неправильной установке будет виден штрих-код, а ярлык можно прочесть на верху пакета. Этот инструмент и программное обеспечение должны определять, что пакет установлен неправильно, до перехода к следующему этапу.

4. Считайте штрих-код с пакета FilmArray, используя сканер.

   Идентификация пакета (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете FilmArray, и вводятся автоматически после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер и тип пакета можно ввести вручную, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.

ПРИМЕЧАНИЕ: Не сканировать штрих-код до установки пакета в инструмент.

5. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен вручную или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка «Протокол».
7. Введите имя пользователя и пароль в поле «Имя» и «Пароль».
8. Закройте крышку инструмента FilmArray.
9. Нажмите на кнопку «Начать тестирование» на экране. Как только тестирование запущено, на экране отображается перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

10. По завершении тестирования результаты автоматически отображаются на экране в секции отчета. Отчет автоматически сохраняется в базе данных.

    Выберите **«Печать»** для выведения отчета на печать или **«Сохранить»,** чтобы сохранить отчет в файле PDF.
11. Следуйте инструкциям на экране, чтобы открыть инструмент и достать пакет.
12. Незамедлительно выбросьте пакет в контейнер для биологически опасных веществ.

FilmArray Torch

1. Убедитесь, что система FilmArrayTorch включена.
2. Выберите доступный модуль на сенсорном экране.
3. Считайте штрих-код на пакете FilmArray, используя сканер штриховых кодов.

   Информация о пакете (номер партии и серийный номер), тип пакета и протокол предварительно запрограммированы в штрих-коде, расположенном на пакете. Данные вводятся автоматически

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

после сканирования штрих-кода. Если штрих-код считать невозможно, номер партии, серийный номер, тип пакета и протокол можно внести вручную в соответствующие поля, используя информацию, представленную на ярлыке пакета. Во избежание ошибок при вводе данных настоятельно рекомендуется вводить информацию путем сканирования штрих-кода.

4. Введите идентификационный номер образца. Идентификационный номер образца может быть введен вручную или при помощи сканера, если идентификационный номер образца представлен в виде штрих-кода.
5. Вставьте пакет в модуль.

   Убедитесь, что этикетка элемента пакета располагается сверху пакета и не внахлест. Как только пакет будет установлен, модуль захватит пакет сверху и втянет его в камеру.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол в раскрывающемся окне списка протоколов.
7. Введите имя и пароль оператора, затем выберите «Далее».

ПРИМЕЧАНИЕ: Цвет шрифта имени пользователя остается красным до тех пор, пока программное обеспечение не распознает имя пользователя.

8. Проверьте введенную информацию о запуске на экране. Если все верно, выберите «Начать тестирование».

   Как только тестирование будет запущено, на дисплее будет отображаться перечень шагов, выполненных инструментом, и количество минут, оставшихся до конца теста.

ПРИМЕЧАНИЕ: В течение первых нескольких минут работы можно услышать высокий (завывающий) звук аппарата по измельчению гранул.

9. В конце тестирования статус модуля сменяется на «Завершено»и пакет частично выталкивается.
10. Выберите «Модуль завершен» на приборной панели, чтобы ознакомиться с отчетом. Выберите

    «Печать» для выведения отчета на печать или «Сохранить», чтобы сохранить отчет в файле PDF
11. Достаньте пакет из модуля и незамедлительно выбросьте пакет в контейнер для биологически опасных веществ.

ПРИМЕЧАНИЕ: После удаления пакета отчет будет доступен только через функцию «Поиск запусков».

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроль

В каждом пакете предусмотрено два контроля:

1. **Контроль анализа ДНК**
   Контроль анализа ДНК идет с помощью дрожжевых грибков *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжевые грибки представлены в пакете в лиофилизированном виде и регидратируются при загрузке образца. Контрольный материал проходит все стадии процесса тестирования, включая лизис, очистку нуклеиновых кислот, 1-ю ступень ПЦР, разбавление, 2-ю ступень ПЦР и плавление ДНК. Положительный результат контроля указывает на то, что все шаги, выполненные в пакете

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПКК FilmArray, прошли успешно.

2. **Контроль ПЦР 2**
   Контрольный анализ ПЦР2 обнаруживает целевую ДНК, высушенную в каналах матрицы наряду с соответствующими праймерами. Положительный результат указывает на то, что 2-я стадия ПЦР прошла успешно.

Оба контрольных анализа должны быть положительными, чтобы тестирование считалось пройденным. Если какой-либо из двух типов контроля дает сбой, в поле «Контроль» в отчете по тесту (верхний правый угол) будет отображаться «Попытка не удалась» и все результаты в списке будут отмечены как недействительные. Если контроль не проходит, образец должен быть протестирован с использованием нового пакета.

Характеристики системы контрольных испытаний

Программное обеспечение FilmArray автоматически прерывает тестирование, если температура плавления (Tm) для контроля обработки ДНК или контроля ПЦР2 выходит за пределы допустимого диапазона (77,6-81,6 для контроля процесса ДНК и 74,2-78,2 для контроля ПЦР2). Если предъявляются соответствующие местные, государственные требования к контролю или требования аккредитованных организаций, пользователи могут контролировать систему, отслеживая значения Tm, чтобы контролировать процесс анализа и составлять записи в соответствии со стандартными практиками контроля качества лабораторий.[66,67] Контроль ПЦР2 используется во всех типах пакетов и поэтому может быть использован для контроля системы, когда применяются различные типы пакетов (например, РП, ГЭ, МЭ и ПКК) в одном инструменте/модуле FilmArray.

Надлежащая лабораторная практика рекомендует регулярное проведение внешнего положительного и отрицательного контролей. Культуральная среда без исследуемого образца может использоваться в качестве отрицательного контроля. Исследованные ранее положительные культуры крови или образцы, содержащие уже хорошо описанные микроорганизмы, могут использоваться в качестве положительного контроля. Внешние контроли должны применяться согласно соответствующим требованиям аккредитованной организации в зависимости от конкретного случая.

ПРИМЕЧАНИЕ: При проведении двух контрольных анализов следует записывать протоколы на отдельных контрольных диаграммах, так как ожидаемые значения Tm для этих двух элементов управления различны.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интерпретация результатов для многих организмов основана на результатах одного анализа (см. Таблицу 2). Интерпретация результатов для *Haemophilus influenzae* и групп *Staphylococcus, Streptococcus* и *Enterobacteriaceae* основывается на результатах нескольких анализов. Обнаружение генов антимикробной резистентности также основано на результатах одного анализа; однако, результаты теста сообщаются только тогда, когда специфические организмы также выявляются в образце. В этом разделе объясняются результаты испытаний и рекомендации по действиям, которые должны быть предприняты на основе результатов теста. Этот раздел также содержит информацию об известных ограничениях к проведению анализа (например, перекрестная реактивность, не выявленные штаммы), которые могут иметь важное значение в интерпретации результата теста и корреляции результатов FilmArray с результатами стандартного культурального метода и биохимической идентификацией.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ПРИМЕЧАНИЕ. Полимикробные культуры крови с выраженными признаками роста 3 или более организмов встречаются, но редко. Если в результате теста получены результаты для 3 или более организмов в образце, рекомендуется провести повторный тест образца для подтверждения полимикробного результата.
ПРИМЕЧАНИЕ. В редких случаях результат окраски по Граму и результаты с ПКК FilmArray могут не совпадать (например, обнаружение грамположительных кокков при помощи ПКК FilmArray, когда грамположительные кокки не наблюдались при окрашивании). В этих случаях результаты следует использовать в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными исследований.

Интерпретация единичных исследований

Организмы, перечисленные в таблице 2 считаются выявленными, в случае единичного положительного ответа.

Таблица 2. Интерпретация единичных исследований при помощи ПКК FilmArray

Бактерии	**Дрожжевые грибки**
Acinetobacter baumannii	*Candida albicans*
Enterococcus	*Candida glabrata*
Listeria monocytogenes	*Candida krusei*
Neisseria meningitidis	*Candida parapsilosis*
Pseudomonas aeruginosa	*Candida tropicalis*

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter baumannii является частью комплекса Acinetobacter calcoaceticus-baumannii (ACB). В дополнение к A.baumannii, комплекс включает A. calcoaceticus, A. pittii (genomospecies 3) и A. nosocomialis (genomospecies 13TU). Эти виды генетически и фенотипически связаны и не могут быть надежно дифференцированы друг от друга с использованием имеющихся методов микробной идентификации. Анализ с использованием ПКК в отношении A. baumannii обнаруживает A. baumannii; однако он также обнаруживает некоторые штаммы не-*baumannii* с различной чувствительностью. Несоответствия между результатом теста ПКК и микробиологической идентификацией могут быть вызваны неправильной идентификацией не-*baumannii* членов комплекса ACB. Перекрестной реактивности с другими видами Acinetobacter вне комплекса ACB не наблюдается.
Enterococcus
Анализ на Enterococcus обнаруживает основные виды Enterococcus (E. faecium и E. faecalis), связанные с инфекциями крови, а также несколько менее распространенные виды различной клинической значимости, включая: E. avium, E. casseliflavus, E. durans, E. gallinarum и E. hirae. E. dispar и E. saccharolyticus, которые обнаруживаются со сниженной чувствительностью и E. raffinosus, который иногда выделяется из клинических образцов, но не включен в ПКК.
ПРИМЕЧАНИЕ. Наблюдалась ограниченная перекрестная реактивность с коагулазо-отрицательными стафилококками. Анализ последовательности и эмпирическое тестирование показывают, что эта перекрестная реактивность может возникать, когда выбранные виды (S. haemolyticus, S. *epidermidis* и S. capitis) находятся в культуре крови в очень высокой концентрации.
ПРИМЕЧАНИЕ. Повышенный риск ложно-положительных результатов теста для Enterococcus наблюдался, когда ПКК FilmArray используется для тестирования стандартных анаэробных флаконов для крови BacT /

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ALERT SN марки bioMérieux.

Listeria monocytogenes
Существует около 12 известных сероваров L. monocytogenes; только три серовара (1 / 2a, 1 / 2b и 4b) являются причиной более 90% случаев листериоза у человека. ПКК предназначена для обнаружения всех известных сероваров. Последовательный анализ показывает, что возможна перекрестная реактивность с некоторыми штаммами атипичной Listeria innocua [74].

Neisseria meningitidis
ПКК обнаруживает инкапсулированные штаммы N. meningitidis. Неинкапсулированные штаммы обычно считаются невирулентными видами нормальной носоглоточной флоры и не обнаруживаются с помощью ПКК.

Pseudomonas aeruginosa
Анализ обнаруживает P. aeruginosa и не показывает перекрестную реактивность с другими видами Pseudomonas или тесно связанных видов бактерий.

ПРИМЕЧАНИЕ. Существует повышенный риск получения ложноположительных результатов теста для Pseudomonas aeruginos, когда ПКК FilmArray использует образцы, полученые из стандартных анаэробных флаконов для крови bioMérieux BacT / ALERT SN.

Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis u Candida tropicalis
В ПКК включены видоспецифические анализы включены для каждого из пяти наиболее распространенных видов грибов рода Candida, вызывающих кандидемию (Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis и Candida tropicalis). Основываясь на анализе in silico и эмпирическом тестировании, каждый анализ специфичен для обнаружения указанных видов со следующими исключениями:

- Candida albicans тесно связан с Candida dubliniensis, в связи с чем возможна ошибочная идентификация этих видов при проведении лабораторных методов. Перекрестная реактивность между анализом C.albicans и C. dubliniensis не наблюдалась, но последовательный анализ показывает, что перекрестная реактивность с C.dubliniensis возможна.
- Анализ с ПКК для обнаружения C. parapsilosis перекрестно реагирует с C. orthopsilosis. До того, как они были определены как уникальные виды, C. orthopsilosis and C. metapsilosis были классифицированы как группа II и группы III Candida parapsilosis, соответственно. Оба вида тесно связаны с Candida parapsilosis и могут быть ошибочно идентифицированны как Candida parapsilosis с использованием стандартных методов идентификации. Анализ с ПКК для C. parapsilosis не обнаруживает C. metapsilosis; однако можно предположить амплификацию C. orthopsilosis с помощью секвенирования. Анализ in silico предполагает, что возможна перекрестная реактивность с C. multigemmis, хотя таковой не наблюдалось.

ПРИМЕЧАНИЕ: Candida krusei также известена как Issatchenkia orientalis и Pichia kudriavzevkii, поэтому возможна реактивность с изолятами, однако идентифицированные как эти виды, не представляют перекрестной реактивности.

Интерпретация множественных исследований

Haemophilus influenzae
Панель для идентификации гемокультур содержит два разных теста (Hinfluenzae1 и Hinfluenzae2) для обнаружения H. influenzae.
Если один или оба теста положительны, результатом теста будет положительный ответ на Haemophilus

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

influenzae. Если оба исследования на Hinfluenzae1 и Hinfluenzae2 отрицательные, результатом теста на Haemophilus influenzae будет НЕ ОБНАРУЖЕНО.

Staphylococcus

ПКК содержит три анализа для выявления видов рода Staphylococcus. Анализ на *Staphylococcus aureus* и два видовых анализа (Staphylococcus1 и Staphylococcus2). Анализ на S.aureus выявляет все штаммы S. aureus и не реагирует перекрестно с другими организмами, включая другие виды Staphylococcus.

Многовидовой анализ выявляет наиболее распространенные коагулазо-отрицательные виды Staphylococcus (CoNS), встречающиеся в образцах культуры крови и могут также реагировать на высокий уровень S. aureus.

Программное обеспечение FilmArray объединяет результаты трех анализов на Staphylococcus в окончательный результат. Если все три анализа отрицательны, результатом теста будет - Staphylococcus НЕ ОБНАРУЖЕН. Если любой из трех анализов положительный, результатом теста будет - Staphylococcus ОБНАРУЖЕН. Результат анализа на S.aureus (положительный или отрицательный) определятся как Staphylococcus aureus (ОБНАРУЖЕН или НЕ ОБНАРУЖЕН соответственно). В таблице 7 (см. В разделе «Интерпретация генов устойчивости к противомикробным препаратам») приводится краткое изложение интерпретации этих трёх анализов, а также результаты анализа на mecA.

Как указано выше, два метода многовидовых исследований (Staphlyococcus1 и Staphylococcus2) обнаруживают наиболее часто встречающиеся CoNS, которые обнаруживаются в положительных культурах крови. Однако эта группа бактерий велика и разнообразна, в связи с этим, эффективное обнаружение с помощью тестов ПКК может варьировать. В приведенной ниже таблице представлена информация о способности ПКК обнаруживать различные виды Staphylococcus. Ожидается, что виды в столбце ОБНАРУЖЕНЫ будут достоверно выявлены при тестировании с помощью ПКК при концентрациях, наблюдаемых в положительных культурах крови (~ 5×10^6 КОЕ / мл).

Показано также, что виды, перечисленные в столбце "ОБНАРУЖИВАЮТСЯ СО СНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ", обнаруживаются при более высоких концентрациях (От 10^7 до 10^8 КОЕ / мл), но их не всегда можно обнаружить в положительных культурах крови. Виды, перечисленные в колонке "НЕ ОБНАРУЖЕНЫ" вряд ли будут обнаружены ПКК из-за несоответствия последовательности с ПКК.

Таблица 3. Краткая информация о реакционной способности ПКК для стафилококков

ОБНАРУЖЕНЫ	Обнаруживаются со сниженной чувствительностью	НЕ ОБНАРУЖЕНЫ
S. aureus	*S. capitis*	*S. auricularis*
S. caprae	*S. pasteuri*	*S. carnosus*
S. cohnii	*S. saprophyticus*	*S. lentus*
S. epidermidis	*S. simulans*	*S. pettenkoferi*
S. haemolyticus	*S. warneri*	*S. pseudointermedius*
S. hominis		*S. schleiferi*
S. lugdunensis		*S. sciuri*
S. xylosus		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Streptococcus

ПКК содержит четыре анализа для обнаружения видов бактерий рода Streptococcus. Специфические анализы включены для обнаружения группы A Strep (Spyogenes), группы B Strep (Sagalactiae) и Spneumoniae.

Четвертый анализ представляет собой многовидовой анализ (Streptococcus), предназначенный для реагирования на группу Viridans и других видов стрептококков, встречающихся в образцах культуры крови. Однако ПКК не может обнаруживать все виды стрептококков.

Программное обеспечение FilmArray объединяет результаты всех четырех исследований для бактерий рода Streptococcus в окончательный результат как показанно в таблице ниже. Если все анализы отрицательные, результатом теста будет Streptococcus НЕ ОБНАРУЖЕН.

В то же время, если какой-либо из четырех анализов положителен, результатом теста будет Streptococcus ОБНАРУЖЕН. Результаты для каждого указанного вида также сообщаются независимо.

Таблица 4. Возможные результаты анализа и соответствующие результаты испытаний для стрептококка

Интерпретация ПКК	Streptococcus анализ	Sagalactiae анализ	Spneumoniae анализ	Spyogenes анализ	Описание
Streptococcus Не обнаружен *Streptococcus agalactiae* Не обнаружен *Streptococcus pneumoniae* Не обнаружен *Streptococcus pyogenes* Не обнаружен	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Виды *Streptococcus* species не обнаружены
***Streptococcus* Обнаружен** *Streptococcus agalactiae* Не обнаружен *Streptococcus pneumoniae* Не обнаружен *Streptococcus pyogenes* Не обнаружен	**Положит.**	Отриц.	Отриц.	Отриц.	*Виды Streptococcus обнаружены* (НЕ *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, или *S. pyogenes*)
***Streptococcus* Обнаружен** ***Streptococcus agalactiae* Обнаружен** *Streptococcus pneumoniae* Не обнаружен *Streptococcus pyogenes* Не обнаружен	Любой рез-т	**Положит.**	Отриц.	Отриц.	*Streptococcus agalactiae* обнаружен
***Streptococcus* Обнаружено** *Streptococcus agalactiae* Не обнаружен ***Streptococcus pneumoniae* Обнаружено**	Любой рез-т	Отриц.	**Положит.**	Отриц.	*Streptococcus pneumoniae* обнаружен

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Streptococcus pyogenes Не обнаружен					
***Streptococcus* Обнаружен** *Streptococcus agalactiae* Не обнаружен *Streptococcus pneumoniae* Не обнаружен ***Streptococcus pyogenes* Обнаружен**	Любой рез-т	Отриц.	Отриц.	**Положит.**	*Streptococcus pyogenes* обнаружен

Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes являются тремя наиболее важными стрептококками для идентификации в культурах крови, и каждый из них обнаруживается ПКК при проведении видоспецифического анализа.

Генная мишень для каждого анализа либо встречается только у видов, представляющих интерес, либо в значительной степени сохраняется в пределах интересующих видов. Для этих анализов перекрестная реактивность с другими стрептококками не прогнозируется.

Многовидовой анализ для Streptococcus даёт ответ для следующих видов в положительных культурах крови: *S. anginosus, S. bovis, S. constellatus, S. dysgalactiae, S. equinis, S. gallolyticus, S. gordonii, S. intermedius, S. mitis, S. mutans, S. oralis, S. parasanguinis, S. pseudopneumoniae, S. salivarius u S. Sanguinis.*

Стрептококки, которые не перечислены здесь, редки и не были протестированы.

Enterobacteriaceae

ПКК включает семь анализов для обнаружения членов семейства *Enterobacteriaceae*. Для выявления *Enterobacter cloacae* (и других сложных видов E. cloacae) включены шесть специфических видовых анализов; *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp.* и *Serratia marcescens*. Седьмой анализ (энтеральный анализ) будет реагировать на некоторые (не все) виды, обнаруженные другими шестью анализами; однако его основная функция заключается в обнаружении других менее распространенных, но клинически значимых членов семейства *Enterobacteriaceae*.

В совокупности эти семь анализов обнаруживают наиболее важные, но не все виды *Enterobacteriaceae*. Как описано для других мультианалитических интерпретаций, положительный результат для любого из семи анализов, связанных с *Enterobacteriaceae*, будет генерировать результат *Enterobacteriaceae* ОБНАРУЖЕНО. Каждый конкретный результат исследования рода / вида также будет сообщаться независимо, как показано в таблице 5. Результаты для энтерального анализа не сообщаются независимо, но включаются в результат теста *Enterobacteriaceae.* Отрицательные результаты для всех семи анализов будут генерировать результат *Enterobacteriaceae* НЕ ОБНАРУЖЕНО.

Таблица 5. Возможные результаты анализа и соответствующие результаты теста для *Enterobacteriaceae*

Интерпретация ПКК FilmArray	**Enteric Анализ**	**Ecloacae Анализ**	**Ecoli Анализ**	**Koytoca Анализ**	**Kpneumoniae Анализ**	**Proteus Анализ**	**Smarcescens Анализ**	**Описание**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Enterobacteriaceae Не обнаружено *Enterobacter cloacae complex* Не обнаружено *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca* Не обнаружено *Klebsiella pneumoniae* Не обнаружено *Proteus Не обнаружено* *Serratia marcescens Не обнаружено*	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Разновидности *Enterobacteriaceae* не обнаружены (См. огр-ия метода ниже)[a]
Enterobacteriaceae Обнаружено *Enterobacter cloacae complex Не обнаружено* *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca* Не обнаружено *Klebsiella pneumoniae* Не обнаружено *Proteus Не обнаружено* *Serratia marcescens Не обнаружено*	**Положит.**	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	*Виды Enterobacteriaceae* обнаружены (комплекс *E. cloacae* не обнаружен, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, or *S. marcescens*)
Enterobacteriaceae* Обнаружено** **Комплекс *Enterobacter cloacae* *Обнаружен *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca Не обнаружено* *Klebsiella pneumoniae Не обнаружено* *Proteus Не обнаружено* *Serratia marcescens Не обнаружено*	Любой рез-т	**Положит.**	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	*Комплекс E. cloacae* обнаружен
Enterobacteriaceae Обнаружено *Комплекс Enterobacter cloacae Не обнаружено* *Escherichia coli Обнаружено* *Klebsiella oxytoca Не обнаружено* *Klebsiella pneumoniae Не обнаружено* *Proteus Не обнаружено* *Serratia marcescens Не обнаружено*	Любой рез-т	**Отр.**	**Положит.**	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**E. coli Обнаружено**
Enterobacteriaceae Обнаружено *Enterobacter cloacae complex Не обнаружено* *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca Обнаружено* *Klebsiella oxytoca Не обнаружено* *Klebsiella pneumoniae Не обнаружено* *Proteus Не обнаружено*	Любой рез-т	**Отр.**	**Отр.**	**Положит.**	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**K. oxytoca Обнаружено**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Serratia marcescens Не обнаружено								
Enterobacteriaceae Обнаружено *Enterobacter cloacae complex Не обнаружено* *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca Не обнаружено* *Klebsiella pneumoniae Обнаружено* *Proteus Не обнаружено* *Serratia marcescens Не обнаружено*	Любой рез-т	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Положит.**	**Отр.**	**Отр.**	**K. pneumoniae Обнаружено**
Enterobacteriaceae Обнаружено *Enterobacter cloacae complex Не обнаружено* *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca Не обнаружено* *Klebsiella pneumoniae Не обнаружено* *Proteus Обнаружено* *Serratia marcescens Не обнаружено*	Любой рез-т	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Положит.**	**Отр.**	**Proteus species Обнаружено**
Enterobacteriaceae Обнаружено *Enterobacter cloacae complex Не обнаружено* *Escherichia coli Не обнаружено* *Klebsiella oxytoca Не обнаружено* *Klebsiella pneumoniae Не обнаружено* *Proteus Не обнаружено* *Serratia marcescens Обнаружено*	Любой рез-т	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Отр.**	**Положит.**	**S. marcescens Обнаружено**

* *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Rahnella* spp., *Yersinia* spp., *Tatumella* spp., и *Serratia* spp. не обнаруживаются при проведении анализа *Enterobacteriaceae*.

Комплекс Enterobacter cloacae

Комплекс *Enterobacter cloacae* состоит из шести видов (*E. asburiae, E. cloacae, E. hormaechei, E. kobei, E. ludwigii и E. nimipressuralis*), которые могут быть идентифицированы фенотипическими лабораторными методами как *E. cloacae*. Из 6 видов комплекса, ПКК анализ Ecloacae детектирует *E. cloacae* (подвиды *cloacae* and *dissolvens*), *E. asburiae* и *E. hormaechei*. Обнаружение *E. kobei, E. ludwigii* и *E. nimipressuralis* не рассматривается, ввиду их низкого клинического значения.

Возможна кросс-реактивность с близкородственным Enterobacter cancerogenus (который ранее был описан как член комплекса E. cloacae, также известный как E. taylorae). Перекрестной реактивности с клинически важными *Enterobacter aerogenes* и двумя бывшими видами Enterobacter (Cronobacter sakazakii и Pantoea agglomerans) не наблюдалось.

Escherichia coli

Анализ Ecoli ПКК перекрестно реагирует с видами бактерий рода *Shigella* (*S. boydii*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri* и

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

S. sonnei); которые практически неотличимы от *E. coli* как фенотипически, так и генетически, но очень редко изолируются в культурах крови. Также наблюдается кросс-реактивность с *Escherichia fergusonii*, редким, но потенциально значимым патогеном.

Klebsiella oxytoca

Анализ ПКК в отношении *K.oxytoca* не обладает перекрёстной реактивностью с другими видами *Klebsiella* или *Enterobacteriaceae*. Однако *K. pneumoniae* или *Raoultella ornithinolytica* могут быть ошибочно идентифицированы как *K. oxytoca* при использовании стандартных лабораторных методов, что приводит к получению ложноотрицательных результатов для *K. oxytoca*. Аналогичным образом было идентифицировано несколько вариантов штаммов *K. oxytoca*, которые не будут обнаружены ПКК как *K. oxytoca*; однако эти варианты обнаруживаются с помощью энтерального анализа и сообщаются как *Enterobacteriaceae* ОБНАРУЖЕНО.

Klebsiella pneumoniae

Анализ ПКК в отношении *K.pneumoniae* обнаруживает *K. pneumoniae* (включая три подвида: *ssp. pneumoniae*, *ssp. ozaenae* и *ssp. rhinosclermatis*) и *K. variicola*. *K. variicola* является близким видом *K. pneumoniae*, который был выделен из клинических образцов. Анализ *K. pneumoniae* не реагирует перекрестно с *Klebsiella oxytoca*. Однако близкородственная *Raoultella* (ранее *Klebsiella*) *ornithinolytica* может быть ошибочно идентифицирована как *K. oxytoca* и проявляет перекрестную реактивность с анализом на *K.pneumoniae*.

Proteus

Тест с использованием ПКК в отношении *Proteus* обнаруживает четыре из пяти характерных видов (*P. mirabilis*, *P. hauseri*, *P. penneri* и *P. vulgaris*). *P. mirabilis*, *P. penneri* и *P. vulgaris* считаются оппортунистическими патогенами человека, причем *P. mirabilis* является наиболее распространенным. Пятый вид в роде *P. myxofaciens* не является известным патогеном человека, в связи с чем его обнаружение не рассматривается.

Serratia marcescens

Serratia marcescens является основным патогеном человека в роду *Serratia*, хотя были описаны редкие случаи инфицирования человека другими видами *Serratia* (*S. plymuthica*, *S. liquefaciens*, *S. rubidaea*, *S. odorifera*, *S. ficaria* и *S. fonticola*). Анализ ПКК для S.marcescens был разработан с целью обнаружения *S. marcescens*, но также проявляет переменную реактивность с отдельными видами *Serratia*. На основании секвенирования и эмпирического тестирования можно достоверно выявить *S. ficaria* и *S. entomophila* (не являются патогенами человека). Реакция с *S. odorifera* и *S. rubidaea* (редкие патогены человека) также возможна, в зависимости от количества организма в образце. *S. liquefaciens*, *S. plymuthica*, *S. fonticola*, *S. grimesii* и *S. proteamaculans* не будут обнаружены.

В дополнении к видам *Serratia*, перекрестная реактивность также наблюдалась с анализом с Smarcescens и со специфическим штаммом *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC25619), почвенной бактерией *Pseudomonas putida*, некоторыми видами *Pantoea*, такими как *P. calida* и *P. septica*, и *Raoultella ornithinolytica* (обычно ошибочно идентифицируются при использовании стандартных лабораторных методов как *Klebsiella oxytoca*).

Другие виды Enterobariaceae

Если какой-либо из описанных выше специфических анализов является положительным, результатом для *Enterobacteriaceae* будет ОБНАРУЖЕН. Тем не менее, семейство *Enterobacteriaceae* включает в себя множество дополнительных видов, которые включены в видоспецифический анализ. Энтеро-тест ПКК обнаруживает большинство, но не все виды *Enterobacteriaceae*, которые могут быть связаны с инфекцией человека, включая *Cedeceae davisiae*, *Citrobacter spp.*, *Cronobacter (Enterobacter) sakazakii*, *Enterobacter spp.* (включая *E. aerogenes*), *Escherichia spp.*, *Kluyvera ascorbata*, *Leclercia adecarboxylata*, *Raoultella spp., Salmonella*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

spp., *Shigella spp*. и *Yokenella regensburgei*.
Обнаружение некоторых других *Enterobacteriaceae* может произойти только тогда, когда организм присутствует в культуре крови в больших количествах (> 1 × 10^8 КОЕ / мл), включая Hafnia alvei, и некоторые виды *Serratia spp*. Энтеро-тест ПКК также может реагировать с членами семейства *Enterobacteriaceae*, которые являются редкими патогенами человека (*Edwardsiella spp*. и *Erwinia spp*.), а также с видами, которые обычно классифицируются как патогены растений (Brenneria spp., Dickeya spp., Pectobacterium spp. и т. д. .).
Секвенирование и результаты теста показывают, что анализы на Enterobacteriaceae с ПКК не обнаруживают *Morganella morganii*, *Providencia spp*., *Rahnella spp., Serratia liquefaciens*, *Tatumella ptyseos*, *Yersinia spp.* и другие (см. Таблицу 6 и Аналитическая Реактивность и Аналитическая Специфичность ниже).

Таблица 6. Краткая информация реакционной способности ПКК в отношении Enterobacteriaceaea

ОБНАРУЖЕНО	Обнаружено со сниженной чувствительностью	Не обнаружено
Cedeceae spp.	*Edwardsiella spp.*	*Morganella morganii*
Citrobacter spp.	*Enterobacter gergoviae*	*Providencia* spp.
Cronobacter spp.	*Hafnia alvei*	*Rahnella* spp.
Enterobacter spp.	*Pantoea* spp.	*Serratia liquefaciens*
Escherichia spp.	*Salmonella bongori*	*Serratia plymuthica*
Klebsiella spp.	*Serratia fonticola*	*Tatumella ptyseos*
Kluyvera spp.	*Serratia odorifera*	*Yersinia enterocolitica*
Leclercia adecarboxylata	*Serratia rubidaeae*	
Proteus spp.		
Raoultella spp.		
Salmonella spp.		
Shigella spp.		
*Serratia marcescens, S. ficaria, and S. entomophila*b		
Yokenella regensbergei		

Интерпретация результатов для генов противомикробной устойчивости

Результаты тестов для генов противомикробной устойчивости сообщаются только тогда, когда в одном и том же тесте обнаруживеатся соответствующий организм (как показано в таблице 7) . Таблицы 8, 9 и 10 содержат подробный список результатов анализа и соответствующие результаты теста с ПКК.

Таблица 7. Гены антимикробной резистентности и ассоциированные организмы

Гены антибактериальной устойчивости	Организм
mecA	*Staphylococcus*
*vanA/B**	*Enterococcus*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

KPC	Any *Enterobacteriaceae,* *A. baumannii,* and/or *P. aeruginosa*

*** Не сообщается в отношении рода Staphylococcus. Ванкомицин-устойчивый Staphylococcus aureus (VRSA) возможен, но случаи чрезвычайно редки.**

Результаты для каждого из генов устойчивости к противомикробным препаратам будут выведены в отчёте как:
ОБНАРУЖЕН - когда обнаружен соответствующий организм, и анализ гена устойчивости к противомикробным препаратам является положительным.
НЕ ОБНАРУЖЕНО - когда обнаружен соответствующий организм, и анализ гена антимикробной резистентности отрицательный.
N / A (Не доступно) - когда соответствующий организм НЕ ОБНАРУЖЕН независимо от результата анализа в отношении гена устойчивости к противомикробным препаратам.
ПРИМЕЧАНИЕ. Результат «Не обнаружен» для любого из генов устойчивости к противомикробным препаратам не указывает на чувствительность организма, так как устойчивость возбудителя может быть обусловлена другими механизмами.

Таблица 8. Возможные результаты теста для рода Staphylococcus и соответствующие результаты теста на ген резистентности mecA

Результаты теста ПКК FilmArray	**Staphylococcus 1/2 Анализы**	**S.aureus Анализ**	**mecA Анализ***	**Описание**
Staphylococcus Не обнаружено *Staphylococcus aureus* Не обнаружено *mecA* N/A	Отриц.	Отриц.	Любой рез-т	Виды *Staphylococcus* не обнаружены *mecA* результат не применим
***Staphylococcus* Обнаружено** *Staphylococcus aureus* Не обнаружено *mecA* Не обнаружено	**Положит.**	Отриц.	Отриц.	Виды *Staphylococcus* обнаружены **и** *mecA* не обнаружено
***Staphylococcus* Обнаружено** *Staphylococcus aureus* Не обнаружено ***mecA* Обнаружено**	**Положит.**	Отриц.	**Положит.**	*Виды Staphylococcus* (не *S. aureus*) Обнаружены **и** *mecA* Обнаружено**
***Staphylococcus* Обнаружено** ***Staphylococcus aureus* Обнаружено** *mecA* Не обнаружено	Любой рез-т	**Положит.**	Отриц.	*Staphylococcus aureus* Обнаружено **ИЛИ** *Staphylococcus aureus* и 1 и более вид *Staphylococcus* Обнаружено **и** *mecA* Не обнаружено

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

***Staphylococcus* Обнаружено *Staphylococcus aureus* Обнаружено *mecA* Обнаружено**	Любой рез-т	**Положит.**	**Положит.**	*Staphylococcus aureus* Обнаружено **или** *Staphylococcus aureus* и 1 и более вид *Staphylococcus* Обнаружено **и** *mecA* Обнаружено**

* Анализ mecA с ПКК выделит ген mecA среди всех известных типов SCCmec, включая недавно описанный вариант mecALGA251 / mecC (тип SCCmec XI).

** Как было обнаружнено, ген mecA может не принадлежать бактериям рода Staphylococcus (или S. aureus), или может содержаться только в одном из нескольких Staphylococcus spp. которые были обнаружены в культуре. Субкультивирование и AST тестирование необходимо для того, чтобы определить устойчивый и / или восприимчивый фенотип к каждому изоляту, извлеченному из образца культуры крови.

Таблица 9. Возможные результаты теста и соответствующие результаты теста на ген резистентности vanA / B

Результаты теста ПИГК FilmArray	**Enterococcus анализ**	**vanA/B анализ**	**Описание**
Enterococcus Не обнаружено *vanA/B* N/A	Отриц.	Любой рез-т	No *Enterococcus* species Обнаружено; *vanA/B* результаты не применимы
***Enterococcus* Обнаружено** *vanA/B* Не обнаружено	**Положит.**	Отриц.	*Enterococcus* species Обнаружено **AND** *vanA/B* Не обнаружено
***Enterococcus* Обнаружено** ***vanA/B* Обнаружено**	**Положит.**	**Положит.**	*Enterococcus* species Обнаружено **AND** *vanA/B* Обнаружено*

* Субкультивирование и AST тестирование необходимо для того, чтобы определить устойчивый и / или восприимчивый фенотип к каждому изоляту, извлеченному из образца культуры крови.

Таблица 10. Возможные результаты теста и соответствующие результаты теста на ген резистентности KPC

Результаты теста ПКК FilmArray	**Abaumaniii Анализ**	**Enterobacteriaceae - associated Анализы**	**P.aeruiginosa Анализ**	**KPC Анализ[a]**	**Описание**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Acinetobacter baumannii Не обнаружено *Enterobacteriaceae* Не обнаружено *Pseudomonas aeruginosa* Не обнаружено KPC N/A	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Любой рез-т	Виды *A. baumannii, Enterobacteriaceae или P. aeruginosa* не обнаружены; KPC результаты не применимы
Acinetobacter baumannii **Обнаружено** *Enterobacteriaceae* Не обнаружено *Pseudomonas aeruginosa* Не обнаружено KPC Не обнаружено	**Положит.**	Отриц.	Отриц.	Отриц.	*A. baumannii* Обнаружено; виды *Enterobacteriaceae* или *P. aeruginosa* не обнаружено **и** KPC Не обнаружено[b]
Acinetobacter baumannii **Detected** *Enterobacteriaceae* Не обнаружено *Pseudomonas aeruginosa* Не обнаружено **KPC Обнаружено**	**Положит.**	Отриц.	Отриц.	**Положит.**	*A. baumannii* Обнаружено*;* *Виды Enterobacteriaceae* или *P. aeruginosa* не обнаружены **и** KPC Обнаружено[c]
Acinetobacter baumannii Не обнаружено ***Enterobacteriaceae*** **Обнаружено** *Pseudomonas aeruginosa* Не обнаружено KPC **Не обнаружено**	Отриц.	**Любой рез-т**	Отриц.	Отриц.	*Enterobacteriaceae* species Обнаружено*;* Виды *A. baumannii* или *P. aeruginosa* не обнаружены **и** KPC Не обнаружено[b]
Acinetobacter baumannii Не обнаружено ***Enterobacteriaceae*** **Обнаружено** *Pseudomonas aeruginosa* Не обнаружено **KPC Обнаружено**	Отриц.	**Любой рез-т**	Отриц.	**Положит.**	*Виды Enterobacteriaceae* Обнаружено*;* Виды *A. baumannii* или *P. aeruginosa* не обнаружены **и** KPC Обнаружено[c]
Acinetobacter baumannii Не обнаружено *Enterobacteriaceae* Не обнаружено ***Pseudomonas aeruginosa*** **Обнаружено** KPC Не обнаружено	Отриц.	Отриц.	**Положит.**	Отриц.	*P. aeruginosa* обнаружено*;* Виды *A. baumannii* или *Enterobacteriaceae* не обнаружены **и** KPC Не обнаружено[b]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Acinetobacter baumannii Не обнаружено *Enterobacteriaceae* Не обнаружено ***Pseudomonas aeruginosa* Обнаружено** **KPC Обнаружжено**	Отриц.	Отриц.	**Положит.**	**Положит.**	*P. aeruginosa* обнаружено; Виды *A. baumannii* или *Enterobacteriaceae* не обнаружены и KPC обнаружено[c]

a. Анализ ПКК на ген KPC определяет 2-13 типы гена bla_{KPC}

b. Когда KPC ген не обнаружен, в отчете об испытаниях будет напечатан предупреждающий текст красного цвета: «ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: результат «Не обнаружен» для гена KPC не указывает на восприимчивость к карбапенемам. Грамотрицательные бактерии могут быть устойчивыми к карбапенемам вследствие механизмов, отличных от носительства гена KPC ». Это специальное предупреждение было добавлено в отчет, поскольку существует множество механизмов устойчивости к карбапенемам. В частности, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* обычно устойчивы к карбапенемам, но редко содержат ген KPC.

c. Ген KPC может быть идентифицирован не у *A. baumannii*, *Enterobacteriaceae* и / или *P. aeruginosa*, или может быть обнаружен только из одного организма из нескольких исследуемых. Субкультивирование и AST тестирование необходимо для того, чтобы определить устойчивый и / или восприимчивый фенотип к каждому изоляту, извлеченному из образца культуры крови.

Отчет по тесту ПКК FilmArray

Отчет по тесту ПКК FilmArray выводится автоматически по завершении теста и имеет три раздела: «Суммарный отчет о ходе тестирования», «Общие результаты» и «Подробности о ходе тестирования» (Чтобы ознакомиться с примером отчета по тесту см. Краткое руководство по панели для культур крови FilmArray). Отчет по тесту может быть сохранен в виде файла в формате PDF или выведен на печать.

В разделе **«Суммарный отчет о ходе тестирования»** отражаются идентификационный номер образца, время и дата тестирования, результаты контроля и сводный отчет по результатам теста. Любой организм с результатом «Обнаружено» будет отображен в списке в соответствующем поле суммарного отчета. Если все из этих тестов были отрицательными, тогда на экране будет отображено «Ничего» в поле «Обнаружено». Контроль отмечается как «Пройдено», «Неудачно» или «Недействительно». Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Поле контроля».

В разделе **«Общие результаты»** отчета по тесту перечислены результаты для каждого организма, проверяемого данной панелью. Возможные результаты для каждого организма: «Обнаружено», «Не обнаружено», «Не применимо (N/A)» или "Недействительно". Детальную информацию об интерпретации контроля и соответствующей последовательности действий в случае неудавшегося контроля см. раздел «Общие результаты».

Раздел **«Подробности о ходе тестирования»** предоставляет дополнительную информацию о ходе тестирования, включая информацию о пакете (тип, номер партии и серийный номер), статусе тестирования (завершено, не завершено, прервано, ошибка прибора, ошибка связи с прибором или программная ошибка), протоколе, который использовался для проведения теста, личности оператора, выполнившего тестирование, а также инструменте/модуле, использовавшемся для проведения тестирования.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

После завершения тестирования можно отредактировать идентификационный номер образца. Если эта информация была изменена, в отчет по тесту вносится дополнительная секция под названием **«История изменений»**. Данный раздел «История изменений» указывает все поля, которые были изменены, изначальную запись, исправленную запись, оператора, выполнившего изменения, и дату совершенного изменения. Идентификационный номер образца – это единственное поле в отчете, которое можно изменить.

Поле контроля

В поле контроля в отчете по тесту будет отображено «Выполнено», «Не выполнено» или «Недействительно». В поле контроля отображается запись «Выполнено» только в том случае, если тестирование завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы) и оба контрольных теста пакета (контроль анализа ДНК и контроль ПЦР2) были успешны. В поле контроля будет указано «Не выполнено», если тестирование было завершено успешно (отсутствуют ошибки прибора или программы), но один или оба контрольных теста пакета неудачны. Если напротив контрольного результата стоит «Не выполнено», результат для всех тестов на панели отображается как «Недействительно», а образец необходимо повторно протестировать, используя новый пакет.

Таблица 11 представляет краткий обзор и объяснение возможных результатов контроля и последующих действий.

FilmArray контролирует каждый прогон, чтобы убедиться, что прибор работает в соответствии со спецификациями и обнаруживает ошибки аппаратного или программного обеспечения, которые могут повлиять на точность результатов теста. Если обнаруживается неисправность прибора или возникает ошибка в ПО, аналитический цикл прекращается автоматически, а в поле «Управление» в отчете будет отображаться «Неверно», и все результаты теста в сводке результатов отчета также будут отображаться как «Неверно». Чтобы определить, почему проведение теста не удалось выполнить, обратите внимание на какие-либо конкретные коды ошибок, отображаемые на экране, и обратитесь к разделу «Состояние выполнения» в разделе отчёта «Сведения о прогоне». В строке состояния прогона будет выведено сообщение «Незавершено», «Отменено», «Ошибка программного обеспечения», «Ошибка прибора» или «Ошибка связи с прибором». Обратитесь к руководству оператора FilmArray или обратитесь в службу технической поддержки для получения дополнительной информации. Образец следует повторно протестировать после исправления ошибки или с помощью альтернативного инструмента / модуля FilmArray.

Таблица 11. Интерпретация поля контроля в отчете по тесту ПКК FilmArray

Результаты контроля	Объяснение	Необходимые действия	Итог
Выполнено	Тестирование завершено успешно и Оба контроля пакета прошли успешно.	Нет	Описание результатов, включённых в отчет по тесту.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Не выполнено	Тестирование завершено успешно НО По крайней мере один из контролей пакетов (контроль анализа ДНК и/или контроль ПЦР2) не удался.	Повторите тест, используя новый пакет.	Следует принять результаты повторенного теста. Если ошибка повторяется, свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.
Недействительно	Контроли недействительны, т.к. тестирование не завершено. (Обычно это указывает на программную или аппаратную ошибку).	Отметьте коды ошибок, выводимые на экран во время тестирования и в поле «Статус тестирования»в разделе отчета «Подробности о ходе тестирования». Обратитесь к соответствующему руководству по эксплуатации FilmArray или свяжитесь с отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций. Если ошибку устранить не получилось, повторите тест или повторите тест,	Примите действительные результаты повторного тестирования. Если ошибка повторяется, свяжитесьс отделом технической поддержки для получения дальнейших инструкций.

Подведение результатов – интерпретация

Результаты теста ПКК FilmArray относительно выявляемых микроорганизмаов расположены в двух местах отчёта. Раздел «Подведение результатов – интерпретация» содержит полный перечень результатов теста. Возможные результаты для каждого организма включают сообщения «Обнаружено», «Не обнаружено», «Неоднозначно» и «Недействительно». В таблице 12 приведены пояснения для каждой интерпретации и указаны рекомендации для дальнейших действий, необходимых для получения конечного результата.

Таблица 12. Сообщение результатов и необходимые действия

Результат	Объяснение	Действие

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обнаружено	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И Пробы, для детекции организма (или выявления гена резистентности) были ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ	Результаты в отчете. ПРИМЕЧАНИЕ. Если результаты обнаружения получены для 3 или более организмов в образце, рекомендуется повторный тест образца для подтверждения результатов полимикробной реакции.
Не обнаружено	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И Пробы, ассоциированные с интерпретацией, отрицательны(не соответствуют требованиям для положительной пробы, описанным в части «Обнаружено»).	Результаты в отчете.
N/A (неоднозначно) (применимо только вирусу гриппа A)	Тестирование успешно завершено И контроли пакета прошли успешно («Выполнено») И для гриппа A не информативно.	Повторное тестирование образца с использованием нового пакета, затем отчёт исходя из результатов повторного тестирования
Недействительно	Тестирование не было завершено успешно (прервано, не завершено, ошибка связи с инструментом, ошибка инструментаили программная ошибка) ИЛИ Контроли пакета не выполнены («Неудачно»)	Для получения инструкций см. таблицу 11, Интерпретация поля контроля в отчете FilmArray.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

• В смешанных культурах ПКК FilmArray может не идентифицировать все обнаруживаемые организмы в образце в зависимости от концентрации каждой присутствующей мишени.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

• ПКК FilmArray может не различать смешанные культуры, когда два или более видов одного и того же рода или группы организмов присутствуют в образце (например, *S. aureus* и *S. epidermidis*).

• Проведение теста назначается врачом

• Характеристики панели для культур крови FilmArray были установлены только для систем FilmArray, FilmArray 2.0 и FilmArray Torch.

• Этот тест является качественным тестом и не дает количественной оценки для организма (ов) в образце.

• Эффективность этого теста оценивалась только с помощью флаконов для культур крови BD BACTEC Plus Aerobic / F.

• Этот продукт не следует использовать для тестирования питательной среды культуры крови, содержащей уголь. Уголь может содержать нежизнеспособные организмы и / или нуклеиновую кислоту на уровнях, которые могут быть обнаружены на панели ПКК FilmArray.

• Противомикробная резистентность может возникать вследствие нескольких механизмов. А отрицательный результат анализа на наличие гена резистентности к противомикробным препаратам FilmArray не указывает на чувствительность к антимикробной терапии. Для определения антимикробной чувствительности требуется субкультурное и стандартное тестирование для определения чувствительности изолятов.

• Результаты анализов на наличие гена резистентности к антимикробным препаратам на системе FilmArray не связывают со специфическим геном устойчивости у конкретного организма. При смешанном росте, ПКК FilmArray не связывает устойчивость ванкомицина от vanA / B со специфическими Enterococcus sp .; mecA-опосредованную устойчивость метициллина с S. aureus или другим Staphylococcus sp .; или KPC опосредованную карбапенем-резистентность с Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii или Pseudomonas aeruginosa.

• ПКК FilmArray не проводит анализы для облигатных анаэробных организмов, которые могут быть обнаружены в культуре крови.

• Было показано, что полимерный сорбент, содержащийся в средах для культуры крови, вызывают сбои в контроле работы пакетов и влияют на результаты анализа. Образцы культуры крови необходимо собирать и проверять в соответствии с предоставленными инструкциями. После этих процедур предотвращается введение полимерного сорбента в образец и / или тест FilmArray.

• Образцы культуры крови должны быть протестированы в течение 8 часов после того, как они будут помечены как положительные с помощью прибора для мониторинга измерений культуры крови.

• Этот тест не был утвержден для тестирования образцов, отличных от положительных образцов культуры крови, которые демонстрируют присутствие организмов при оценке окраски по Граму.

• Результаты этого теста должны быть сопоставлены с клинической историей, эпидемиологическими данными и другими данными, доступными клиницисту, наблюдающему за пациентом.

• ПКК FilmArray не обнаруживает все виды в семействе *Enterobacteriaceae*. *Morganella spp., Providencia spp., Rahnella spp.,* и *Yersinia spp*. не будут обнаружены.

• Основываясь на данных сиквенсного анализа, ПКК может не обнаружить серотипы 11A и 19 *S. pneumoniae* или может обнаруживать эти серотипы со сниженной чувствительностью по сравнению с другими серотипами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

• ПКК не обнаруживает инкапсулированный Neisseria meningitidis, содержащий последовательности гена варианта ctrA, описанные в ссылках на литературу. [75-76].

• Панель для культут крови FilmArray обнаруживает не все виды *Enterococcus*, *Proteus*, *Staphylococcus* или *Streptococcus*.

• Анализ с ПКК FilmArray для *Enterococcus* может перекрестно реагировать с высоким уровнем коагулаз-отрицательных стафилококков (CoNS). Перекрестная реактивность может возникать, когда отдельные виды CoNS (*S. haemolyticus, S. epidermidis* и *S. capitis*) находятся в культуре крови в высоких концентрациях.

• Несоответствия между результатом теста панели ПКК и идентификацией микроорганизмов могут быть связаны с неспособностью достоверно дифференцировать виды на основе стандартных методов фенотипической микробиологической идентификации.

• Обнаружение генов антимикробной резистентности зависит от надлежащего сбора, обработки, транспортировки, хранения и подготовки образцов. Несоблюдение надлежащих процедур на любом из этих этапов может привести к неправильным результатам. Существует риск ложных или ложноотрицательных значений, возникающих в результате неправильного сбора, транспортировки или обработки образцов.

• Отрицательный результат ПКК FilmArray не исключает возможности заражения крови. Отрицательные результаты теста могут возникать вследствие отсутствия молекулярной последовательности, на которую нацелен анализ, наличия ингибиторов, технических ошибок, смешения образцов или наличия возбудителя не включенного в панель. На результаты теста также может влиять одновременная антибактериальная / противогрибковая терапия или содержание организма в образце, которое находится ниже предела обнаружения для теста. Отрицательные результаты не должны использоваться в качестве единственной основы для диагностики, лечения или других врачебных решений.

• Концентрация организмов и ампликона может привести к ошибочным результатам для этого теста. Особое внимание следует уделить лабораторным мерам предосторожности, указанным в разделе «Предупреждения и меры предосторожности».

• Существует риск ложноположительных значений, возникающих в результате перекрестного заражения целевыми организмами, их нуклеиновых кислот или продуктов амплификации или в результате неспецифических сигналов в анализе.

• Если в образце обнаружено три или более отдельных организмов, рекомендуется провести повторный тест, чтобы подтвердить результат полимикробной реакции.

• Перекрестная реактивность с организмами, отличными от тех, которые перечислены в разделе «Интерпретация организма» выше, может привести к ошибочным результатам.

• Влияние посторонних веществ было оценено лишь для тех, которые указаны в маркировке. Присутствие других веществ, не описанных в инструкции, также может привести к получению ошибочных результатов.

• Производительность ПКК FilmArray для *Listeria monocytogenes* проводилась только с использованием образцов, полученных культуральным методом.

• Штаммы *S. aureus*, содержащие ген mecC (ранее mec_{ALG251}), будут представлены в отчетё, как содержащие mecA.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

• Комплексное тестирование и анализы in silico продемонстрировали, что панель для культур крови FilmArray может обладать пониженной чувствительностью к некоторым организмам, обнаруженным с помощью анализа на уровне рода или семейства. Следующие виды не могут быть обнаружены при содержании в количестве, достаточном для положительной оценки роста во флаконах с гемокультурой, но могут быть обнаружены при более высоких концентрациях, в течение до 8 часов после получения положительного результата: *Enterococcus dispar, Enterococcus saccharolyticus, Staphylococcus capitis , Staphylococcus microti, Staphylococcus pasteuri, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus simiae, Staphylococcus simulans, Staphylococcus succinus, Staphylococcus warneri, Streptococcus parauberis, Edwardsiella tarda, Enterobacter gergoviae, Hafnia alvei, Pantoea spp., Salmonella bongori, Serratia fonticola, Serratia odorifera* и *Serratia rubidaea*.

• Погранично-устойчивые к оксациллину *Staphylococcus aureus* (BORSA) и умеренно устойчивые штаммы *S. aureus* (MODSA) демонстрируют пониженную восприимчивость к оксациллину из-за гиперпродукции бета-лактамаз или модификаций пенициллина-связывающего белка соответственно. Штаммы BORSA и MODSA не содержат ген mecA. В таком случае для этих штаммов при проведении теста ПКК FilmArray в отчёте будет указано mecA Не обнаружено.

• При отрицательном результате анализа для Enterococcus, результат для гена vanA / B не сообщается, также как и для резистентных к ванкомицину Staphylococcus aureus (VRSA).

• В редких случаях результат окраски по Граму и результаты ПКК FilmArray могут отличаться (например, обнаружение грамположительных кокков при помощи ПRR FilmArray, когда грамположительные кокки не наблюдаются в мазках). В этих случаях результаты следует использовать в сочетании с другими клиническими и лабораторными результатами.

• Питательные среды для гемокультур могут содержать нежизнеспособные организмы и / или нуклеиновые кислоты в количествах, которые могут быть обнаружены панелью FilmArray, что приводит к ложноположительным результатам теста. Как правило, эти ложные срабатывания будут иметь более чем один положительный результат, потому что ПКК также обнаружит организм, который растет в бутылке с культурой.

• Существует повышенный риск ложноположительных результатов теста для *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcu*s, когда ПКК FilmArray использует культуральную среду из флаконов bioMérieux BacT / ALERT SN. Если при подготовке анализа были использованы такие флаконы, то положительные результаты для *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus* должны быть подтверждены другими методами до сообщения результатов испытаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *National Vital Statistics Reports, Deaths: Preliminary Data for 2010.*; Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_04.pdf.
2. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.* Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
3. Fisher, K. and C. Phillips, *The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus.* Microbiology, 2009. **155**(Pt 6): p. 1749-57.
4. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study.* Clin Infect Dis, 2004. **39**(3): p. 309-17.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

5. Sood, S., et al., *Enterococcal infections & antimicrobial resistance.* Indian J Med Res, 2008. **128**(2): p. 111-21.
6. Shahban, S.A., N. Manjula, and S. Siddiqui, *Listeria septicaemia following insertion of a dynamic hip screw: A case report and literature review.* Int J Surg Case Rep, 2012. **3**(9): p. 448-50.
7. Wing, E.J. and S.H. Gregory, *Listeria monocytogenes: clinical and experimental update.* J Infect Dis, 2002. **185 Suppl 1**: p. S18-24.
8. Disson, O. and M. Lecuit, *Targeting of the central nervous system by Listeria monocytogenes.* Virulence, 2012. **3**(2): p. 213-21.
9. Vazquez-Boland, J.A., et al., *Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants.* Clin Microbiol Rev, 2001. **14**(3): p. 584-640.
10. Versalovic, J., *Manual of clinical microbiology*. 10th ed, ed. A.S.f. Microbiology. 2011, Washington DN: ASM Press.
11. Hidron, A.I., et al., *NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(11): p. 996-1011.
12. Cunningham, M.W., *Pathogenesis of group A streptococcal infections.* Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(3): p. 470-511.
13. Efstratiou, A., *Group A streptococci in the 1990s.* J Antimicrob Chemother, 2000. **45 Suppl**: p. 3-12.
14. Stoll, B.J., et al., *Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues.* Pediatrics, 2011. **127**(5): p. 817-26.
15. Peleg, A.Y., H. Seifert, and D.L. Paterson, *Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen.* Clin Microbiol Rev, 2008. **21**(3): p. 538-82.
16. Dijkshoorn, L., A. Nemec, and H. Seifert, *An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii.* Nat Rev Microbiol, 2007. **5**(12): p. 939-51.
17. Robledo, I.E., et al., *Detection of KPC in Acinetobacter spp. in Puerto Rico.* Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(3): p. 1354-7.
18. Higgins, P.G., et al., *A PCR-based method to differentiate between Acinetobacter baumannii and Acinetobacter genomic species 13TU.* Clin Microbiol Infect, 2007. **13**(12): p. 1199-201.
19. Fedler, K.A., D.J. Biedenbach, and R.N. Jones, *Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2006. **56**(4): p. 427-36.
20. Lockhart, S.R., et al., *Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004.* J Clin Microbiol, 2007. **45**(10): p. 3352-9.
21. Paterson, D.L., *Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae.* Am J Infect Control, 2006. **34**(5 Suppl 1): p. S20-8; discussion S64-73.
22. Diekema, D.J., et al., *Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997.* Clin Infect Dis, 1999. **29**(3): p. 595-607.
23. Mezzatesta, M.L., F. Gona, and S. Stefani, *Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance.* Future Microbiol, 2012. **7**: p. 887-902.
24. Abbott, S.L., *Klebsiella, enterobacter, citrobacter, serratia, plesiomonas, and other enterobacteriaceae*, in *Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition*, J. Versalovic, Carroll, K. C., Funke, G., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., and Warnock, D. W., Editor. 2011, ASM press: Washington, D. C. p. 639 - 657.
25. Anderson, D.J., et al., *Seasonal variation in Klebsiella pneumoniae bloodstream infection on 4 continents.* J Infect Dis, 2008. **197**(5): p. 752-6.
26. Kim, B.N., et al., *Retrospective analysis of clinical and microbiological aspects of Klebsiella oxytoca bacteremia over a 10-year period.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002. **21**(6): p. 419-26. BioFire Diagnostics, LLC FilmArray BCID Panel CE IVD Instruction Booklet **83**
27. Kovtunovych, G., et al., *Identification of Klebsiella oxytoca using a specific PCR assay targeting the polygalacturonase pehX gene.* Res Microbiol, 2003. **154**(8): p. 587-92.
28. Park, J.S., et al., *Evaluation of three phenotypic identification systems for clinical isolates of Raoultella ornithinolytica.* J Med Microbiol, 2011. **60**(Pt 4): p. 492-9.
29. Laupland, K.B., et al., *Population-based laboratory surveillance for tribe Proteeae isolates in a large Canadian health region.* Clin Microbiol Infect, 2007. **13**(7): p. 683-8.
30. Nagano, N., et al., *Nosocomial outbreak of infections by Proteus mirabilis that produces extended-spectrum CTX-M-2 type beta-lactamase.* J Clin Microbiol, 2003. **41**(12): p. 5530-6.
31. Chen, C.Y., et al., *Proteus mirabilis urinary tract infection and bacteremia: risk factors, clinical presentation, and outcomes.* J Microbiol Immunol Infect, 2012. **45**(3): p. 228-36.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

32. Luzzaro, F., et al., *Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **69**(4): p. 363-9.
33. Aucken, H.M. and T.L. Pitt, *Antibiotic resistance and putative virulence factors of Serratia marcescens with respect to O and K serotypes.* J Med Microbiol, 1998. **47**(12): p. 1105-13.
34. Janda, J.M.a.S.L.A., *The enterobacteria*. 2nd ed. 2005, Washington DC: ASM Press.
35. Agrawal, A. and T.F. Murphy, *Haemophilus influenzae infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era.* J Clin Microbiol, 2011. **49**(11): p. 3728-32.
36. Ladhani, S., et al., *Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006.* Emerg Infect Dis, 2010. **16**(3): p. 455-63.
37. Bilukha, O.O. and N. Rosenstein, *Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Recomm Rep, 2005. **54**(RR-7): p. 1-21.
38. Dolan-Livengood, J.M., et al., *Genetic basis for nongroupable Neisseria meningitidis.* J Infect Dis, 2003. **187**(10): p. 1616-28.
39. Claus, H., et al., *Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport.* Microbiology, 2002. **148**(Pt 6): p. 1813-9.
40. Sadler, F., et al., *Genetic analysis of capsular status of meningococcal carrier isolates.* Epidemiol Infect, 2003. **130**(1): p. 59-70.
41. Munro, R., *Meningococcal disease: treatable but still terrifying.* Intern Med J, 2002. **32**(4): p. 165-9.
42. Milonovich, L.M., *Meningococcemia: epidemiology, pathophysiology, and management.* J Pediatr Health Care, 2007. **21**(2): p. 75-80.
43. Pollard, A.J., et al., *Emergency management of meningococcal disease: eight years on.* Arch Dis Child, 2007. **92**(4): p. 283-6.
44. Yang, M.A., et al., *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes.* J Korean Med Sci, 2011. **26**(5): p. 612-8.
45. Haynes, A., 3rd, et al., *Syndecan 1 shedding contributes to Pseudomonas aeruginosa sepsis.* Infect Immun, 2005. **73**(12): p. 7914-21.
46. Morales, E., et al., *Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa acquisition.* BMC Health Serv Res, 2012. **12**: p. 122.
47. Correa, A., et al., *First report of a Pseudomonas aeruginosa isolate coharboring KPC and VIM carbapenemases.* Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(10): p. 5422-3.
48. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem.* Clin Microbiol Rev, 2007. **20**(1): p. 133-63.
49. Klotz, S.A., et al., *Polymicrobial bloodstream infections involving Candida species: analysis of patients and review of the literature.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2007. **59**(4): p. 401-6.
50. Lockhart, S.R., et al., *Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011.* J Clin Microbiol, 2012. **50**(11): p. 3435-42.
51. Cornet, M., et al., *Molecular identification of closely related Candida species using two ribosomal intergenic spacer fingerprinting methods.* J Mol Diagn, 2011. **13**(1): p. 12-22.
52. Bouchami, O., et al., *Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus hominis (MRSHo): low clonality and reservoirs of SCCmec structural elements.* PLoS One, 2011. **6**(7): p. e21940.
53. Shore, A.C., et al., *Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Antimicrob Agents Chemother, 2011. **55**(8): p. 3765-73.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



Для получения дополнительной информации по нашей продукции и приложениям, пожалуйста, обратитесь в отдел поддержки клиентов «БайоФайер Дайегностикс», к местному представителю по продажам«bioMérieux»или официальному дистрибьютеру.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru